(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) **1-0036307**

(51)[7] **C07D 487/04**; A61K 31/506; A61K 31/5377; A61K 31/5383; C07D 519/00; A61P 29/00; C07D 453/00; A61K 31/5025; A61K 31/541

(13) **B**

(21) 1-2019-05031
(22) 15/02/2018
(86) PCT/US2018/018431 15/02/2018
(87) WO2018/152368 23/08/2018
(30) 62/460,013 16/02/2017 US
(45) 25/07/2023 424
(43) 25/12/2019 381A

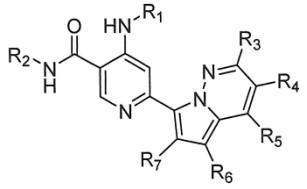
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America

(72) BACON, Elizabeth, M. (US); BRIZGYS, Gediminas (US); CHIN, Elbert (US); CHOU, Chienhung (US); COTTELL, Jeromy, J. (US); LINK, John, O. (US); TAYLOR, James, G. (US); TSE, Winston, C. (US); WRIGHT, Nathan, E. (US); YANG, Zheng-Yu (US); ZHANG, Jennifer, R. (US); ZIPFEL, Sheila, M. (US).

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

(54) HỢP CHẤT PYROLO[1,2-B]PYRIDAZIN HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ CỦA KINAZA-4 KẾT HỢP VỚI THỤ THỂ INTERLEUKIN-1 (IRAK4) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I);

trong đó các nhóm biến đổi được xác định trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới là chất ức chế của IRAK4 kinaza. Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza-4 kết hợp với thụ thể interleukin-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase-4: IRAK4) là kinaza serin–threonin đóng vai trò làm chất trung gian trong tầng tín hiệu interleukin-1/thụ thể giống Toll (interleukin-1/Toll-like receptor: IL-1/TLR). Cụ thể hơn, IRAK4 có trong quá trình hoạt hóa tầng tín hiệu gen đáp ứng chính 88 (MyD88) biệt hóa protein dạng tủy thích hợp và được cho rằng đóng vai trò trong các rối loạn liên quan đến viêm cũng như trong bệnh ung thư và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis: NASH). Tín hiệu thông qua IL-1R/TLR dẫn đến sự hoạt hóa MyD88 mà tìm thêm IRAK4 và IRAK1 để tạo phức hợp tín hiệu. Sau đó, phức hợp này tương tác với một loạt kinaza, protein thích hợp, và ligaza, cuối cùng dẫn đến sự hoạt hóa của chất tăng cường chuỗi nhẹ kapa yếu tố hạt nhân của tế bào B hoạt hóa (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells: NF-κB) và protein-1 hoạt hóa, sinh ra các xytokin gây viêm.

Do đó, các chất ức chế của IRAK4 có thể là hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn viêm, bao gồm các rối loạn tự miễn, như viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis: RA), bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease: IBD), bệnh gút, viêm khớp Lyme, lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus: SLE), hội chứng Sjogren và viêm cơ tim do virut. (Joosten, L.A.B et al., TOLL-LIKE RECEPTORS AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATIC DISEASES: NEW DEVELOPMENTS, Nat. Rev. Rheumatol., 346 | JUNE 2016 12; 344-357 công bố trực tuyến vào ngày 12/05/2016) (Valaperti, A. et al., INNATE IMMUNE INTERLEUKIN-1RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4 EXACERBATES VIRAL MYOCARDITIS BY REDUCING $CCR5^{+}CD11b^{+}$ MONOCYTE MIGRATION AND IMPAIRING INTERFERON PRODUCTION, Circulation, 128 | SEPTEMBER 2013 14; 1542-1554), cũng như Type I interferonopathies, như

hội chứng Aicardi-Goutières, bệnh luput chilblain có yếu tố gia đình (Familial chilblain lupus), và bệnh lý mạch máu võng mạc với loạn dưỡng não chất trắng (Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy), (Lee-Kirsch et al., TYPE I INTERFERONOPATHIES—AN EXPANDING DISEASE SPECTRUM OF IMMUNODYSREGULATION, Semin. Immunopathol. (2015) 37:349–357).

Ngoài ra, một số bệnh ung thư nhất định, bao gồm u lympho, có thể bao gồm một hoặc nhiều đột biến trong protein thích hợp MYD88, dẫn đến tầng tín hiệu hoạt động cơ bản mà có thể thúc đẩy sự sống sót của tế bào khối u. (Kelly et al., IRAK4 inhibitors for autoimmunity and lymphoma, J. Exp. Med. 2015 Vol. 212 No. 13 2189–2201)

Do đó, chất ức chế của IRAK4 có thể là hữu dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư, bao gồm u lympho.

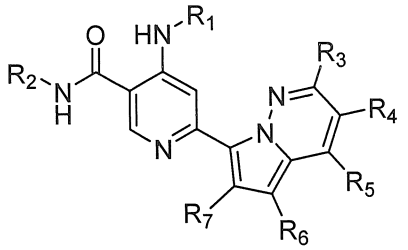
Hiện nay không có dược phẩm ức chế IRAK4 nào được chấp thuận. Do đó, sẽ là có lợi khi tạo ra hợp chất ức chế IRAK4 có các đặc tính thích hợp như dược chất để dùng cho động vật có vú, đặc biệt là người.

WO2016210034, WO2016210036, WO2015150995, WO2016127024, và WO2016210037 đề cập đến các hợp chất nêu trên có tác dụng làm chất ức chế IRAK4.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất và dược phẩm có tác dụng làm chất ức chế của IRAK4. Một số hợp chất của sáng chế có thể tìm thấy dùng trong dược phẩm, cùng với ít nhất một tá dược dược dụng, để điều trị cho đối tượng cần điều trị. Các hợp chất theo sáng chế còn được phát hiện ức chế việc sản sinh TNFα, IL-6, IL-1β và IL-23, tất cả các chất này đều là chất trung gian của phản ứng viêm. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm, bao gồm dược phẩm, bộ kit chứa các hợp chất này, và phương pháp sử dụng và điều chế các hợp chất này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó:

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ:

C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

$-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, hoặc -H;

mỗi R^3 và R^4 độc lập được chọn từ:

H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$,
$-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$,
$-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1;

C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1;

heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

mỗi R^5, R^6 và R^7 độc lập được chọn từ:

H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, hoặc $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12}$;

C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

xycloprοpyl, oxetanyl hoặc azetidinyl tùy ý được thế bằng Z^1;

Z^1 độc lập là oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a};

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b};

mỗi R^{12} độc lập là H, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a};

mỗi Z^{1b} độc lập là oxo, hydroxy, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O(C_{1-9}$ alkyl), $-O(C_{2-6}$ alkenyl), $-O(C_{2-6}$ alkynyl), $-O(C_{3-15}$ xycloalkyl), $-O(C_{1-8}$ haloalkyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -O(heteroxyclyl), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alkyl), $-NH(C_{2-6}$

alkenyl), -NH(C_{2-6} alkynyl), -NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NH(C_{1-8} haloalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heteroxyclyl), -N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -N(C_{2-6} alkenyl)$_2$, -N(C_{2-6} alkynyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -N(C_{1-8} haloalkyl)$_2$, -N(aryl)$_2$, -N(heteroaryl)$_2$, -N(heteroxyclyl)$_2$, -N(C_{1-9} alkyl)(C_{3-15} xycloalkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{2-6} alkenyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{2-6} alkynyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{3-15} xycloalkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{1-8} haloalkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(aryl), -N(C_{1-9} alkyl)(heteroaryl), -N(C_{1-9} alkyl)(heteroxyclyl), -C(O)(C_{1-9} alkyl), -C(O)(C_{2-6} alkenyl), -C(O)(C_{2-6} alkynyl), -C(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -C(O)(C_{1-8} haloalkyl), -C(O)(aryl), -C(O)(heteroaryl), -C(O)(heteroxyclyl), -C(O)O(C_{1-9} alkyl), -C(O)O(C_{2-6} alkenyl), -C(O)O(C_{2-6} alkynyl), -C(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -C(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -C(O)O(aryl), -C(O)O(heteroaryl), -C(O)O(heteroxyclyl), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} alkyl), -C(O)NH(C_{2-6} alkenyl), -C(O)NH(C_{2-6} alkynyl), -C(O)NH(C_{3-15} xycloalkyl), -C(O)NH(C_{1-8} haloalkyl), -C(O)NH(aryl), -C(O)NH(heteroaryl), -C(O)NH(heteroxyclyl), -C(O)N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} alkenyl)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} alkynyl)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} haloalkyl)$_2$, -C(O)N(aryl)$_2$, -C(O)N(heteroaryl)$_2$, -C(O)N(heteroxyclyl)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heteroxyclyl), -NHC(O)O(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heteroxyclyl), -NHC(O)NH(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)NH(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)NH(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)NH(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)NH(aryl), -NHC(O)NH(heteroaryl), -NHC(O)NH(heteroxyclyl), -SH, -S(C_{1-9} alkyl), -S(C_{2-6} alkenyl), -S(C_{2-6} alkynyl), -S(C_{3-15} xycloalkyl), -S(C_{1-8} haloalkyl), -S(aryl), -S(heteroaryl), -S(heteroxyclyl), -NHS(O)(C_{1-9} alkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(S(O)(C_{1-9} alkyl), -S(O)N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -S(O)(C_{1-9} alkyl), -S(O)(NH)(C_{1-9} alkyl), -S(O)(C_{2-6} alkenyl), -S(O)(C_{2-6} alkynyl), -S(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -S(O)(C_{1-8} haloalkyl), -S(O)(aryl), -S(O)(heteroaryl), -S(O)(heteroxyclyl), -S(O)$_2$(C_{1-9} alkyl), -S(O)$_2$(C_{2-6} alkenyl), -S(O)$_2$(C_{2-6} alkynyl), -S(O)$_2$(C_{3-15} xycloalkyl), -S(O)$_2$(C_{1-8} haloalkyl), -

$S(O)_2$(aryl), -$S(O)_2$(heteroaryl), -$S(O)_2$(heteroxyclyl), -$S(O)_2NH(C_{1-9}$ alkyl), hoặc -$S(O)_2N(C_{1-9}$ alkyl)$_2$;

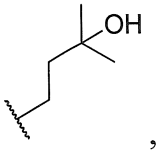
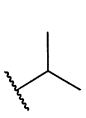
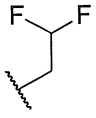
trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-9} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, -OH, $-NH_2$, -NH(C_{1-9} alkyl), -NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NH(C_{1-8} haloalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heteroxyclyl), -N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heteroxyclyl), -NHC(O)O(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heteroxyclyl), -NHC(O)NH(C_{1-9} alkyl), -S(O)(NH)(C_{1-9} alkyl), $S(O)_2$(C_{1-9} alkyl), -$S(O)_2$(C_{3-15} xycloalkyl), -$S(O)_2$(C_{1-8} haloalkyl), -$S(O)_2$(aryl), -$S(O)_2$(heteroaryl), -$S(O)_2$(heteroxyclyl), -$S(O)_2NH(C_{1-9}$ alkyl), -$S(O)_2N(C_{1-9}$ alkyl)$_2$, -O(C_{3-15} xycloalkyl), -O(C_{1-8} haloalkyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -O(heteroxyclyl), hoặc -O(C_{1-9} alkyl); và

với điều kiện là nếu R^1 là C_3 alkyl, R^2 là C_5 alkyl được thế bằng F và hydroxyl, R^3, R^5, R^6, R^7 là H, và R^4 là CN, thì R^1 được thế bằng Z^1;

hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó.

Theo một phương án, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^1 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1, với điều kiện là nếu R^1 là C_3 alkyl, R^2 là C_5 alkyl được thế bằng F và hydroxyl, R^3, R^5, R^6, R^7 là H, và R^4 là CN, thì R^1 được thế bằng Z^1.

Theo một phương án, nếu R^1 hoặc R^2 là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh, hai nhóm Z^1 đều gắn vào cùng một nguyên tử trên nhóm R^1 hoặc nhóm R^2, hoặc hai nhóm Z^1 gắn với các nguyên tử liền kề trên nhóm R^1 hoặc nhóm R^2, gắn với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh.

Theo một phương án, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là  ,  ,  , hoặc .

Theo một phương án, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là metyl.

Theo một phương án, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{6-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

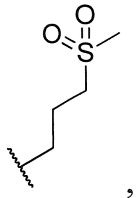
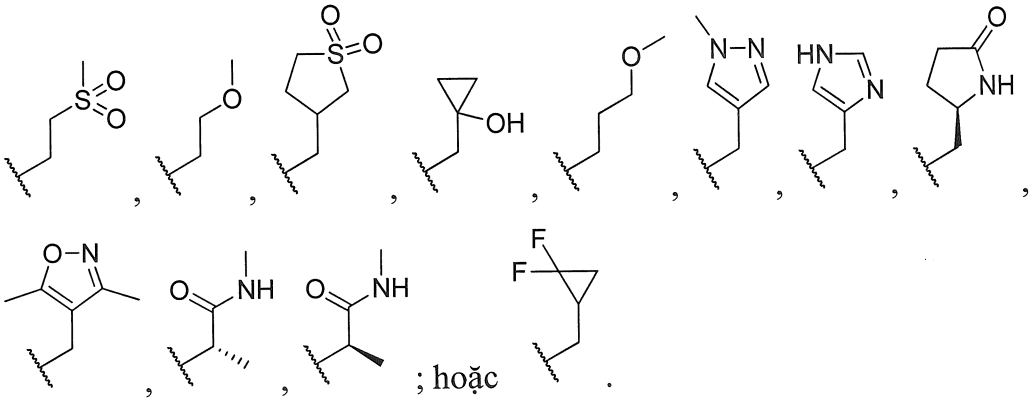
Theo một phương án, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{1-5} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, oxo, -CN, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, naphtyl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng chứa nitơ hoặc lưu huỳnh, heteroxyclyl hai vòng, C_{7-15} xycloalkyl, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

R^9 mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl;

trong đó mỗi C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{1-5} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó mỗi C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, naphtyl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng chứa nitơ hoặc lưu huỳnh, heteroxyclyl hai vòng, hoặc C_{7-15} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo một phương án, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là  ,  ; hoặc .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-5} alkyl này được thế bằng một hoặc nhiều C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl;

trong đó C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

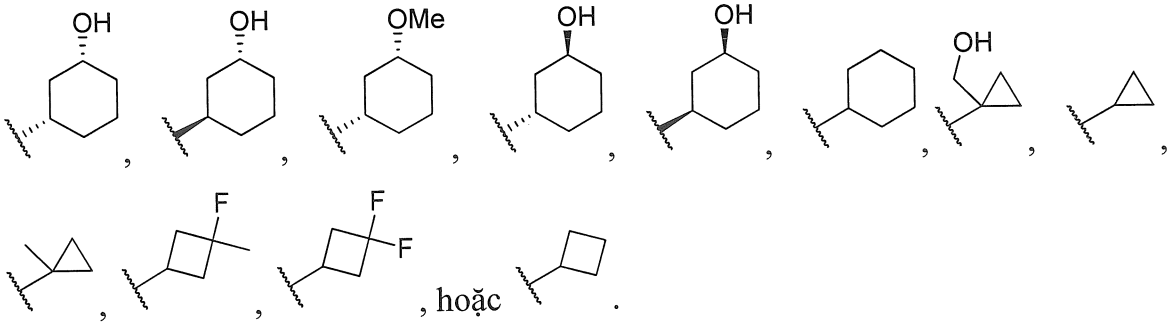
trong đó C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl này được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, -CN, C_{2-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó mỗi C_{2-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng F hoặc –OH và được thế bằng một hoặc nhiều hơn một

phần tử thế được chọn từ C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl; trong đó C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl này được thế bằng hai hoặc nhiều hơn hai phần tử thế được chọn từ -OH và $–CH_3$ và tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

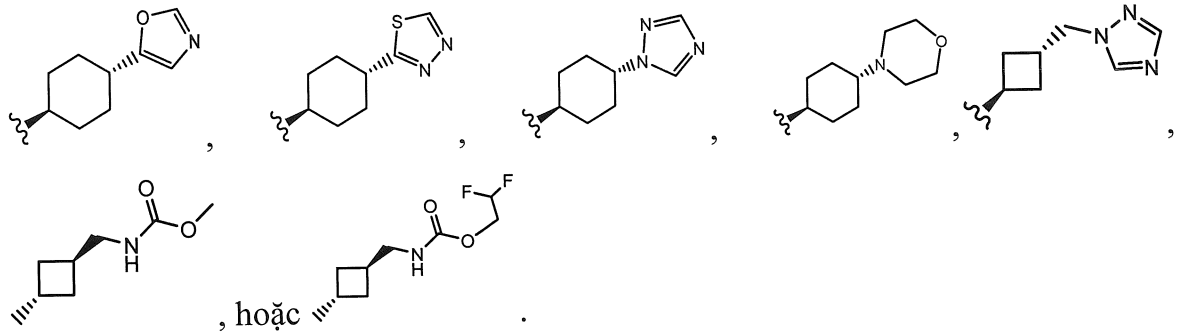
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



, hoặc .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



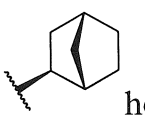
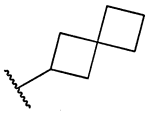
, hoặc .

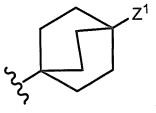
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1, trong đó khi C_7-C_{10} xycloalkyl này là bixyclo[2.2.1]heptanyl, thì C_{7-10} xycloalkyl này được thế bằng ít nhất một trong số oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{5-8}

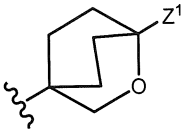
haloalkyl, aryl, pyrazolyl, -O-R^9, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là

 hoặc  .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là nhóm hai vòng liên kết cầu có 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^1. Ví dụ về nhóm hai vòng liên kết cầu có 3 đến 10 cạnh này là  .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là nhóm hai vòng khác loại liên kết cầu có 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^1. Ví dụ về nhóm hai vòng liên kết cầu có 3 đến 10 cạnh này là

 .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều -O-R^{16}; trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

R^{16} mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl; trong đó mỗi C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng Z^{1a}

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều -C(O)-R^{11}; trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó R^{11} mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15}xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl,

trong đó mỗi C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng -NO_2, -N_3, -CN, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{4-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

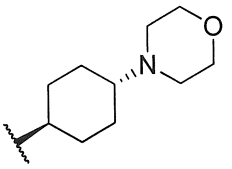
trong đó mỗi C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều oxo, C_{5-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^9)(R^9), -C(O)N(H)(C_{4-9} alkyl), -C(O)N(H)(C_{3-10} xycloalkyl), -C(O)N(H)(heteroxyclyl), -C(O)N(H)(aryl), -C(O)N(H)(heteroaryl) -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{5-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -C(O)N(H)(C_{4-9} alkyl), -C(O)N(H)(C_{3-10} xycloalkyl), -C(O)N(H)(heteroxyclyl), -C(O)N(H)(aryl), hoặc -C(O)N(H)(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu C_{3-6} xycloalkyl là bixyclo[1.1.1]pentanyl; thì bixyclo[1.1.1]pentanyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -NO_2, -N_3, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{5-8} haloalkyl, aryl, pyrazolyl, -O-R^{16}, -C(O)R^{11}, -C(O)O-

R^{12}, -C(O)N(R^9)(R^9), -C(O)N(H)(C_4 alkyl), -C(O)N(H)(R^{16}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng C_4 alkyl, trong đó C_4 alkyl này tùy ý được thế bằng halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^9, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{3-6} xycloalkyl này là bixyclo[1.1.1]pentanyl được thế bằng C_4 alkyl thì C_4 alkyl này được thế tiếp bằng oxo, -NO_2, -N_3, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{5-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1; và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này được thế bằng bốn hoặc nhiều hơn bốn phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, -OH, -Cl, -CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} floalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ alkyl); và $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng C_{1-3} floalkyl, hoặc $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl) trong đó C_{3-6} xycloalkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó C_{1-3} floalkyl hoặc $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl) này được thế tiếp bằng ít nhất một oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng ít nhất một C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-4} hydroxyalkyl trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-4} hydroxyalkyl này được thế tiếp bằng oxo, clo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $C(O)N(R^{12})(R^{12})$,

$-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

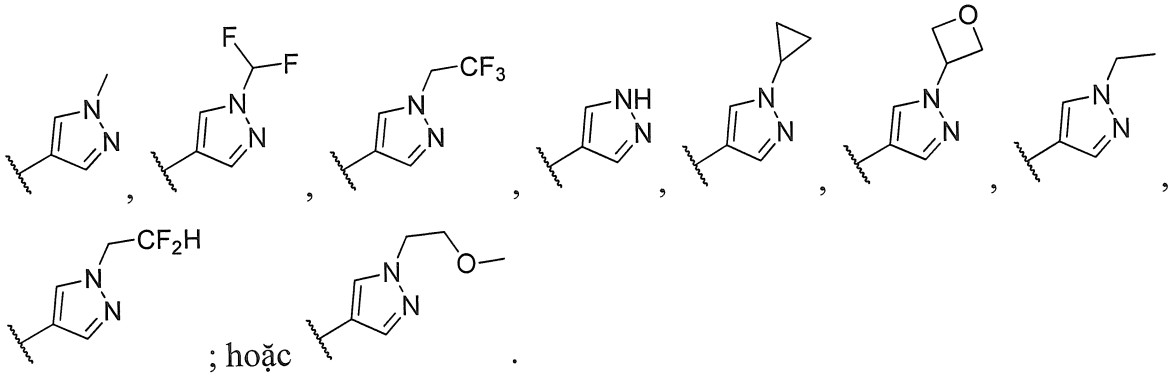
trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng ít nhất một C_{1-4} alkoxy hoặc C(O)NH(C_{1-3} alkyl); trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1 và trong đó C_{1-4} alkoxy hoặc C(O)NH(C_{1-3} alkyl) này được thế tiếp bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

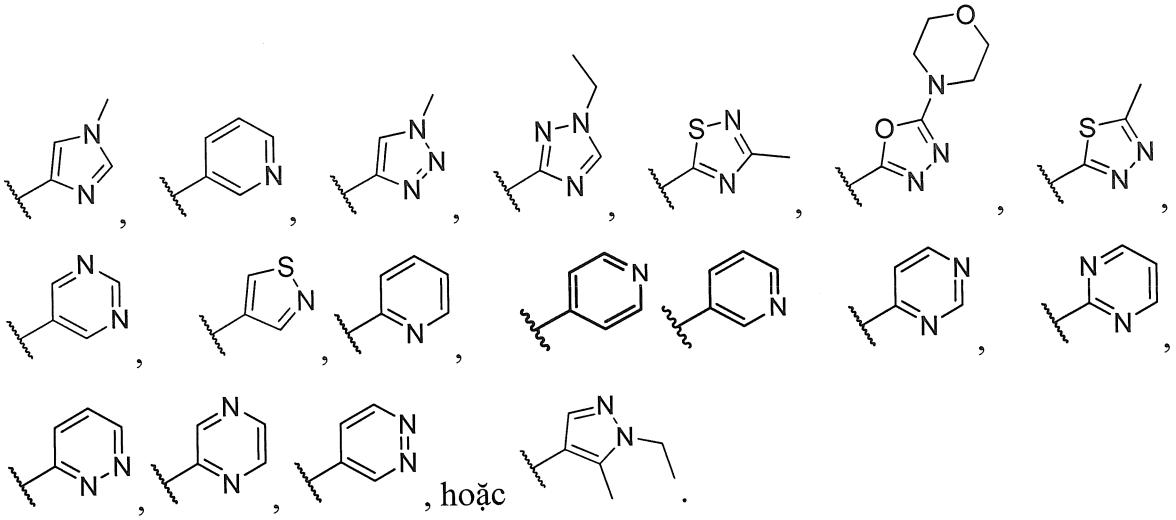
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1, trong đó nếu heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là furanyl, pyranyl, pyraolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazoyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiaphenyl, oxazoyl, thiazoyl, thì heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng vòng hai vòng có 5 đến 12 cạnh hoặc vòng hai vòng khác loại có 5 đến 12 cạnh, trong đó vòng hai vòng và vòng hai vòng khác loại có thể được ngưng tụ, tạo vòng xoắn hoặc tạo liên kết cầu.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là

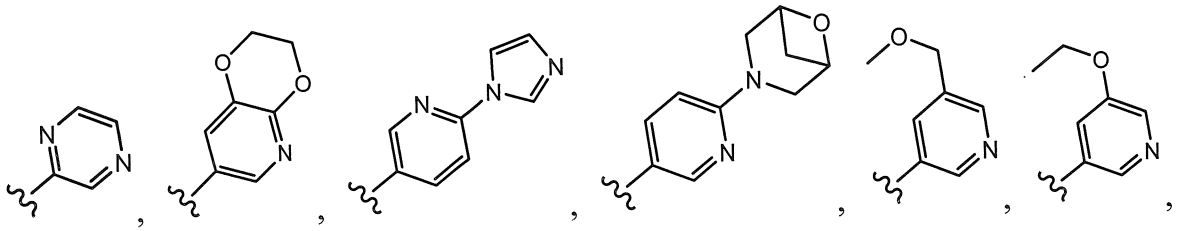


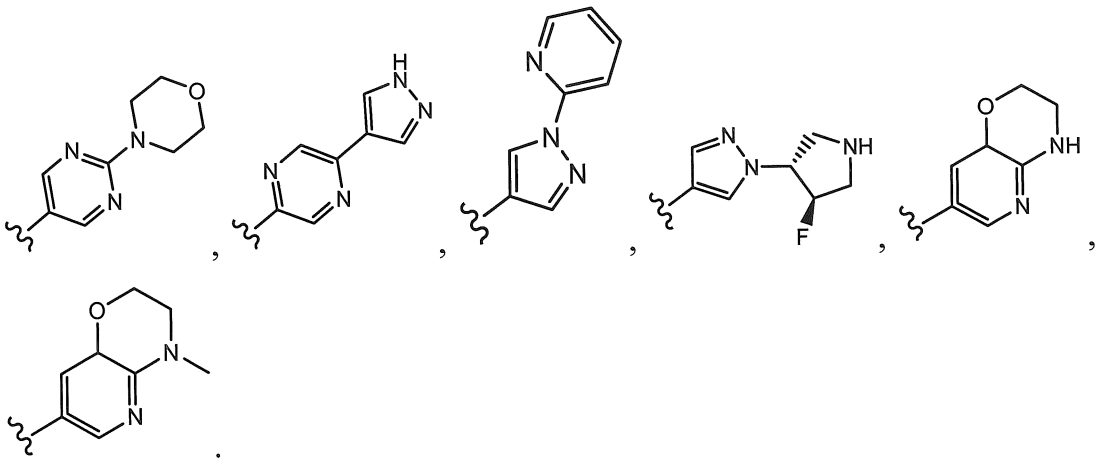
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, thiadiazol, oxadiazol, pyrimidinyl, pyridizinyl, pyrazinyl, isothiazolyl, tetrazolyl, thiophenyl, furanyl, triazinyl, hoặc heteroaryl có 8 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



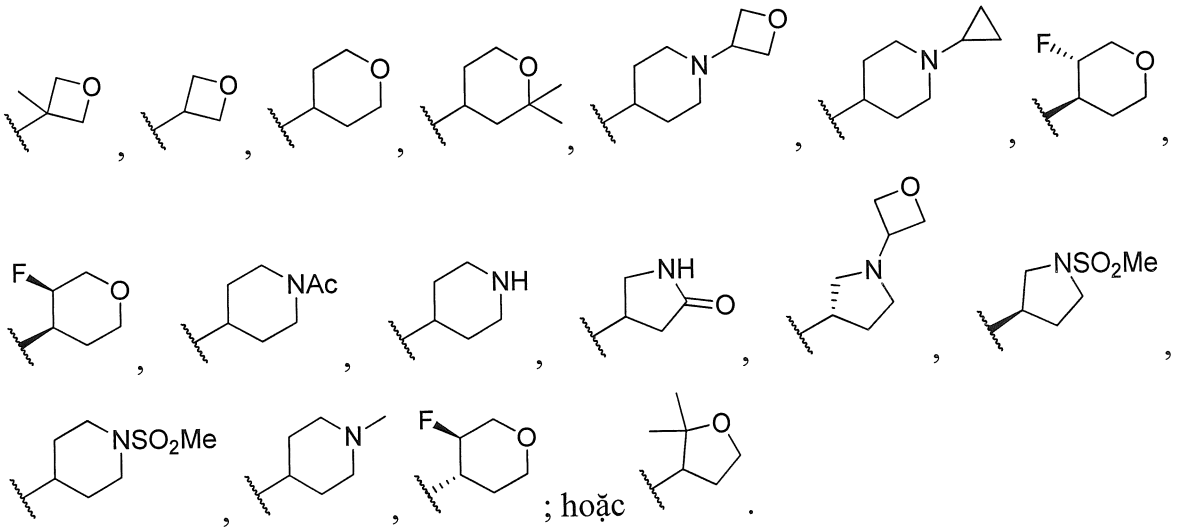


Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là pyridin.

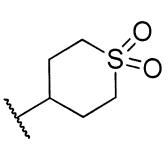
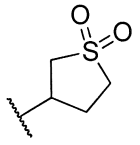
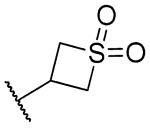
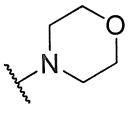
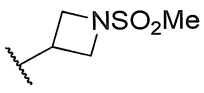
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là azetidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có

4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, hoặc sulfua vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là  ,  ,  ,  ; hoặc  .

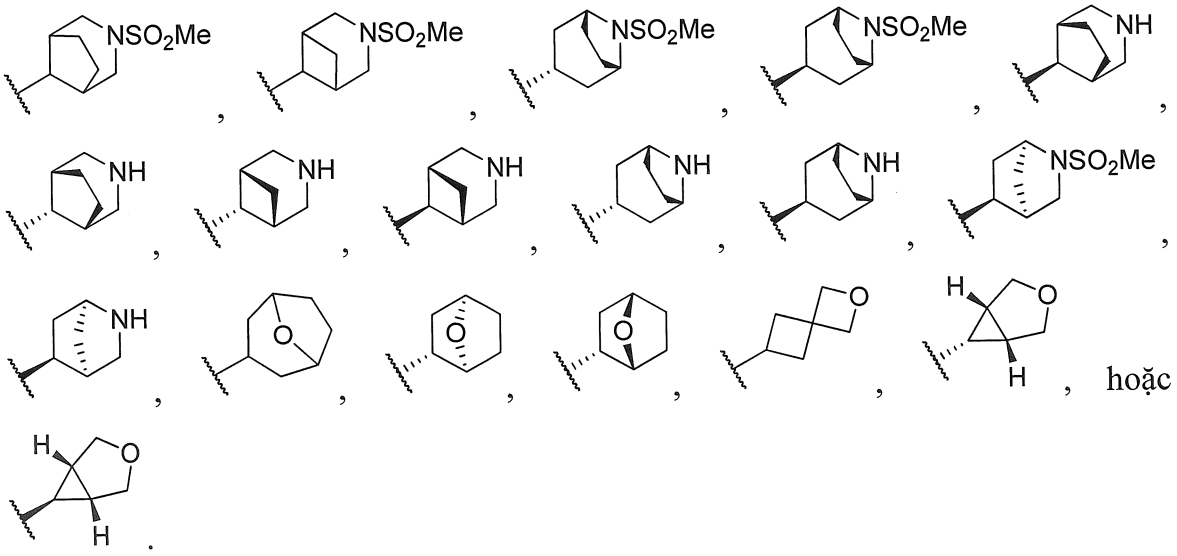
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazinyl thì heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này được thế bằng ít nhất một oxo, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc $C(O)(C_{1-5}$ alkyl).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu hai vòng có 6 đến 12 cạnh này là bixyclo[2.2.2] octan, thì hai vòng có 6 đến 12 cạnh này được thế bằng C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó các nhóm C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a}.

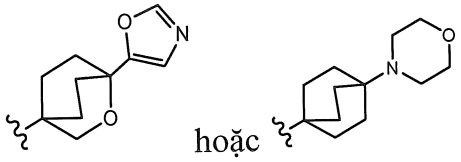
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này là 2-oxabixyclo[2.2.2]octan, thì heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này được thế bằng C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó các nhóm C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6

cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là



Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, oxo, -CN, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-10} xycloalkyl, aryl, pyridinyl, pyridizinyl, heteroaryl hai vòng có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroxyclyl một vòng chứa nitơ hoặc lưu huỳnh, heteroxyclyl hai vòng, -O-R^9, -C(O)-R^{11}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-

$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-10} xycloalkyl, aryl, pyridinyl, pyridizinyl, heteroaryl hai vòng có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroxyclyl một vòng chứa nitơ hoặc lưu huỳnh hoặc heteroxyclyl hai vòng này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, thiazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, thiazolyl này được thế bằng 3 hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} hydroxyalkyl, C_{1-4} floalkyl, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} floxycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrimidinyl, flopyrimidinyl, hoặc metoxyprimidinyl.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl; trong đó pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế độc lập được chọn từ $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc $CH_2(C_{3-6}$ xycloalkyl); và trong đó $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl hoặc $CH_2(C_{3-6}$ xycloalkyl) này độc lập được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-$

$N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl; trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng -F hoặc –OH và được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-3} hydroxyalkyl;

trong đó C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-3} hydroxyalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{16}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó alkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

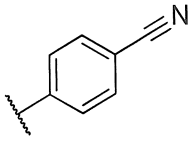
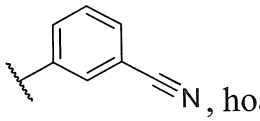
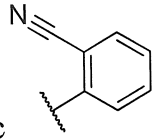
R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl; trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng -F hoặc –OH và được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} floalkyl, $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl), C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} floxycloalkyl, và flopyrimidinyl;

trong đó C_{1-4} floalkyl, -C(O)(C_{1-3} floalkyl), C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} floxycloalkyl hoặc flopyrimidyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

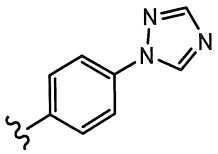
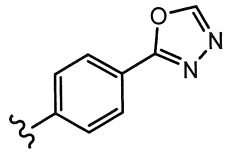
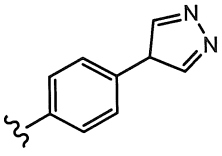
trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b}

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là


,

, hoặc

.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là


,

, hoặc

.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^9, -C(O)R^{11}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)NH(C_{3-6} xycloalkyl), -C(O)NH(C_{4-6} alkyl), -C(O)heteroxyclyl, N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -

$NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)NH(C_{3-6}$ xycloalkyl), $-C(O)NH(C_{4-6}$ alkyl),or -C(O)heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{6-10} aryl này tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-C(O)NH(C_{1-3}$ alkyl) và tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó $-C(O)NH(C_{1-3}$ alkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl); trong đó $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}; và

trong đó C_{6-10} aryl này tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, hoặc -H.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là hoặc .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-10} alkyl.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là metyl.

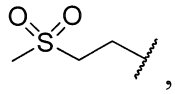
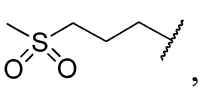
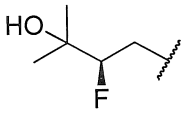
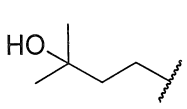
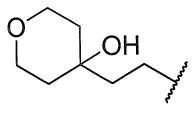
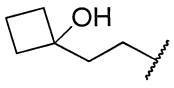
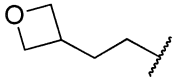
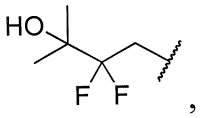
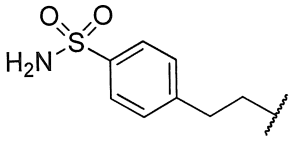
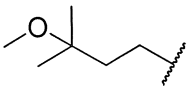
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{7-10} alkyl, tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều $-O(C_{1-2}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), hoặc $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl); trong đó $-O(C_{1-2}$ alkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{2-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{2-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-$

$N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và $-O(C_{1-2}$ alkyl) này tùy ý được thế bằng -F; trong đó $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), hoặc $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và trong đó mỗi C_{2-9} alkyl, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{2-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là


,

,

,

,

,

,

,

,

; hoặc

.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng, heteroxyclyl hai vòng, $-O(C_{3-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroxyclyl), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)($

heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2(C_{4-9}$ alkyl), $-S(O)_2$(aryl), $-S(O)_2(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), $-S(O)_2$(heteroaryl), hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó C_{4-6} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1; và trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng, heteroxyclyl hai vòng, $-O(C_{3-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)($ heteroxyclyl), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)($ heteroaryl), $-S(O)_2(C_{4-9}$ alkyl), $-S(O)_2$(aryl), $-S(O)_2(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), $-S(O)_2$(heteroaryl), $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), hoặc $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều $-O(CH_2)_2R^{17}$ hoặc $-O(CH_2)R^{17}$; R^{17} mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}; và trong đó C_{4-6} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} alkyl được thế bằng năm hoặc nhiều hơn năm phần tử thế được chọn từ F, hydroxyl, -CN, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), hoặc C_{1-2} floalkoxy; và trong đó C_{4-6} alkyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

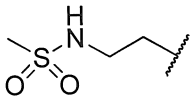
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, napthyl, heteroxyclyl hai vòng, C_{7-15} xycloalkyl,

$-O(CH_2)_2R^{17}$, $-O(CH_2)R^{17}$, $-O(C_{3-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-C(O)(C_{1-9}$ alkyl), -C(O)(xyclopropyl), $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroxyclyl), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)($ heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2(C_{4-9}$ alkyl), $-S(O)_2$(aryl), $-S(O)_2(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), $-S(O)_2$(heteroaryl), hoặc $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$;

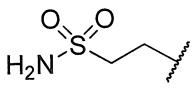
trong đó C_{1-3} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, napthyl, heteroxyclyl hai vòng, C_{7-15} xycloalkyl, $-O(C_{3-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)($ heteroxyclyl), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroaryl), $-S(O)_2(C_{4-9}$ alkyl), $-S(O)_2$(aryl), $-S(O)_2(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), hoặc $-S(O)_2$(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



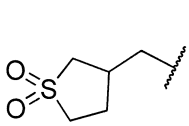
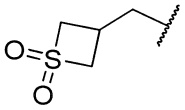
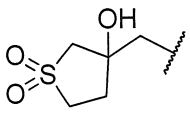
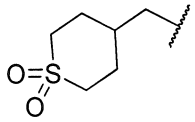
hoặc



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ azetidinyl, tetrahydrofuranyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazol, oxadiazol, pyrimidinyl, pyridizinyl, pyrazinyl, isothiazolyl, tetrazolyl, furanyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có 4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, sulfua vòng có 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 8 đến 10 cạnh; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và trong đó C_{1-3} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là


, 
, 
hoặc 
.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl;

trong đó phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -NO_2, -N_3, -CN, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O(C_{3-6} alkyl), -O(C_{3-6} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -$N(R^{12})_2(R^{12})^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$S(O)_2$(R^{12}), -N$R^{12}$$S(O)_2$N($R^{12}$)($R^{12}$), -N$R^{12}$$S(O)_2$O($R^{12}$), -OC(O)$R^{12}$, -OC(O)-N($R^{12}$)($R^{12}$), -Si($R^{12}$)$_3$, -S-$R^{12}$, -S(O)$R^{12}$, -S(O)(NH)$R^{12}$, -$S(O)_2R^{12}$ hoặc -$S(O)_2$N(R^9)(R^{12}); và

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1 và được thế bằng một phần tử thế được chọn từ phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl;

trong đó phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl này được thế bằng bốn hoặc nhiều hơn bốn phần tử thế được chọn từ -F, -Cl, -OH, C_{1-3} alkyl, -O(C_{1-2} alkyl) hoặc -$S(O)_2NH_2$.

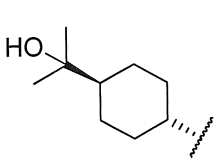
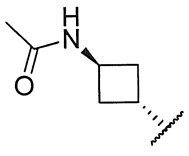
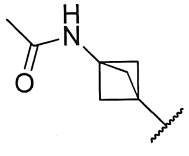
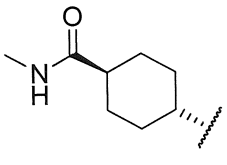
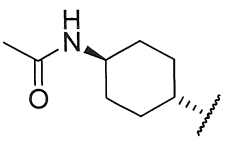
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng oxo và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ halo, azetidinyl, pyrolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^9)(R^{12}); và trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

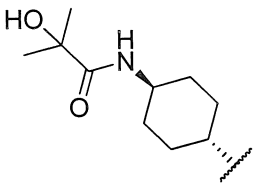
trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, hoặc thiomorpholinyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a} .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_3 alkyl được thế bằng năm hoặc nhiều hơn năm phần tử thế được chọn từ -F, -OH, -OCH_3, -CN, -NHC(O)(C_{1-3} alkyl), C_{1-2} floalkoxy, hoặc -S(O)$_2$(C_{1-3} alkyl).

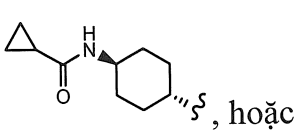
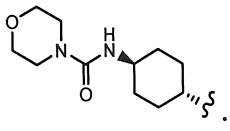
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là


,

,

,

,


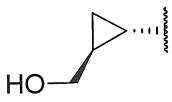
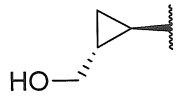
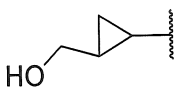


hoặc .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là  , hoặc  .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là xyclopropyl tùy ý được thế bằng Z^1.

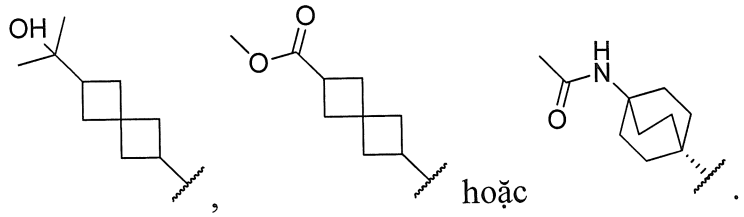
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là  ,  hoặc  .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -halo, oxo, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O(C_{4-9} alkyl), -O(C_{3-10} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)(C_{5-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)(heteroxyclyl), -N(R^{12})C(O)(aryl), -N(R^{12})C(O)(heteroaryl), -NH(R^{12}), -N(R^{12})(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})(heteroxyclyl), -N(R^{12})(aryl), -N(R^{12})(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)O(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)O(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)O(heteroxyclyl), -N(R^{12})C(O)O(aryl), -N(R^{12})C(O)O(heteroaryl), -C(O)N(R^{12})(C_{5-9} alkyl), -C(O)N(R^{12})(C_{7-10} xycloalkyl), -C(O)N(R^{12})(heteroxyclyl), -C(O)N(R^{12})(aryl), -C(O)N(R^{12})(heteroaryl), -C(O)N(R^9)(R^9), -C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$, -S(O)(NH)R^{12}, hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); trong đó C_{4-6} xycloalkyl này còn

tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{16}, -O(C_{4-9} alkyl), -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12} R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và trong đó mỗi C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, -O(C_{4-9} alkyl), -O(C_{3-10} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)(C_{5-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)(heteroxyclyl), -N(R^{12})C(O)(aryl), -N(R^{12})C(O)(heteroaryl), -N(R^{12})(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})(heteroxyclyl), -N(R^{12})(aryl), -N(R^{12})(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)O(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)O(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)O(heteroxyclyl), -N(R^{12})C(O)O(aryl), -N(R^{12})C(O)O(heteroaryl), -C(O)N(R^{12})(C_{5-9} alkyl), -C(O)N(R^{12})(C_{7-10} xycloalkyl), -C(O)N(R^{12})(heteroxyclyl), -C(O)N(R^{12})(aryl), -C(O)N(R^{12})(heteroaryl), aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



hoặc .

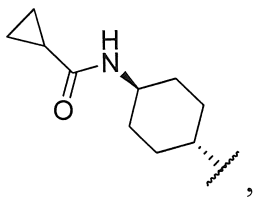
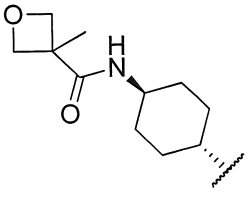
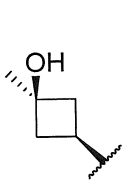
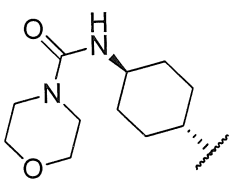
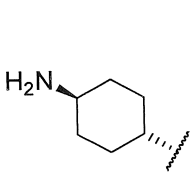
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-3} alkoxy, -(CH_2)$_{1-3}$O(C_{1-3} alkyl), -C(O)NH(C_{1-4} alkyl), -C(O)NH(C_{3-6} xycloalkyl), -N(C_{1-3} alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_{1-3} alkyl), -NHC(O)(C_{1-4} hydroxyalkyl); trong đó C_{4-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

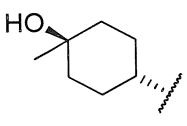
trong đó -C(O)NH(C_{3-6} xycloalkyl) này được thế bằng Z^{1a}; trong đó C_{1-4} hydroxyalkyl hoặc -NHC(O)(C_{1-4} hydroxyalkyl) này được thế bằng oxo, halo, -NO_2,

-CN, -N_3, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{1-3} alkoxy, -(CH$_2$)$_{1-3}$O(C_{1-3} alkyl), -N(C_{1-3} alkyl)$_2$, -NHC(O)O(C_{1-3} alkyl) này được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); trong đó -C(O)NH(C_{1-4} alkyl) này được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và trong đó mỗi C_{3-9} alkyl, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là

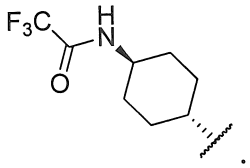

,

,

,

,


hoặc

.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều -NHC(O)(C_{1-3} alkyl); trong đó ít nhất một -NHC(O)(C_{1-3} alkyl) được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó C_{4-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng ba hoặc nhiều hơn ba phần tử thế được chọn từ -OH, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-3} alkoxy, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH(C_{3-6}$ xycloalkyl), $-N(C_{1-3}$ alkyl$)_2$, -NHC(O)(C_{1-3} alkyl), -NHC(O)O(C_{1-3} alkyl), hoặc -NHC(O)(C_{1-4} hydroxyalkyl); và trong đó C_{4-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

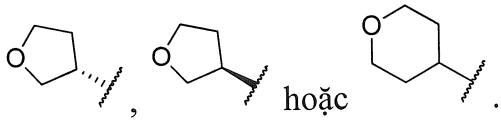
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là

oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazol, thiazol, oxadiazol, isothiazolyl, tetrazolyl, thiophenyl, furanyl, hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1;

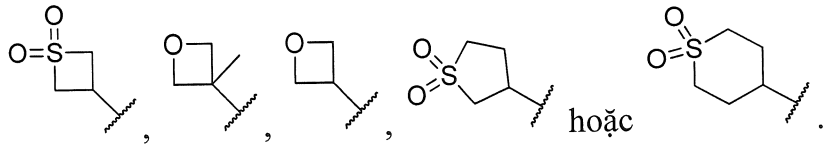
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có 4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, sulfua vòng có 4 đến 7 cạnh; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ oxo, halo, -CN, C_{2-4} alkyl, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -

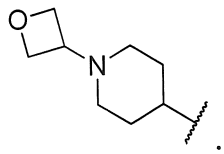
$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2$(C_{4-9} alkyl), $-S(O)_2$(C_{3-10} xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), $-S(O)_2$(aryl), $-S(O)_2$(heteroaryl), $-S(O)(NH)R^{12}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{2-4} alkyl này tùy ý được thế bằng halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó mỗi C_{3-9} alkyl, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-S(O)_2$(C_{4-9} alkyl), $-S(O)_2$(C_{3-10} xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), $-S(O)_2$(aryl), hoặc $-S(O)_2$(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều C_1 alkyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_1 alkyl này tùy ý được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^9, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^9)(R^9)$, - $C(O)N(R^{12})(C_{4-9}$ alkyl), - $C(O)N(R^{12})(C_{3-10}$ xycloalkyl), - $C(O)N(R^{12})$(heteroxyclyl), - $C(O)N(R^{12})$(aryl), - $C(O)N(R^{12})$(heteroaryl), $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, - $N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, -OC(O)-$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, - $C(O)N(R^{12})(C_{3-10}$ xycloalkyl), - $C(O)N(R^{12})$(heteroxyclyl), - $C(O)N(R^{12})$(aryl), - $C(O)N(R^{12})$(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều $S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl); trong đó $S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl) này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, - $N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, - $N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, - $OC(O)OR^{12}$, -OC(O)-$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, - $S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó

tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-4} hydroxyalkyl; trong đó C_{1-4} hydroxyalkyl này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl); trong đó $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl) này được thế bằng oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{6-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và trong đó C_{6-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

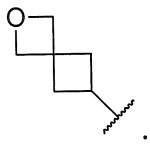
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều -$CH_2C(O)NH(C_{4-6}$ alkyl); và trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này là 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, thì 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl này được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

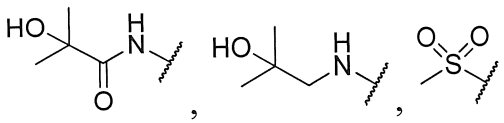
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là -$N(R^{12})(R^{12})$, -$S(O)_2R^{12}$, -$S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; hoặc -H.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^2 là



hoặc –H.

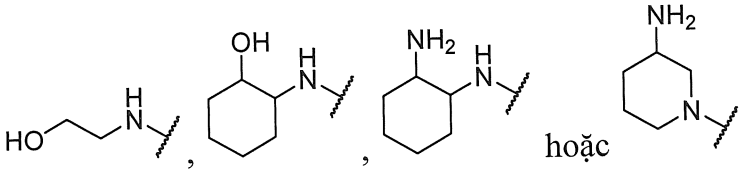
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 được chọn từ H, halo, -NO_2, -CN, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-$N(R^{12})(R^{12})$, -$N(R^{12})(R^{12})$, -$N(R^{12})C(O)$-R^{12}, -$N(R^{12})C(O)O$-R^{12}, -$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, -$N(R^{12})C(O)$-$N(R^{12})(R^{12})$, -$S(O)_2R^{12}$), -SR^{12} và -$S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

Theo phương án khác, muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 được chọn từ -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), -NH(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$(R^{12}), -S-R^{12} hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó nếu -N(H)(R^9) này là NH(C_{1-3} alkyl), -N(H)(R^9) là NH(C_{1-4} hydroxyalkyl), hoặc -O-R^{12} là -O(C_{1-3} alkyl), thì NH(C_{1-3} alkyl), NH(C_{1-4} hydroxyalkyl), hoặc -O(C_{1-3} alkyl) này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là



Theo phương án khác, muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 được chọn từ -O(C_4 alkyl) hoặc -N(H)(C_4 alkyl); trong đó -O(C_4 alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; trong đó -N(H)(C_4 alkyl) này tùy ý được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-

$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

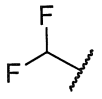
trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng F và được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là



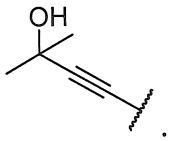
.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{4-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là pyridinyl, thì pyridinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{6-10} aryl này là xyanophenyl thì xyanophenyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$,

$-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh này là hydroxypyrolidinyl thì hydroxypyrolidinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

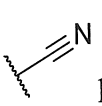
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

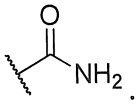
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$), $-SR^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là



hoặc



.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-NH(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2(R^{12})$, $-S-R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; trong đó nếu $-N(H)(R^9)$ này là $NH(C_{1-3}$ alkyl), $-N(H)(R^9)$ là $NH(C_{1-4}$ hydroxyalkyl), hoặc $-O-R^{12}$ là $-O(C_{1-3}$ alkyl), thì $NH(C_{1-3}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ hydroxyalkyl), hoặc $-O(C_{1-3}$ alkyl) này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 được chọn từ $-O(C_4$ alkyl) hoặc $-N(H)(C_4$ alkyl); trong đó $-O(C_4$ alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó $-N(H)(C_4$ alkyl) này tùy ý được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl,

heteroxyclyl, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(V), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^4 là C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^4 là C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng F và được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, -NO_2, -N_3, -CN, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

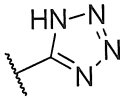
Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^4 là C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^4 là C_{4-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, R^4 là C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là  .

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là pyridinyl thì pyridinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{6-10} aryl này là xyanophenyl thì xyanophenyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15}

xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh này là hydroxypyrolidinyl thì hydroxypyrolidinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập được chọn từ H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, -C(O)-

R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), NH(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, hoặc -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập được chọn từ -NO_2, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, hoặc -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}).

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng F và được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, -NO_2, -N_3, -CN, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_{4-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một

trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là xyclopropyl, oxetanyl, hoặc azetidinyl tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là xyclopropyl, oxetanyl, hoặc azetidinyl; trong đó xyclopropyl này được thế bằng một hoặc nhiều Z^1; trong đó oxetanyl hoặc azetidinyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, không nhiều hơn hai trong số R^3, R^4, R^5, R^6 hoặc R^7 là H.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^3 là H hoặc F.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^4 là H, F, -CN hoặc Cl.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^5 là H hoặc F.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^6 là H hoặc F.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^7 là H hoặc F.

Theo phương án khác, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, Z^1 được chọn từ H, halo, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, cùng với chất mang dược dụng, và chất pha loãng tùy ý.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến viêm ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Phần mô tả dưới đây nêu các phương án làm ví dụ, các thông số và dạng tương tự. Tuy nhiên, nên hiểu rằng phần mô tả này không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế mà chỉ mô tả các phương án làm ví dụ.

Dấu gạch ngang ("-") không nằm giữa hai ký tự hoặc ký hiệu được sử dụng để chỉ vị trí gắn kết của phần tử thế. Ví dụ, $-C(O)NH_2$ được gắn qua nguyên tử cacbon. Dấu gạch ngang ở phía trước hoặc phía sau của nhóm hoá học là vấn đề về sự thích hợp; các nhóm hoá học có thể được mô tả có hoặc không có một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không mất ý nghĩa thông thường của các nhóm hoá học này. Đường hình sóng được vẽ từ đường thẳng trong cấu trúc chỉ ra điểm gắn kết của nhóm. Trừ khi có yêu cầu về mặt hoá học hoặc cấu trúc, không có sự định hướng nào được chỉ ra hoặc ngụ ý nhóm hoá học được viết hoặc đặt tên.

Tiền tố "C_{u-v}" để chỉ nhóm sau có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, "C_{1-6} alkyl" để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Đối với "khoảng" giá trị hoặc tham số trong bản mô tả này bao gồm (và mô tả) các phương án đề cập đến bản thân giá trị hoặc tham số đó. Theo một số phương án nhất định, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng chỉ định ± 10%. Theo các phương án khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng chỉ định ± 5%. Theo một số phương án nhất định khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng chỉ định ± 1%. Ngoài ra, đối với thuật ngữ "khoảng X" bao gồm phần mô tả về "X". Ngoài ra, các dạng số ít cũng được hiểu là bao gồm việc đề cập ở dạng số nhiều trừ khi có quy định khác. Do đó, ví dụ, việc đề cập đến "hợp chất" bao gồm nhiều hợp chất và việc đề cập đến "thử

nghiệm" bao gồm việc đề cập đến một hoặc nhiều thử nghiệm và tương đương của nó đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

"Alkyl" đề cập đến mạch hydrocacbon no phân nhánh hoặc không phân nhánh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, alkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{1-20} alkyl), 1 đến 8 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{1-8} alkyl), 1 đến 6 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{1-6} alkyl), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{1-4} alkyl). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, và 3-metylpentyl. Khi gốc alkyl có số cacbon cụ thể được đặt tên bằng tên hóa học hoặc được nhận biết bằng công thức phân tử, thì tất cả chất đồng phân vị trí có số cacbon đó có thể được bao gồm; do đó, ví dụ, "butyl" bao gồm n-butyl (nghĩa là, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butyl (nghĩa là, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutyl (nghĩa là, $-CH_2CH(CH_3)_2$) và tert-butyl (nghĩa là, $-C(CH_3)_3$); và "propyl" bao gồm n-propyl (nghĩa là, $-(CH_2)_2CH_3$) và isopropyl (nghĩa là, $-CH(CH_3)_2$).

"Alkenyl" đề cập đến nhóm alkyl chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-20} alkenyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-8} alkenyl), 2 đến 6 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-6} alkenyl), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-4} alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm ethenyl, propenyl, butadienyl (bao gồm 1,2-butadienyl và 1,3-butadienyl).

"Alkynyl" đề cập đến nhóm alkyl chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-20} alkynyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-8} alkynyl), 2 đến 6 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-6} alkynyl), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (nghĩa là, C_{2-4} alkynyl). Thuật ngữ "alkynyl" còn bao gồm các nhóm này có một liên kết ba và một liên kết đôi.

"Alkoxy" đề cập đến nhóm "alkyl-O-". Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, và 1,2-dimetylbutoxy.

"Haloalkoxy" đề cập đến nhóm alkoxy được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

"Alkylthio" đề cập đến nhóm "alkyl-S-".

"Amino" đề cập đến nhóm -NR^yR^y trong đó mỗi R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế, như được xác định trong bản mô tả này.

"Aryl" đề cập đến nhóm cacbon vòng thơm có một vòng (ví dụ, đơn vòng) hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) chứa hệ ngưng tụ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{6-20} aryl), 6 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (nghĩa là, C_{6-12} aryl), hoặc 6 đến 10 nguyên tử vòng cacbon (nghĩa là, C_{6-10} aryl). Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl, fluorenyl, và anthryl. Tuy nhiên, aryl không bao gồm hoặc trùng lặp theo cách bất kỳ với heteroaryl được xác định dưới đây. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được ngưng tụ với heteroaryl, thì hệ vòng thu được là heteroaryl. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được ngưng tụ với heteroxyclyl, hệ vòng thu được là heteroxyclyl.

"Xyano" đề cập đến nhóm -CN.

"Keto" hoặc "oxo" đề cập đến nhóm =O.

"Carbamoyl" đề cập đến cả nhóm "O-carbamoyl" là nhóm –O-$C(O)NR^yR^z$ và nhóm "N-carbamoyl" là nhóm -$NR^yC(O)OR^z$, trong đó R^y và R^z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, aryl, haloalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi trong số đó có thể tùy ý được thế.

"Carboxyl" đề cập đến -C(O)OH.

"Este" đề cập đến cả -OC(O)R và -C(O)OR, trong đó R là phần tử thế; mỗi trong số đó có thể tùy ý được thế, như được xác định trong bản mô tả này.

"Xycloalkyl" đề cập đến nhóm alkyl vòng no hoặc không no một phần có một vòng hoặc nhiều vòng bao gồm hệ vòng ngưng tụ, vòng liên kết cầu, và vòng xoắn. Thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm các nhóm xycloalkenyl (nghĩa là, nhóm vòng có ít nhất một liên kết đôi). Như được sử dụng trong bản mô tả này, xycloalkyl có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{3-20} xycloalkyl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{3-12} xycloalkyl), 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{3-10} xycloalkyl), 3 đến 8 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{3-8} xycloalkyl), hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{3-6} xycloalkyl). Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

"Halogen" hoặc "halo" bao gồm flo, clo, brom, và iodo. "Haloalkyl" đề cập đến nhóm alkyl không phân nhánh hoặc phân nhánh được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Ví dụ, trong đó gốc được thế bằng nhiều hơn một halogen, có thể được đề cập đến bằng cách sử dụng tiền tố tương ứng với số nhóm halogen gắn vào. Dihaloalkyl và trihaloalkyl đề cập đến alkyl được thế bằng hai ("di") hoặc ba ("tri") nhóm halo, có thể là, nhưng không nhất thiết, cùng halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm diflometyl ($-CHF_2$) và triflometyl ($-CF_3$).

"Heteroalkyl" đề cập đến nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (và các nguyên tử hydro kết hợp bất kỳ) độc lập được thay thế bằng nhóm nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau. Thuật ngữ "heteroalkyl" bao gồm mạch no không phân nhánh hoặc phân nhánh có cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon có thể độc lập được thay thế bằng nhóm nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau. Các nhóm nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, và nhóm tương tự, trong đó R là H, alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, mỗi trong số đó có thể tùy ý được thế. Ví dụ về nhóm heteroalkyl bao gồm $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$, và $-CH_2NRCH_3$, trong đó R là hydro, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl, mỗi trong số đó có thể tùy ý được thế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroalkyl bao gồm 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 1 đến 2 nguyên tử khác loại, hoặc 1 nguyên tử khác loại.

"Heteroaryl" đề cập đến nhóm thơm có một vòng, nhiều vòng, hoặc nhiều vòng ngưng tụ, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroaryl bao gồm 1 đến 20 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{1-20} heteroaryl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, C_{3-12} heteroaryl), hoặc 3 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (nghĩa là, C_{3-8} heteroaryl); và 1 đến 5 nguyên tử khác loại, 1 đến 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrimidinyl, purinyl, pyridyl,

pyridazinyl, benzothiazolyl, và pyrazolyl. Ví dụ về các vòng heteroaryl ngưng tụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzo[d]thiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzo[d]imidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, và imidazo[1,5-a]pyridinyl, trong đó heteroaryl có thể được liên kết qua mỗi vòng của hệ ngưng tụ. Vòng thơm bất kỳ, có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, được coi là heteroaryl mà không quan tâm đến việc gắn vào phần còn lại của phân tử (nghĩa là, qua một vòng ngưng tụ bất kỳ). Heteroaryl không bao gồm hoặc trùng lặp với aryl được xác định ở trên.

"Heteroxyclyl" đề cập đến nhóm alkyl vòng no hoặc không no, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thuật ngữ "heteroxyclyl" bao gồm các nhóm heteroxycloalkenyl (nghĩa là, nhóm heteroxyclyl có ít nhất một liên kết đôi), nhóm heteroxyclyl hai vòng, nhóm heteroxyclyl liên kết cầu, nhóm heteroxyclyl ngưng tụ, và nhóm heteroxyclyl vòng xoắn. Heteroxyclyl có thể là vòng đơn hoặc nhiều vòng trong đó nhiều vòng có thể được ngưng tụ, tạo liên kết cầu, hoặc tạo vòng xoắn. Vòng không thơm bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được coi là heteroxyclyl, không quan tâm đến việc gắn (nghĩa là, có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại). Hơn nữa, thuật ngữ heteroxyclyl nhằm bao gồm vòng không thơm bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, vòng này có thể được ngưng tụ với vòng aryl hoặc heteroaryl, không quan tâm đến việc gắn với phần còn lại của phân tử. Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroxyclyl có 2 đến 20 nguyên tử vòng (nghĩa là, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), 2 đến 12 nguyên tử vòng (nghĩa là, heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh), 4 đến 10 nguyên tử vòng (nghĩa là, heteroxyclyl có 4 đến 10 cạnh), 4 đến 8 nguyên tử vòng (nghĩa là, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh), hoặc 4 đến 6 nguyên tử cacbon vòng (nghĩa là, heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh); có 1 đến 5 nguyên tử khác loại trong vòng, 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Heteroxyclyl có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm oxo và/hoặc thioxo. Ví dụ về các nhóm heteroxyclyl bao gồm pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxetanyl, dioxolanyl, azetidinyl, azetidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có 4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, sulfua vòng có 4

đến 7 cạnh và morpholinyl. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclyl liên kết cầu" đề cập đến nhóm vòng có bốn đến mười cạnh được nối ở hai nguyên tử không liền kề của heteroxyclyl với một hoặc nhiều (ví dụ, 1 hoặc 2) nhóm vòng có bốn đến mười cạnh có ít nhất một nguyên tử khác loại trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroxyclyl liên kết cầu bao gồm các hệ vòng hai vòng và ba vòng. Cũng được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxyclyl vòng xoắn" đề cập đến hệ vòng trong đó heteroxyclyl có ba đến mười cạnh có một hoặc nhiều vòng bổ sung, trong đó một hoặc nhiều vòng bổ sung là xycloalkyl có ba đến mười cạnh hoặc heteroxyclyl có ba đến mười cạnh, trong đó một nguyên tử đơn của một hoặc nhiều vòng bổ sung còn là nguyên tử của heteroxyclyl có ba đến mười cạnh. Ví dụ về các vòng heteroxyclyl xoắn bao gồm các hệ vòng hai vòng và ba vòng, như 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanyl, và 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanyl. Ví dụ về các vòng heteroxyclyl ngưng tụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 1-oxo-1,2-dihydroisoquinolinyl, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, indolinyl, và isoindolinyl, trong đó heteroxyclyl có thể được gắn kết qua mỗi vòng của hệ vòng ngưng tụ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm heteroxyclyl hai vòng là nhóm heteroxyclyl được gắn với nhóm vòng khác tại hai điểm, trong đó nhóm vòng khác có thể chính là nhóm dị vòng, hoặc nhóm vòng cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclyl chứa nitơ hoặc lưu huỳnh" nghĩa là nhóm heteroxyclyl mà chứa ít nhất một nguyên tử nitơ hoặc ít nhất một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc cả nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh trong cấu trúc vòng. Được hiểu là nguyên tử khác loại khác, bao gồm oxy, có thể có mặt ngoài nitơ, lưu huỳnh, hoặc sự kết hợp của chúng. Ví dụ về heteroxyclyl chứa nitơ hoặc lưu huỳnh bao gồm morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolidinon 1,2 dithiolyl, piperidinyl, piperazinyl, và chất tương tự.

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" đề cập đến nhóm -OH. "Hydroxyalkyl" đề cập đến nhóm alkyl không phân nhánh hoặc phân nhánh được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng hydroxyl.

"Nitro" đề cập đến nhóm $-NO_2$.

"Sulfonyl" đề cập đến nhóm $-S(O)_2R$, trong đó R là phần tử thế, hoặc nhóm xác định.

"Alkylsulfonyl" đề cập đến nhóm $-S(O)_2R$, trong đó R là phần tử thế, hoặc nhóm xác định.

"Alkylsulfinyl" đề cập đến nhóm -S(O)R, trong đó R là phần tử thế, hoặc nhóm xác định.

"Thioxyanat" –SCN.

"Thiol" đề cập đến nhóm -SR, trong đó R là phần tử thế, hoặc nhóm xác định.

"Thioxo" hoặc "thion" đề cập đến nhóm (=S) hoặc (S).

Có thể sử dụng một số tên hóa học thay thế thường được sử dụng. Ví dụ, nhóm có hóa trị hai như nhóm "alkyl" có hóa trị hai, nhóm "aryl" có hóa trị hai, v.v.., còn có thể được gọi lần lượt là nhóm "alkylen" hoặc nhóm "alkylenyl", nhóm "arylen" hoặc nhóm "arylenyl". Ngoài ra, trừ khi có quy định khác, trong đó sự kết hợp của các nhóm được đề cập ở đây dưới dạng một gốc, ví dụ, arylalkyl, nhóm nêu sau chứa nguyên tử có gốc được gắn với phần còn lại của phân tử.

Các thuật ngữ "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" nghĩa là sự việc hoặc tình huống tiếp theo có thể xảy ra hoặc không, và việc mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự việc hoặc tình huống này xảy ra và các trường hợp trong đó sự việc hoặc tình huống này không xảy ra. Ngoài ra, thuật ngữ "tùy ý được thế" đề cập đến một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định có thể hoặc không thể được thay thế bằng gốc không phải hydro. "Tùy ý được thế" có thể là không được thế cho đến số lần thế tối đa có thể được, và mỗi lần xuất hiện là độc lập. Khi sử dụng thuật ngữ "được thế", thì việc thế được yêu cầu thực hiện ở nguyên tử hydro có thể được thế của phần tử thế chỉ định. Việc thế tùy ý có thể là giống hoặc khác với việc thế (được yêu cầu).

Khi gốc là "tùy ý được thế", và sự tham chiếu được thực hiện đối với các thuật ngữ chung, như "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "haloalkyl", "xycloalkyl", "aryl" hoặc "heteroaryl", bất kỳ thì thuật ngữ chung có thể đề cập đến các thuật ngữ

có tiền tố cụ thể, như (C_{1-3} alkyl), (C_{4-6} alkyl), -O(C_{1-4} alkyl), (C_{3-10} xycloalkyl), O-(C_{3-10} xycloalkyl) và chất tương tự. Ví dụ, "aryl bất kỳ" bao gồm cả "aryl" và "-O(aryl) cũng như ví dụ về aryl, như phenyl hoặc naphtyl và chất tương tự. Ngoài ra, thuật ngữ "heteroxyclyl bất kỳ" bao gồm cả các thuật ngữ "heteroxyclyl" và O-(heteroxyclyl)", cũng như ví dụ về heteroxyclyl, như oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholino, piperidinyl và chất tương tự. Theo cách tương tự, thuật ngữ "heteroaryl bất kỳ" bao gồm các thuật ngữ "heteroaryl" và "O-(heteroryl)", cũng như các heteroaryl cụ thể, như pyridin và chất tương tự.

Một số hợp chất này tồn tại ở dạng tautome. Các tautome là ngang bằng nhau. Ví dụ, hợp chất chứa amit có thể tồn tại ngang bằng với các tautome của axit imidic. Không quan tâm đến việc tautome nào được thể hiện, và không quan tâm đến bản chất của sự cân bằng giữa các tautome, các hợp chất này được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng bao gồm cả tautome của amit và tautome của axit imidic. Do đó, hợp chất chứa amit được hiểu là bao gồm các tautome của axit imidic của chính. Cũng vậy, hợp chất chứa axit amidic được hiểu là bao gồm tautome của amit của chúng.

Công thức hoặc cấu trúc bất kỳ nêu ở đây, còn dự định đại diện cho các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất này. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bởi công thức nêu trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có số khối hoặc khối lượng nguyên tử chọn lọc. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không giới hạn ở ^{2}H (đoteri, D), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl và ^{125}I. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau của sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các chất đồng vị phóng xạ như ^{3}H, ^{13}C và ^{14}C được kết hợp vào. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể là hữu dụng trong các nghiên cứu chuyển hóa, nghiên cứu động học phản ứng, các kỹ thuật dò tìm hoặc hiện ảnh, như chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (positron emission tomography: PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ photon đơn (single-photon emission computed tomography: SPECT) bao gồm

các thử nghiệm phân bố thuốc hoặc mô chất hoặc trong biện pháp điều trị cho bệnh nhân bằng chất phóng xạ.

Sáng chế còn bao gồm "các chất tương tự được đơteri hóa" của các hợp chất có công thức I trong đó từ 1 đến n hydro được gắn với nguyên tử cacbon được thay thế bằng đơteri, trong đó n là số hydro trong phân tử. Các hợp chất này bộc lộ việc kháng sự chuyển hóa tăng lên và do đó hữu dụng để tăng chu kỳ bán rã của hợp chất có công thức I bất kỳ khi dùng cho động vật có vú, đặc biệt là người. Xem, ví dụ, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách dùng các nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều hydro được thay thế bằng đơteri.

Hợp chất điều trị được thế hoặc được đánh dấu đơteri của sáng chế có thể có đặc điểm DMPK (sự chuyển hóa thuốc và dược động học của thuốc: drug metabolism and pharmacokinetics) cải thiện, liên quan đến sự phân bố, chuyển hóa và bài tiết (ADME). Sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri có thể tạo ra một số lợi thế điều trị nhất định do độ ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán rã *in vivo*, giảm chế độ liều lượng và/hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Hợp chất được đánh dấu ^{18}F có thể là hữu dụng đối với các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị của sáng chế này và các tiền dược chất của chúng nói chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và dạng bào chế được mô tả dưới đây bằng cách thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có cho chất phản ứng được đánh dấu không đồng vị. Được hiểu rằng đơteri trong tình huống này được coi là phần tử thế trong hợp chất có công thức I.

Nồng độ của chất đồng vị nặng hơn này, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất của sáng chế này, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định cụ thể làm chất đồng vị cụ thể nghĩa là đại diện cho chất đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi vị trí được chỉ định cụ thể là "H" hoặc "hydro", thì vị trí đó được hiểu là có hydro ở chế phẩm đồng vị giàu tự nhiên của của nó. Do đó, trong các hợp chất của sáng chế này, nguyên tử bất kỳ được chỉ định cụ thể là đơteri (D) nghĩa là đại diện cho đơteri.

Trong nhiều trường hợp, các hợp chất của sáng chế này có khả năng tạo thành các muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự.

Sáng chế còn đề xuất các muối dược dụng, hydrat, solvat, các dạng tautome, chất đa hình, và tiền dược chất của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. "Dược dụng" hoặc "sinh lý dụng" đề cập đến các hợp chất, muối, chế phẩm, dạng liều và các nguyên liệu khác có tác dụng trong việc bào chế dược phẩm thích hợp để sử dụng trong dược phẩm cho thú y hoặc người

Thuật ngữ "muối dược dụng" của hợp chất đã nêu đề cập đến các muối giữ được các đặc điểm và hiệu quả sinh học của hợp chất đã nêu, và không có tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tác dụng không muốn khác. "Các muối dược dụng" hoặc "các muối sinh lý dụng" bao gồm, ví dụ, các muối của axit vô cơ và các muối của axit hữu cơ. Ngoài ra, nếu các hợp chất được mô tả ở đây thu được ở dạng muối cộng axit, thì bazơ tự do có thể thu được bằng cách bazơ hóa dung dịch chứa muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, muối cộng, đặc biệt là muối cộng dược dụng, có thể được điều chế bằng cách hòa tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch bằng axit, theo các quy trình điều chế muối cộng axit thông thường từ các hợp chất bazơ. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra các phương pháp tổng hợp khác nhau mà có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng dược dụng không độc. Các muối cộng axit dược dụng có thể được điều chế từ các axit vô cơ và hữu cơ. Các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự. Các muối có nguồn gốc từ axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit sucxinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluen-sulfonic, axit salixylic, và axit tương tự. Cũng vậy, các muối cộng bazơ dược dụng có thể được điều chế từ các bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ bao gồm, chỉ làm ví dụ, các muối của natri, kali, lithi, amoni, canxi và magie. Các muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, như alkyl amin (nghĩa là, NH_2(alkyl)), dialkyl

amin (nghĩa là, $HN(alkyl)_2$), trialkyl amin (nghĩa là, $N(alkyl)_3$), alkyl amin được thế (nghĩa là, NH_2(alkyl được thế)), di(alkyl được thế) amin (nghĩa là, HN(alkyl được thế)$_2$), tri(alkyl được thế) amin (nghĩa là, N(alkyl được thế)$_3$), alkenyl amin (nghĩa là, NH_2(alkenyl)), dialkenyl amin (nghĩa là, $HN(alkenyl)_2$), trialkenyl amin (nghĩa là, $N(alkenyl)_3$), alkenyl amin được thế (nghĩa là, NH_2(alkenyl được thế)), di(alkenyl được thế) amin (nghĩa là, HN(alkenyl được thế)$_2$), tri(alkenyl được thế) amin (nghĩa là, N(alkenyl được thế)$_3$, mono-, di- hoặc tri- xycloalkyl amin (nghĩa là, NH_2(xycloalkyl), $HN(xycloalkyl)_2$, $N(xycloalkyl)_3$), mono-, di- hoặc tri- arylamin (nghĩa là, NH_2(aryl), $HN(aryl)_2$, $N(aryl)_3$), hoặc các amin trộn lẫn, v.v.. Ví dụ cụ thể về các amin thích hợp bao gồm, chỉ làm ví dụ, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, piperazin, piperidin, morpholin, N-etylpiperidin, và chất tương tự.

Thuật ngữ "được thế" nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định được thay thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế không phải là hydro, với điều kiện là không vượt quá hóa trị thông thường của nguyên tử được chỉ định. Một hoặc nhiều hơn một phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, axyl, amino, amido, amidino, aryl, azido, carbamoyl, carboxyl, carboxyl este, xyano, guanidino, halo, haloalkyl, haloalkoxy, heteroalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, hydroxy, hydrazino, imino, oxo, nitro, alkylsulfinyl, axit sulfonic, alkylsulfonyl, thioxyanat, thiol, thion, hoặc sự kết hợp của chúng. Các polyme hoặc cấu tạo tương tự không rõ ràng thu được bằng cách xác định phần tử thế này với phần tử thế khác đi kèm không giới hạn (ví dụ, aryl được thế có alkyl được thế mà được thế chính bằng nhóm aryl được thế, mà được thế tiếp bằng nhóm heteroalkyl được thế, v.v..) không được bao gồm trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, số lần thế liên tiếp tối đa trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là ba. Ví dụ, việc thế liên tiếp của các nhóm aryl được thế bằng hai nhóm aryl được thế khác bị giới hạn bởi ((aryl được thế) aryl được thế) aryl được thế. Tương tự, các định nghĩa nêu trên không bao gồm các mẫu thế không cho phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 nhóm flo hoặc heteroaryl có hai nguyên tử vòng oxy liền kề). Các mẫu thế không cho phép này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Khi được sử dụng để thay đổi nhóm hóa học, thuật ngữ "được thế" có thể mô tả các nhóm hóa

học khác được xác định trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, khi một nhóm được mô tả là tùy ý được thế, thì chính phần tử thế bất kỳ của nhóm đó không được thế. Ví dụ, theo một số phương án, thuật ngữ "alkyl được thế" đề cập đến nhóm alkyl có một hoặc nhiều hơn một phần tử thế bao gồm hydroxyl, halo, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều hơn một phần tử thế có thể được thế tiếp bằng halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi trong số đó được thế. Theo các phương án khác, phần tử thế có thể được thế tiếp bằng halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hydroxyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi trong số đó không được thế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng phần tử thế và các gốc khác của các hợp chất có công thức chung nêu ở đây nên được lựa chọn để tạo ra hợp chất đủ ổn định để tạo ra hợp chất có tác dụng dược mà có thể được bào chế thành dược phẩm ổn định được chấp nhận. Các hợp chất có độ ổn định được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng sự kết hợp bất kỳ của các định nghĩa và phần tử thế mô tả ở trên không nên dẫn đến hợp chất hoặc các loại không hoạt động.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm sự hấp thụ và chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và chất này cho các hoạt chất dược là đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trong phạm vi môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng môi trường hoặc chất này trong chế phẩm điều trị được dự tính. Các thành phần hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào chế phẩm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm sự hấp thụ và chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và chất này cho các hoạt chất dược là đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trong phạm vi môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng môi

trường hoặc chất này trong chế phẩm điều trị được dự tính. Các thành phần hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào chế phẩm

"Solvat" được tạo thành bởi sự tương tác giữa dung môi và hợp chất. Sáng chế cũng đề xuất các solvat của muối của các hợp chất được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề xuất các hydrat của các hợp chất được mô tả ở đây.

Sự kết hợp

Bệnh nhân cần được điều trị bằng cách dùng chất ức chế IRAK4 theo sáng chế thường biểu hiện bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có lợi từ việc điều trị bằng chất điều trị khác. Các bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể có tính chất viêm hoặc có thể liên quan đến bệnh ung thư, rối loạn chuyển hóa, rối loạn dạ dày ruột và bệnh tương tự. Do đó, một khía cạnh của sáng chế là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến viêm, hoặc rối loạn chuyển hóa, rối loạn dạ dày ruột, hoặc bệnh ung thư và bệnh tương tự bao gồm việc dùng hợp chất kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh cho đối tượng cần điều trị, đặc biệt là người.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được bào chế đồng thời với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính khác được dùng gần như cùng lúc, ở dạng liều riêng rẽ. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính khác được dùng lần lượt, và có thể được dùng ở các thời điểm khác nhau so với hợp chất theo sáng chế.

Sự kết hợp đối với các bệnh và tình trạng viêm

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế 5-lipoxygenaza, chất ức chế axetylcholinsteraza, chất chủ vận thụ thể ACTH, chất đối kháng thụ thể activin, chất ức chế axyltransferaza, phối tử hormon kích thích vỏ thượng thận, chất ức chế gen AKT1, chất điều biến kiềm phosphataza, chất kích thích kiềm phosphataza, chất chủ vận thụ thể kích thích tố nam (androgen), chất đối kháng apolipoprotein C3, chất kích thích protein diệt khuẩn có tính thẩm thấu, chất đối kháng thụ thể tác động kiểu adrenalin beta, chất ức chế beta-glucuronidaza, chất ức chế kháng nguyên CD20 của tế bào lympho B, chất điều biến thụ thể bradykinin, chất ức chế BTK kinaza, chất ức chế calcineurin, chất

ức chế kênh canxi, chất điều biến thụ thể cannabinoid CB1, chất điều biến thụ thể cannabinoid CB2, chất đối kháng thụ thể cannabinoid, chất điều biến thụ thể cannabinoid, chất ức chế cathepsin S, chất kích thích protein CCN, chất đối kháng chemokin CCR3, chất đối kháng chemokin CCR5, chất đối kháng chemokin CCR9, chất điều biến CD3, chất ức chế phối tử CD40, chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, chất đối kháng CD49b, chất đối kháng CD49d, chất chủ vận CD89, chất ức chế nguyên tử gắn kết tế bào, chất ức chế phối tử chemokin CXC, chất ức chế gen CHST15, chất điều biến colagen, chất chủ vận CSF-1, chất đối kháng CSF-1, chất ức chế phối tử chemokin CXC10, chất đối kháng chemokin CXCR2, chất ức chế GMP phosphodiesteraza vòng, chất ức chế xyclooxygenaza 2, chất ức chế xyclooxygenaza, chất kích thích xyclooxygenaza, chất ức chế sắc tố tế bào P450 3A4, chất kích thích protein-4 của tế bào lympho T độc hại tế bào, chất ức chế dihydroceramit delta 4 desaturaza, chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, chất ức chế ADN polymeraza, chất điều biến thụ thể tyrosin kinaza họ EGFR, chất ức chế eosinophil peroxidaza, chất ức chế phối tử eotaxin, chất chủ vận thụ thể prostanoid EP4, chất chủ vận yếu tố tăng trưởng biểu bì, phối tử yếu tố tăng trưởng biểu bì, chất chủ vận thụ thể estrogen beta, chất chủ vận yếu tố XIII, phối tử FGF-10, chất chủ vận thụ thể FGF2, chất ức chế phối tử fractalkin, chất đối kháng thụ thể axit béo tự do 2, chất ức chế yếu tố phiên mã GATA 3, chất chủ vận peptit giống glucagon 2, chất chủ vận glucocorticoit, chất chủ vận thụ thể GM-CSF, chất đối kháng thụ thể ghép cặp protein G 84, chất chủ vận thụ thể guanylat xyclaza, chất đối kháng thụ thể histamin H2, chất ức chế histon axetyltransferaza, chất ức chế histon deaxetylaza, chất điều biến kháng nguyên HLA loại II, chất ức chế hydrolaza, chất ức chế gen ICAM1, chất ức chế ICAM-1, chất ức chế gen IL1, chất chủ vận IL-10, chất kích thích gen IL10, chất chủ vận IL-11, chất đối kháng IL-12, chất ức chế gen IL12, chất đối kháng IL-13, chất đối kháng IL-17, chất đối kháng IL-2, chất ức chế tiểu đơn vị alpha của thụ thể IL-2, chất đối kháng IL-21, chất đối kháng IL-23, chất đối kháng IL-6, chất ức chế gen IL6, chất điều biến thụ thể IL-6, chất đối kháng IL-7, chất đối kháng IL-8, chất chủ vận globulin miễn dịch G1, chất điều biến globulin miễn dịch G2, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, chất nhạy insulin, chất đối kháng Integrin alpha-4/beta-1, chất đối kháng Integrin alpha-4/beta-7, chất đối kháng Integrin alpha-E, chất đối kháng Integrin, chất đối

kháng Integrin beta-7, phối tử Interferon beta, chất ức chế phối tử Interleukin 17E, chất ức chế phối tử Interleukin, chất đối kháng 17A của thụ thể Interleukin, chất đối kháng thụ thể Interleukin 17B, phối tử Interleukin-1 beta, chất điều biến phối tử Interleukin-1 beta, chất ức chế phối tử Interleukin-6, chất ức chế tyrosin kinaza JAK, chất ức chế tyrosin kinaza Jak1, chất ức chế gen JAK2, chất ức chế tyrosin kinaza Jak3, chất ức chế kinaza tận cùng Jun N, chất điều biến protein giống như LanC 2, chất đối kháng thụ thể Leukotriene BLT, chất điều biến lipoxygenaza, chất đối kháng L-Selectin, chất ức chế MAdCAM, chất ức chế nền metaloproteaza, chất điều biến nền metaloproteaza, chất chủ vận melanocortin, chất ức chế amin oxidaza đồng trên màng, chất ức chế metaloproteaza-2, chất ức chế metaloproteaza-9, chất ức chế phối tử MIP 3 alpha, chất kích thích protein sốc nhiệt ty thể 10 kDa, chất ức chế kháng nguyên CD14 biệt hóa bạch cầu đơn nhân, chất ức chế mTOR, chất kích thích chất nhầy, chất kích thích deaxetylaza sirtuin-1 phụ thuộc NAD, chất chủ vận thụ thể C của natriuretic peptit, phối tử neuregulin-4, chất chủ vận thụ thể nicotinic axetylcholin, chất điều biến tiểu đơn vị alpha 4 của thụ thể nicotinic ACh, chất kích thích tiểu đơn vị alpha 7 của thụ thể nicotinic ACh, chất điều biến tiểu đơn vị beta 2 của thụ thể nicotinic ACh, chất đối kháng thụ thể NK1, chất đối kháng thụ thể NK hoạt hóa NKG2 D, chất ức chế yếu tố nhân kapa B, chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, chất đối kháng thụ thể opioit, chất đối kháng thụ thể opioit delta, chất ức chế oxidoreductaza, chất chủ vận thụ thể purin P2X7, chất ức chế p38 MAP kinaza, chất ức chế PARP, chất ức chế PDE 4, chất chủ vận thụ thể PDGF, chất điều biến peptit kích thích thực bào, chất ức chế phospho MurNAc pentapeptit transferaza, chất ức chế phospholipaza A2, chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, chất ức chế kênh kali, chất chủ vận alpha PPAR, chất chủ vận delta PPAR, chất chủ vận gama PPAR, chất kích thích protein CYR61, chất ức chế protein fimH, chất ức chế protein kinaza C alpha, chất ức chế protein kinaza C beta, chất ức chế protein kinaza C delta, chất ức chế protein kinaza C epsilon, chất ức chế protein kinaza C eta, chất ức chế protein kinaza C theta, chất ức chế protein kinaza G, chất ức chế protein kinaza, chất ức chế glycoprotein P-selectin phối tử-1, chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, chất chủ vận thụ thể axit retinoic alpha, chất chủ vận thụ thể axit retinoic beta, chất chủ vận thụ thể võng mạc, chất ức chế ARN polymeraza, chất ức chế SMAD-7, chất ức chế kênh natri, chất chủ vận thụ thể

somatostatin, chất kích thích sphingosin 1 phosphat phosphataza 1, chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, chất ức chế sphingosin kinaza 1, chất ức chế sphingosin kinaza 2, chất chủ vận sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, chất đối kháng sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, chất điều biến sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, chất điều biến sphingosin-1-phosphat thụ thể-5, chất ức chế gen STAT3, chất ức chế STAT-3, chất ức chế STAT-4, chất ức chế kháng nguyên-1 của tế bào gốc, chất điều biến superoxit dismutaza, chất kích thích superoxit dismutaza, chất ức chế SYK kinaza, chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, chất ức chế phối tử TGF beta 1, chất chủ vận thymulin, chất đối kháng TLR-2, chất đối kháng TLR-4, chất chủ vận TLR-9, chất ức chế phối tử TNF alpha, chất điều biến phối tử TNF alpha, chất đối kháng TNF, chất ức chế TPL2 kinaza, chất điều biến yếu tố trefoil, chất ức chế tryptaza, chất ức chế tryptophan 5-hydroxylaza, chất điều biến phối tử yếu tố hoại tử khối u 14, chất ức chế TYK2 kinaza, chất đối kháng thụ thể TNF typ I, chất điều biến thụ thể TNF typ II, chất điều biến thụ thể yếu tố phát triển không xác định, chất chủ vận vanilloid VR1, chất chủ vận thụ thể vitamin D3, chất ức chế zonulin, abatacept; acemannan; adalimumab; DCCT-10; apremilast; AST-120; balsalazit; balsalazit natri; basiliximab; beclomethason dipropionat; budesonit; D-9421; budesonit MMX; catridecacog; certolizumab pegol; Clostridium butyricum; etanercept; fingolimod; glatiramer axetat; golimumab; infliximab; chất tương tự sinh học với infliximab; chất tương tự về mặt sinh học với infliximab; interferon beta-1a, Biogen; lenalidomit; mesalazin; GED-0001; AJG-501; metenkefalin axetat với tridecactit axetat, mycophenolat mofetil; naltrexon; natalizumab; nitazoxanide; olsalazin; oprelvekin; propionyl-L-carnitin; interferon beta-1a tái tổ hợp, Serono; remestemcel-L; rifaximin; rituximab; ropivacain; rosiglitazon; sargramostim; secukinumab; SPD-480; tacrolimus; tamibaroten; teduglutit; thalidomit; tocilizumab; RO-4877533; tofacitinib; CP-690550; trứng giun tóc; ASP-1002; ustekinumab; valganciclovir; vedolizumab; zileuton; chất tạo ảnh kháng CD3 (mảnh kháng thể, bệnh ung thư/tự miễn), ImaginAb; AVX-470; ciclosporin; mAb phối tử CXCR1/2 (miễn dịch học), Eli Lilly; FFP-102; GSK-3050002; INN-108; IR-777; SGM-1019; peg-ilodecakin; PF-06480605; PF-06651600; SER-287; Syn-1002; Thetanix; liệu pháp tế bào hình cây sinh dung nạp - tolerogenic dendritic cell therapy (tiêm được, bệnh Crohns), Hospital Clinic of Barcelona/Fundacio Clinic;

TOP-1288; VBY-036; VBY-129; 946414-98-8; BMS-936557; 99mTc-annexin V-128; ABC-294640; abrilumab; Alequel; AMG-139; amiselimod; APD-334; ASP-3291; beclomethason dipropionat; bertilimumab; ciclosporin; clazakizumab; DLX-105; dolcanatide; E-6011; ETX-201; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostat; GLPG-0974; GLPG-1205; iberogast N (viêm loét đại tràng), Bayer; BAY98-7410; INV-103; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; larazotit axetat; CB-01-05-MMX; LY-3074828; mesalamin với N-axetylxystein; midismase; chất tương tự về mặt sinh học với molgramostim với fosfomyxin với carbapenem (trong ruột, bệnh Crohn), Reponex; liệu pháp tế bào đầu dòng thành thục đa năng - multipotent adult progenitor cell therapy (chứng thiếu máu cục bộ/bại não), Athersys/ Healios; NN-8828; olokizumab; OvaSave; P-28-GST; PDA-002; PF-4236921; PF-547659; prednisolon; PUR-0110; QBECO; RBX-2660; naltrexon tái sử dụng (liều thấp, bệnh gan, bệnh Crohn), TaiwanJ; JKB-122; SB-012; sotrastaurin; STNM-01; TAK-114; tetomilast; Debio-0512; TRK-170; TRX-318; vatelizumab; VB-201; ZP-1848; zucapsaicin; ABT-494; alicaforsen; Ampion; BI-655066; briakinumab; cannabidiol; carotegast metyl; cobitolimod; dexamethason natri phosphat; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02; mesalazin; metronidazol mongersen; ocrelizumab; ozanimod; peficitinib; RHB-104; rifaximin; tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatit; telotristat etiprat; chất tương tự sinh học với infliximab, Samsung Bioepis; AZD-058; và rifabutin với clarithromyxin và còn với clofazimin.

Hơn nữa, danh mục không toàn diện các nhóm hợp chất và các hợp chất sau có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế: chất ức chế 5-lipoxygenaza, như zileuton, etalocibm FPL-64170, E-3040, and BU-4601A; chất ức chế axetylcholinsteraza, như BL-7040; chất chủ vận thụ thể ACTH, như metenkefalin axetat với tridecactit axetat, và FAR-404; chất đối kháng thụ thể activin như follistatin; chất ức chế axyltransferaza như AZD-0585; phối tử hormon kích thích vỏ thượng thận, như metenkefalin axetat với tridecactit axetat, và FAR-404; chất ức chế gen AKT1, như vidofludimus; chất điều biến kiềm phosphataza như kiềm phosphataza tái tổ hợp của người (dùng qua đường miệng, viêm loét đại tràng), AM-Pharma; chất kích thích kiềm phosphataza như kiềm phosphataza của bò; chất chủ vận thụ thể androgen, như PB-005; chất đối kháng apolipoprotein C3, như

AZD-0585; chất kích thích protein diệt khuẩn có tính thẩm thấu, như opebacan; chất đối kháng thụ thể nhận adrenalin beta, như NM-001; chất ức chế beta-glucuronidaza, như KD-018; chất ức chế kháng nguyên CD20 tế bào lympho B, như ocrelizumab, rituximab; chất điều biến thụ thể bradykinin, như givinostat; chất ức chế calcineurin, như tacrolimus, ciclosporin; chất ức chế kênh canxi, như clotrimazol; chất điều biến thụ thể cannabinoid CB1, như GWP42003-P, cannabidiol; chất điều biến thụ thể cannabinoid CB2, như GWP42003-P, cannabidiol; chất đối kháng thụ thể cannabinoid, như fingolimod; chất điều biến thụ thể cannabinoid, như GWP42003-P, cannabidiol; chất ức chế cathepsin S, như VBY-129, VBY-036; chất kích thích protein CCN, như CSA-13; chất đối kháng chemokin CCR3, như bertilimumab; chất đối kháng chemokin CCR5, như HGS-1025; chất đối kháng chemokin CCR9, như MLN-3126, vercirnon, CCX-025; chất điều biến CD3, như visilizumab; chất ức chế phối tử CD40, như FFP-104; chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, như FFP-104, FFP-102, toralizumab; chất đối kháng CD49b, như vatelizumab; chất đối kháng CD49d, như ELND-004; chất đối kháng CD89, như HF-1020; chất ức chế phân tử gắn dính tế bào, như natalizumab, alicaforsen (trong tĩnh mạch), ASP-2002, ISIS-2302; chất ức chế phối tử chemokin CXC, như mAb phối tử CXCR1/2 (miễn dịch học), Eli Lilly; chất ức chế gen CHST15, như STNM-01; chất điều biến colagen, như liệu pháp tế bào gốc có nguồn gốc từ mỡ (Celution System), Cytori, DCCT-10; chất chủ vận CSF-1, như sargramostim, chất tương tự về mặt sinh học với molgramostim với fosfomyxin với carbapenem (trong ruột, bệnh Crohn), Reponex; chất đối kháng CSF-1, như JNJ-40346527; chất ức chế phối tử chemokin CXC10, như 946414-98-8, BMS-936557; chất ức chế chemokin CXCR2, như elubrixin; chất ức chế GMP vòng phosphodiesteraza, như CEL-031; chất ức chế xyclooxygenaza 2, như P-54; chất ức chế xyclooxygenaza, như mesalazin, 4-aminosalixylat natri, AJG-501, AGI-022; chất kích thích xyclooxygenaza, như nicotin polacrilex; chất ức chế sắc tố tế bào P450 3A4, như KD-018; chất kích thích protein 4 tế bào lympho T độc hại tế bào, như abatacept; chất ức chế dihydroceramit delta 4 desaturaza, như ABC-294640; chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, như vidofludimus; chất ức chế ADN polymeraza, như valganciclovir; chất điều biến thụ thể tyrosin kinaza họ EGFR, như neuregulin 4 (bệnh Crohn/viêm loét đại tràng/viêm kết ruột non hoại tử), Avexegen

Therapeutics/Children's Hospital of Los Angeles; chất ức chế peroxidaza ưa eosin, như AWEPOPD-01, AWEPO-003; chất ức chế phối tử eotaxin, như bertilimumab; chất chủ vận thụ thể EP4 prostanoid, như KAG-308; chất chủ vận yếu tố tăng trưởng biểu bì, như yếu tố giống như heparin-EGF, Scios Nova; phối tử yếu tố tăng trưởng biểu bì, như Hebervis; chất chủ vận thụ thể estrogen beta, như prinaberel; chất chủ vận yếu tố XIII, như catridecacog; phối tử FGF-10, như repifermin; chất chủ vận thụ thể FGF2, như F2A; chất ức chế phối tử fractalkin, như E-6011; chất đối kháng thụ thể axit béo tự do 2, như GLPG-0974; chất ức chế yếu tố phiên mã GATA 3, như SB-012; chất chủ vận peptit giống như glucagon 2, như teduglutide, ZP-1848, NB-1002; chất chủ vận glucocorticoit, như budesonit, beclomethason dipropionat, dexamethason natri phosphat, AJG-511, DOR-201, D-9421-C; chất chủ vận thụ thể GM-CSF, như sargramostim, chất tương tự về mặt sinh học với molgramostim với fosfomyxin với carbapenem (trong ruột, bệnh Crohn), Reponex; chất đối kháng thụ thể ghép cặp protein G 84, như GLPG-1205; chất chủ vận thụ thể guanylat xyclaza, như dolcanatide, SP-333; chất đối kháng thụ thể histamin H2, như bismuth, Medeva; chất ức chế histon axetyltransferaza, như chất ức chế TIP60 (viêm loét đại tràng/bệnh viêm ruột/bệnh tự miễn), University of Pennsylvania; chất ức chế histon deaxetylaza, như givinostat; chất điều biến kháng nguyên HLA loại II, như chất điều biến protein HLA loại II (bệnh Crohn), Nextera AS; chất ức chế hydrolaza, như SC-56938; chất ức chế gen ICAM1, như alicaforsen; chất ức chế ICAM-1, như alicaforsen (trong tĩnh mạch), ISIS-2302; chất ức chế gen IL1, như PLR-14; chất chủ vận IL-10, như peg-ilodecakin, AM-0010; chất kích thích gen IL10, như liệu pháp gen (IL-10), Imperial College; chất chủ vận IL-11, như oprelvekin, YM-294; chất chủ vận IL-12, như ustekinumab, briakinumab, apilimod; chất ức chế gen IL12, như RDP-58; chất đối kháng IL-13, như tralokinumab, anrukinzumab; chất đối kháng IL-17, như secukinumab, vidofludimus; chất đối kháng IL-2, như daclizumab; chất ức chế tiểu đơn vị alpha của thụ thể IL-2, như basiliximab, daclizumab, BSX-003, Ro-34-7375; chất đối kháng IL-21, như NN-8828, ATR-107; chất đối kháng IL-23, như tildrakizumab, ustekinumab, BI-655066, AMG-139, briakinumab, LY-3074828, apilimod; chất đối kháng IL-6, như tocilizumab, clazakizumab, olokizumab, HMPL-004, AMG-220, FM-101; chất ức chế gen IL6, như YSIL6-T-PS; chất điều biến thụ thể IL-6, như tocilizumab; chất

đối kháng IL-7, như chất điều biến thụ thể interleukin-7 (viêm loét đại tràng / ung thư bạch cầu lympho bào cấp tế bào T), Effimune; chất đối kháng IL-8, như elubrixin, clotrimazol; chất chủ vận globulin miễn dịch G1, như HF-1020; chất chủ vận globulin miễn dịch G2, như PF-547659; chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, như mycophenolat mofetil; chất nhạy insulin, như elafibranor, rosiglitazon, HE-3286, EGS-21; chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, như natalizumab, TRK-170, firategrast; chất đối kháng integrin alpha-4/beta-7, như etrolizumab, vedolizumab, abrilumab, carotegast metyl, TRK-170, firategrast; chất đối kháng integrin alpha-E, như etrolizumab; chất đối kháng integrin, như vatelizumab, ASP-2002; chất đối kháng integrin beta-7, như etrolizumab; phối tử interferon beta, như interferon beta-1a, interferon beta-1a tái tổ hợp, Serono; chất ức chế phối tử interleukin 17E, như kháng thể kháng IL-17BR được làm giống người (chứng xơ hóa phổi/bệnh hen/viêm loét đại tràng), Medical Research Council Technology; chất ức chế phối tử interleukin, như HE-3286; chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, như brodalumab; chất đối kháng thụ thể interleukin 17B, như kháng thể kháng IL-17BR được làm giống người (chứng xơ hóa phổi/bệnh hen/viêm loét đại tràng), Medical Research Council Technology; phối tử interleukin-1 beta, như K(D)PT, PUR-0110, HMPL-004; chất điều biến phối tử interleukin-1 beta, như PUR-0110, HMPL-004; chất ức chế phối tử interleukin-6, như PF-4236921; chất ức chế tyrosin kinaza JAK, như tofacitinib, peficitinib; chất ức chế tyrosin kinaza Jak1, như ABT-494, tofacitinib, filgotinib, peficitinib, GLPG-0555, solcitinib; chất ức chế gen JAK2, như vidofludimus; chất ức chế tyrosin kinaza Jak3, như tofacitinib, peficitinib; chất ức chế kinaza tận cùng Jun N, như semapimod; chất điều biến protein giống như LanC 2, như BT-11; chất đối kháng thụ thể leukotriene BLT, như ONO-4057, etalocib, SC-53228, SC-52798; chất điều biến lipoxygenaza, như mesalazin; chất đối kháng L-selectin, như BNP-001; chất ức chế MAdCAM, như vedolizumab, PF-547659; chất ức chế nền metaloproteaza, như D-5410; chất điều biến nền metaloproteaza, như D-5410; chất chủ vận melanocortin, như ASP-3291; chất ức chế amin oxidaza đồng trên màng, như vepalimomab; chất ức chế metaloproteaza-2, như KD-018, RWJ-68354; chất ức chế metaloproteaza-9, như GS-5745; chất ức chế phối tử alpha MIP 3, như GSK-3050002; chất kích thích protein sốc nhiệt 10 kDa ty thể, như INV-103; chất ức chế

kháng nguyên CD14 biệt hóa của bạch cầu đơn nhân, như kháng viêm CD14, Cornell; chất ức chế mTOR, như P-2281; chất kích thích mucin, như rebamipide; chất kích thích deacetylaza sirtuin-1 phụ thuộc NAD, như SRT-2104; chất chủ vận thụ thể C của natriuretic peptit, như plecanatit; phối tử neuregulin-4, như neuregulin 4 (bệnh Crohn/viêm loét đại tràng/viêm kết ruột non hoại tử), Avexegen Therapeutics/Children's Hospital of Los Angeles; chất chủ vận thụ thể nicotinic axetylcholin, như TC-2403, nicotin polacrilex, nicotin; chất điều biến tiểu đơn vị alpha 4 của thụ thể nicotinic ACh, như TC-2403; chất kích thích tiểu đơn vị alpha 7 của thụ thể nicotinic ACh, như GTS-21; chất điều biến tiểu đơn vị beta 2 của thụ thể nicotinic ACh, như TC-2403; chất đối kháng thụ thể NK1, như KD-018, nolpitantium besilat; chất đối kháng thụ thể NK hoạt hóa NKG2 D, như NNC-0142-002; chất ức chế yếu tố nhân kapa B, như KD-018, cobitolimod, CSA-13, HE-3286, HMPL-004, Avrina, mesalamin với N-axetylxystein, P-54; chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, như metenkefalin axetat với tridecactit axetat, FAR-404; chất đối kháng thụ thể opioit, như naltrexon, IRT-103; chất đối kháng thụ thể opioit delta, như KD-018; chất ức chế oxidoreductaza, như olsalazin; chất chủ vận thụ thể purin P2X7, như givinostat; chất ức chế p38 MAP kinaza, như RDP-58, doramapimod, semapimod, RWJ-68354; chất ức chế PARP, như EB-47, INO-1003; chất ức chế PDE 4, như apremilast, tetomilast, CC-1088; chất chủ vận thụ thể PDGF, như oprelvekin, YM-294; chất điều biến peptit kích thích thực bào, như 99mTc-RP-128; chất ức chế phospho MurNAc pentapeptit transferaza, như SQ-641; chất ức chế phospholipaza A2, như varespladib metyl; chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, như dersalazin natri; chất ức chế kênh kali, như clotrimazol; chất chủ vận alpha PPAR, như elafibranor (GFT-1007); chất chủ vận delta PPAR, như elafibranor (GFT-1007); chất chủ vận gama PPAR, như rosiglitazon, GED-0507-34-Levo, etalocib; chất kích thích protein CYR61, như CSA-13; chất ức chế protein fimH, như EB-8018; chất ức chế alpha protein kinaza C, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế beta protein kinaza C, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế delta protein kinaza C, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế epsilon protein kinaza C, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế eta protein kinaza C, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế theta protein kinaza C, như sotrastaurin (AEB-071); chất ức chế protein kinaza G, như CEL-031; chất ức chế protein kinaza, như

TOP-1288; chất ức chế glycoprotein P-selectin phối tử-1, như SEL-K2; chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, như mycophenolat mofetil; chất chủ vận thụ thể alpha của axit retinoic, như tamibaroten; chất chủ vận thụ thể beta của axit retinoic, như tamibaroten; chất chủ vận thụ thể võng mạc, như tamibaroten; chất ức chế ARN polymeraza, như rifaximin; chất ức chế SMAD-7, như mongersen (GED-0301); chất ức chế kênh natri, như ropivacain; chất chủ vận thụ thể somatostatin, như vapreotit; chất kích thích sphingosin 1 phosphat phosphataza 1, như APD-334; chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, như chất điều biến S1P (qua đường miệng, đa xơ cứng/viêm loét đại tràng/viêm khớp dạng thấp), Akaal Pharma; chất ức chế sphingosin kinaza 1, như ABC-294640; chất ức chế sphingosin kinaza 2, như ABC-294640; chất chủ vận sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, như ozanimod (RPC-1063), KRP-203; chất đối kháng sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, như amiselimod (MT-1303); chất điều biến sphingosin-1-phosphat thụ thể-1, như fingolimod (FTY-720), ozanimod (RPC-1063), amiselimod (MT-1303); chất điều biến sphingosin-1-phosphat thụ thể-5, như ozanimod; chất ức chế gen STAT3, như vidofludimus; chất ức chế STAT-3, như TAK-114; chất ức chế STAT-4, như oligonucleotit đối nghĩa STAT-4 (bệnh Crohns/viêm ruột kết), NIAID; chất ức chế kháng nguyên-1 của tế bào gốc, như Ampion, DMI-9523; chất điều biến superoxit dismutaza, như midismase, LT-0011; chất kích thích superoxit dismutaza, như superoxit dismutaza; chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, như abatacept; chất ức chế phối tử TGF beta 1, như mongersen, GED-0301; chất chủ vận thymulin, như Syn-1002; chất đối kháng TLR-2, như VB-201; chất đối kháng TLR-4, như JKB-122, VB-201; chất chủ vận TLR-9, như BL-7040, cobitolimod; chất ức chế phối tử alpha TNF, như adalimumab, certolizumab pegol, chất tương tự sinh học với infliximab, infliximab, golimumab, ISIS-104838, CSA-13, DLX-105, chất tương tự sinh học với adalimumab, dersalazin natri, Debio-0512, HMPL-004, DLX-105, chất tương tự về mặt sinh học với infliximab, AZD-9773, CYT-020-TNFQb, DOM-0200; chất điều biến phối tử alpha TNF, như PUR-0110, CDP-571; chất đối kháng TNF, như etanercept, certolizumab pegol, AVX-470, onercept; chất điều biến yếu tố trefoil, như AG-012; chất ức chế tryptaza, như APC-2059; chất ức chế tryptophan 5-hydroxylaza, như telotristat etiprat; chất điều biến phối tử yếu tố hoại tử khối u 14, như SAR-252067; chất đối kháng thụ thể TNF typ I, như DOM-

0100; chất điều biến thụ thể TNF typ II, như etanercept; chất điều biến thụ thể yếu tố tăng trưởng không xác định, như AP-005; chất chủ vận Vanilloid VR1, như zucapsaicin; chất chủ vận thụ thể vitamin D3, như calcitriol; và chất ức chế Zonulin, như larazotit axetat, AT-1001.

Ngoài ra, danh sách không toàn diện các nhóm hợp chất và các hợp chất sau có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế: chất ức chế 14-3-3 protein eta, chất ức chế 5-lipoxygenaza, chất ức chế Abl tyrosin kinaza, chất chủ vận thụ thể ACTH, chất chủ vận thụ thể adenosin A3, chất ức chế adenosin deaminaza, chất điều biến ADP ribosyl xyclaza-1, chất ức chế yếu tố ribosyl hóa ADP 6, phối tử hormon kích thích vỏ thượng thận, chất ức chế aggrecanaza-2, chất điều biến albumin, chất ức chế yếu tố phiên mã AP1, chất ức chế basigin, chất ức chế protein Bcr, chất ức chế kháng nguyên CD19 tế bào lympho B, chất ức chế kháng nguyên CD20 tế bào lympho B, chất điều biến kháng nguyên CD20 tế bào lympho B, chất ức chế phối tử của chất kích thích tế bào lympho B, chất điều biến thụ thể bradykinin, chất ức chế gen BRAF, chất ức chế aminotransferaza 1 của axit amin nhánh, chất ức chế protein chứa miền brom, chất ức chế Btk tyrosin kinaza, chất đối kháng cadherin-11, chất ức chế calcineurin, chất ức chế kênh canxi, chất ức chế cacbonic anhydraza, chất ức chế cathepsin K, chất ức chế cathepsin S, chất đối kháng chemokin CCR1, chất đối kháng chemokin CCR2, chất điều biến gen CCR3, chất đối kháng chemokin CCR5, chất đối kháng CD126, chất điều biến CD29, chất điều biến CD3, chất chủ vận CD39, chất chủ vận CD4, chất đối kháng CD4, chất ức chế phối tử CD40, chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, chất điều biến thụ thể phối tử CD40, chất đối kháng CD52, chất chủ vận CD73, chất điều biến CD79b, chất đối kháng CD80, chất đối kháng CD86, chất đối kháng CD95, chất ức chế phân tử gắn kết tế bào, chất ức chế cholin kinaza, chất kích thích clusterin, chất ức chế yếu tố bổ sung C5, chất kích thích yếu tố bổ sung, chất ức chế protein phản ứng C, chất đối kháng CSF-1, chất ức chế phối tử chemokin CXC10, chất đối kháng chemokin CXCR4, chất ức chế chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 1, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 4, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 5, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 6, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 7, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 9, chất ức chế xyclooxygenaza 2, chất điều biến xyclooxygenaza 2, chất ức chế xyclooxygenaza, chất ức chế xytosolic

phospholipaza A2, chất điều biến protein-4 tế bào lympho T độc hại tế bào, chất kích thích protein-4 tế bào lympho T độc hại tế bào, chất ức chế DHFR, chất ức chế diamin axetyltransferaza, chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, chất ức chế yếu tố kéo dài 2, chất ức chế phối tử eotaxin 2, chất đối kháng thụ thể prostanoid EP4, chất chủ vận thụ thể erythropoietin, phối tử Fas, chất ức chế phối tử FGF-2, chất điều biến protein-12 gắn kết FK506, chất đối kháng folat, chất chủ vận thụ thể folat, chất đối kháng thụ thể folat beta, chất điều biến thụ thể folat, chất ức chế phối tử fractalkin, chất ức chế tyrosin kinaza Fyn, chất đối kháng thụ thể ghép cặp protein G 15, chất điều biến thụ thể GABA A, chất chủ vận glucocorticoit, chất đối kháng glucocorticoit, chất kích thích gen khóa kéo leuxin do glucocorticoit gây ra, chất ức chế phối tử GM-CSF, chất đối kháng thụ thể GM-CSF, chất điều biến thụ thể GM-CSF, chất ức chế phối tử alpha protein điều hòa sự tăng trưởng, chất ức chế Hwith Kwith ATPaza, chất đối kháng thụ thể histamin H4, chất ức chế histon deaxetylaza, chất ức chế histon deaxetylaza-6, chất ức chế protein gp120 HIV-1, chất điều biến kháng nguyên HLA loại II DQ-2 alpha, chất ức chế kháng nguyên HLA loại II, chất điều biến kháng nguyên HLA loại II, chất ức chế họ Hsp 70, chất ức chế yếu tố cảm ứng giảm oxy máu 1, chất kích thích gen IFNB, chất ức chế beta I-kapa B kinaza, chất ức chế I-kapa B kinaza, chất đối kháng IL-1, chất chủ vận IL-10, chất chủ vận IL-11, chất đối kháng IL-12, chất đối kháng IL-15, chất đối kháng IL-17, chất điều biến thụ thể IL-17, chất chủ vận IL-2, chất đối kháng IL-2, chất đối kháng IL-21, chất đối kháng IL-23, chất đối kháng IL-3, chất chủ vận IL-4, chất đối kháng IL-6, chất điều biến thụ thể IL-6, chất đối kháng globulin miễn dịch, chất chủ vận globulin miễn dịch G1, chất đối kháng globulin miễn dịch G1, chất điều biến globulin miễn dịch G1, chất đối kháng globulin miễn dịch G2, chất điều biến globulin miễn dịch G2, chất điều biến thụ thể II Fc globulin miễn dịch gama, chất đối kháng thụ thể IIB Fc globulin miễn dịch gama, chất điều biến globulin miễn dịch kapa, chất đối kháng globulin miễn dịch M, chất ức chế oxit nitric synthaza cảm ứng, chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, chất nhạy insulin, chất đối kháng integrin alpha-1/beta-1, chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, chất đối kháng integrin, phối tử beta interferon, phối tử gama interferon, chất ức chế phối tử interleukin 17A, chất ức chế phối tử interleukin 17F, chất ức chế interleukin 23A, phối tử interleukin, chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, chất ức chế phối tử

interleukin-1 beta, phối tử interleukin-10, phối tử interleukin-2, phối tử interleukin-4, chất ức chế phối tử interleukin-6, chất ức chế Itk tyrosin kinaza, chất ức chế tyrosin kinaza JAK, chất ức chế tyrosin kinaza Jak1, chất ức chế tyrosin kinaza Jak2, chất ức chế gen JAK3, chất ức chế tyrosin kinaza Jak3, chất ức chế kinaza tận cùng Jun N, chất điều biến kênh kali-3 cổng điện áp KCNA, chất điều biến protein kết hợp ECH giống như Kelch 1, chất ức chế tyrosin kinaza Kit, chất điều biến protein giống như LanC 2, chất ức chế gen LITAF, chất đối kháng thụ thể 3 kháng nguyên có chức năng lympho bào, chất ức chế tyrosin kinaza Lyn, chất điều biến thụ thể manoza 1 của đại thực bào, chất ức chế MAdCAM, chất điều biến MAP kinaza, chất ức chế gen MAP3K2, chất ức chế MAPKAPK5, chất ức chế nền metaloproteaza, chất ức chế gen MCL1, chất ức chế MEK protein kinaza, chất ức chế MEK-1 protein kinaza, chất ức chế MEK-2 protein kinaza, chất ức chế amin oxidaza đồng trên màng, chất ức chế metaloproteaza-2, chất ức chế metaloproteaza-9, chất ức chế phối tử midkin, chất kích thích protein sốc nhiệt 10 kDa ty thể, chất ức chế phức mTOR 1, chất ức chế mTOR, chất kích thích NAD ADP ribosyltransferaza, chất ức chế gen NAMPT, chất kích thích chất ức chế NF kapa B, chất ức chế gen NFAT, chất kích thích gen NFE2L2, chất đối kháng thụ thể nicotinic axetylcholin, chất điều biến thụ thể tế bào NK, chất đối kháng thụ thể NK hoạt hóa NKG2 A B, chất đối kháng thụ thể NK hoạt hóa NKG2 D, chất kích thích yếu tố 2 liên quan đến yếu tố nhân erythroid 2, chất ức chế yếu tố nhân kapa B, chất điều biến yếu tố nhân kapa B, chất ức chếp105 của yếu tố nhân kapa B, chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, chất đối kháng thụ thể opioit delta, chất đối kháng yếu tố biệt hóa tế bào hủy xương, chất ức chế phối tử yếu tố biệt hóa tế bào hủy xương, chất ức chế oxidoreductaza, chất chủ vận thụ thể purin P2X7, chất ức chế p38 MAP kinaza alpha, chất ức chế p38 MAP kinaza, chất ức chế PDE 4, chất ức chế PDE 5, chất chủ vận thụ thể PDGF, chất đối kháng thụ thể PDGF, chất ức chế phối tử PDGF-B, chất ức chế gen PERK, chất ức chế phosphoinositide-3 kinaza delta, chất ức chế phosphoinositide-3 kinaza gama, chất ức chế phospholipaza A2, chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, chất chủ vận gama PPAR, chất điều biến protein gây chết tế bào theo chu trình 1, chất ức chế prostaglandin D synthaza, chất ức chế protein arginin deiminaza, chất ức chế protein tyrosin kinaza, chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, chất ức chế protein kinaza 2 kết hợp Rho,

chất ức chế sepraza, chất điều biến CD24 chuyển đổi tín hiệu, chất ức chế truyền tín hiệu, chất ức chế chất vận chuyển natri glucoza 2, chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, chất ức chế gen STAT3, chất kích thích superoxit dismutaza, chất ức chế tyrosin kinaza họ SYK, chất ức chế tyrosin kinaza SYK, chất ức chế syndecan-1, chất đối kháng thụ thể tế bào T, chất điều biến thụ thể tế bào T, chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, chất kích thích glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, chất điều biến protein gắn kết TAK1, chất điều biến talin, chất ức chế kháng nguyên CD6 biệt hóa tế bào T, chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, chất điều biến tenascin, chất chủ vận TGF beta, chất chủ vận thymulin, chất đối kháng TLR-2, chất đối kháng TLR-4, chất đối kháng TLR-9, chất ức chế phối tử TNF alpha, chất điều biến phối tử TNF alpha, chất đối kháng TNF, chất ức chế gen TNF, chất điều biến thụ thể TNF, chất ức chế gen TNFSF11, chất ức chế yếu tố phiên mã p65, chất ức chế yếu tố phiên mã RelB, chất điều biến transferrin, chất đối kháng thụ thể yếu tố hoại tử khối u 13C, chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u 15, chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u 13, chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u, chất đối kháng thụ thể IL-1 typ I, chất đối kháng thụ thể TNF typ I, chất điều biến thụ thể TNF typ II, chất chủ vận GPCR không xác định, chất đối kháng thụ thể VEGF, chất đối kháng thụ thể VEGF-2, chất điều biến thụ thể VEGF-2, chất ức chế phối tử VEGF-B, chất ức chế liên kết X của chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình, chất ức chế Zap70 tyrosin kinaza, annexin V-128 gắn 99mTc, abatacept, chất tương tự sinh học với abatacept, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, acalabrutinib, aceclofenac, actarit, MS-392, adalimumab, chất tương tự sinh học với adalimumab, chất tương tự về mặt sinh học với adalimumab, AK-106, ALX-0061, aminopterin, anakinra, chất tương tự sinh học với anakinra, chất tương tự về mặt sinh học với anakinra, ARG-301, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, baricitinib, BI-655064, bimekizumab, BiP (viêm khớp dạng thấp), Kings College London, BLHP-006, blisibimod, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, canakinumab, Cartistem, CCX-354, CD24-IgFc, celecoxib, cerdulatinib, certolizumab pegol, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, cibinetide, ciclosporin, clazakizumab, CNTO-6785, corticotropin, Mallinckrodt, CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, deflazacort, Rheumavax, denosumab, diacerein, diclofenac, E-6011, monoglyxerit của axit eicosapentaenoic,

etanercept, chất tương tự sinh học với etanercept, chất tương tự về mặt sinh học với etanercept, etodolac, etoricoxib, filgotinib, fosdagrocorat, gerilimzumab, ginsenoside C-K, givinostat, kháng thể đa dòng của dê, golimumab, GS-5745, GS-9876, GSK-3196165, HM-71224, HMPL-523, hyaluronat natri, IB-RA (tiêm được, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, iguratimod, IMD-2560, imidazol salixylat, infliximab, chất cải thiện sinh học của infliximab, chất tương tự sinh học với infliximab, INSIX RA, chất tương tự về mặt sinh học với interferon gama, interleukin-2 (tiêm được), chất tương tự về mặt sinh học với interleukin-2, INV-103, IR-501, itolizumab, JNJ-40346527, Ka Shu Ning, KD-025, ketoprofen với omeprazol, leflunomit, lenzilumab, LLDT-8, lumiracoxib, LY-3090106, masitinib, mavrilimumab, MBS-2320, MEDI-5117, meloxicam, methotrexat, MGD-010, misoprostol với diclofenac, MM-A01-01, monalizumab, MORAb-022, MPC-300-IV, MRC-375, nabumeton, namilumab, naproxen với esomeprazol, naproxen với esomeprazol strontium, ocaratuzumab, ofatumumab, OHR-118, olokizumab, OM-89, naproxen một lần hằng ngày (giải phóng có kiểm soát qua đường miệng, chứng đau), Alvogen, ONO-4059, Oralgam, ozoralizumab, peficitinib, pelubiprofen, PF-06687234, piperidon hydrochloridum, piroxicam, prednisolon, prednison, Prosorba, PRT-2607, PRTX-100, PRX-167700, QBSAU, rabeximod, RCT-18, kháng thể đơn dòng CD22 tái tổ hợp của người (truyền trong tĩnh mạch), Lonn Ryonn Pharma/SinoMab Bioscience (Shenzhen), chất đối kháng thụ thể interleukin-1 tái tổ hợp của người (viêm khớp dạng thấp), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical, thể đột biến protein dung hợp Fc-thụ thể TNF tái tổ hợp 2 của interleukin-2 tái tổ hợp của người, RG-6125, RhuDex, rifabutin với clarithromyxin với clofazimin, rituximab, chất tương tự sinh học với rituximab, chất tương tự về mặt sinh học với rituximab, RPI-78, SAN-300, sarilumab, SBI-087, seliciclib, SHR-0302, sirukumab, spebrutinib, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, TAB-08, tacrolimus, TAK-020, TAK-079, tarenflurbil (gel xịt qua da, bệnh về da/viêm khớp dạng thấp), MIKA Pharma/GALENpharma, technetium Tc 99m tilmanocept, technetium[99Tc] metylendiphosphonat, tenoxicam, Debio-0512, tocilizumab, tofacitinib, trứng giun tóc, tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ dây rốn (trong tĩnh mạch, RA/bệnh gan), Alliancells/Zhongyuan Union, ustekinumab, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-

5871, YHB-1411-2; chất ức chế protein 14-3-3 eta, như mAb kháng-AGX-020 (viêm khớp dạng thấp), Augurex; chất ức chế 5-lipoxygenaza, như tenoxicam, darbufelon, tebufelon, licofelon, ZD-2138, etalocib, tenidap, tepoxalin, flobufen, SKF-86002, PGV-20229, L-708780, WY-28342, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A, SKF-104351, CI-986; chất ức chế tyrosin kinaza AbI, như imatinib; chất chủ vận thụ thể ACTH, như FAR-404, metenkefalin axetat với tridecactit axetat; chất chủ vận thụ thể adenosin A3, như CF-101; chất ức chế adenosin deaminaza, như cladribin, pentostatin, FR-221647; chất điều biến ADP ribosyl xyclaza-1, như indatuximab ravtansin; chất ức chế yếu tố ribosyl hóa ADP 6, như NAV-2729; phối tử hormon kích thích vỏ thượng thận, như corticotropin, Mallinckrodt, FAR-404, metenkefalin axetat với tridecactit axetat; chất ức chế aggrecanaza-2, như GIBH-R-001-2; chất điều biến albumin, như ALX-0061, ONS-1210; chất ức chế yếu tố phiên mã API, như T-5224, tarenflurbil, SP-10030; chất ức chế basigin, như ERG-240; chất ức chế protein Bcr, như imatinib; chất ức chế kháng nguyên CD19 tế bào lympho B, như XmAb-5871, MDX-1342; chất ức chế kháng nguyên CD20 tế bào lympho B, như ocrelizumab, ofatumumab, rituximab, chất tương tự sinh học với rituximab, veltuzumab, chất tương tự về mặt sinh học với rituximab, ocaratuzumab, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, MK-8808, HLX-01, CT-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, AME-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101; chất điều biến kháng nguyên CD20 tế bào lympho B, như chất tương tự sinh học với rituximab, SBI-087, TRU-015, DXL-625; chất ức chế phối tử của chất kích thích tế bào lympho B, như belimumab, RCT-18, blisibimod, tabalumab, atacicept, briobacept; chất điều biến thụ thể bradykinin, như givinostat; chất ức chế gen BRAF, như binimetinib; chất ức chế aminotransferaza 1 của axit amin nhánh, như ERG-240; chất ức chế protein chứa miền brom, như RVX-297, ZEN-003694; chất ức chế Btk tyrosin kinaza, như acalabrutinib, HM-71224, spebrutinib, chất ức chế BTK (viêm khớp dạng thấp), Humanwell Healthcare/Wuxi AppTech, BMS-986142, TAK-020, ONO-4059, TAS-5315, ABBV-105, AC-0025, RN-486, CG-026806, GDC-0834; chất đối kháng cadherin-11, như RG-6125; chất ức chế calcineurin, như HS-378, ciclosporin; chất ức chế kênh canxi, như RP-3128; chất ức chế cacbonic anhydraza, như polmacoxib; chất ức chế cathepsin K, như CRA-013783, T-5224, AM-3876, VEL-0230, NPI-2019;

chất ức chế cathepsin S, như MIV-247, AM-3876, RWJ-445380, NPI-2019; chất đối kháng chemokin CCR1, như BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715, PS-375179; chất đối kháng chemokin CCR2, như MK-0812, AZD-6942; chất điều biến gen CCR3, như CM-102; chất đối kháng chemokin CCR5, như maraviroc, OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672, AZD-8566; chất đối kháng CD126, như sarilumab; chất điều biến CD29, như PF-06687234; chất điều biến CD3, như otelixizumab; chất chủ vận CD39, như AAV5-CD39/CD73 (viêm khớp dạng thấp), Arthrogen; chất chủ vận CD4, như maraviroc; chất đối kháng CD4, như tregalizumab, zanolimumab, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645, clenoliximab; chất ức chế phối tử CD40, như dapirolizumab pegol; chất đối kháng thụ thể phối tử CD40, như BI-655064, kháng-CD40-XTEN, teneliximab; chất điều biến thụ thể phối tử CD40, như CFZ-533; chất đối kháng CD52, như alemtuzumab; chất chủ vận CD73, như AAV5-CD39/CD73 (viêm khớp dạng thấp), Arthrogen; chất điều biến CD79b, như MGD-010; chất đối kháng CD80, như RhuDex, XENP-9523, ASP-2408, chất cải thiện sinh học của abatacept; chất đối kháng CD86, như ES-210, chất vượt trội sinh học của abatacept, ASP-2408, XENP-9523; chất đối kháng CD95, như DE-098, CS-9507; chất ức chế phân tử gắn kết tế bào, như natalizumab, alicaforsen, NPC-17923, TK-280, PD-144795; chất ức chế cholin kinaza, như chất ức chế cholin kinaza (viêm khớp dạng thấp), UC San Diego; chất kích thích clusterin, như alemtuzumab; chất ức chế yếu tố bổ sung C5, như eculizumab, oligonucleotit đối nghĩa (viêm khớp dạng thấp), Leiden University Medical Center; chất kích thích yếu tố bổ sung, như CM-101; chất ức chế protein phản ứng C, như IB-RA (qua đường miệng, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, ISIS-353512; chất đối kháng CSF-1, như masitinib, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ-40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324, JNJ-28312141; chất ức chế phối tử chemokin CXC10, như 946414-98-8, BMS-936557; chất đối kháng chemikin CXCR4, như plerixafor; chất ức chế chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 1, như chất ức chế CDK-1/2/5/7/9 (bệnh ung thư/tạo u/viêm khớp dạng thấp), BioPatterns; chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2, như seliciclib, BP-14; chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 4, như chất ức chế CDK-4/6 (viêm khớp dạng thấp), Teijin; chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 5, như BP-14; chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 6, như chất ức chế CDK-4/6 (viêm khớp dạng thấp), Teijin; chất ức

chế kinaza phụ thuộc xyclin 7, như BP-14, seliciclib; chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 9, như BP-14, seliciclib; chất ức chế xyclooxygenaza 2, như celecoxib, etoricoxib, polmacoxib, laflunimus, etodolac, meloxicam, IB-RA (tiêm được, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, SKLB-023, meloxicam, lumiracoxib; chất điều biến xyclooxygenaza 2, như DRGT-46; chất ức chế xyclooxygenaza, như aceclofenac, diclofenac, imidazol salixylat, naproxcinod, naproxen etemesil, misoprostol với diclofenac, nabumetone, naproxen với esomeprazol, naproxen với esomeprazol strontium, naproxen một lần hằng ngày (giải phóng có kiểm soát qua đường miệng, chứng đau), Alvogen, pelubiprofen, LY-210073, tenoxicam, licofelone, NS-398, bromfenac, L-746483, LY-255283, tenidap, tepoxalin, flobufen, ibuprofen, flurbiprofen, SKF-86002, SC-57666, WY-28342, CI-986, bermoprofen; chất ức chế phospholipaza A2 xytosolic, như AVX-002; chất điều biến protein-4 tế bào lympho T độc hại tế bào, như belatacept, ES-210; chất kích thích protein-4 tế bào lympho T độc hại tế bào, như abatacept, chất tương tự sinh học với abatacept, BMS-188667; chất ức chế DHFR, như methotrexat, MPI-2505, MBP-Y003; chất ức chế diamin axetyltransferaza, như diminazen aceturat; chất ức chế dihydroorotat dehydrogenaza, như chất ức chế DHODH (viêm khớp dạng thấp/bệnh tự miễn), East China University of Science and Technology, ASLAN-003, laflunimus, leflunomide, HWA-486, ABR-224050; chất ức chế yếu tố kéo dài 2, như denileukin diftitox; chất ức chế phối tử Eotaxin 2, như CM-102; chất đối kháng thụ thể prostanoid EP4, như CR-6086; chất chủ vận thụ thể erythropoietin, như cibinetide; phối tử Fas như AP-300; chất ức chế phối tử FGF-2, như RBM-007; chất điều biến protein-12 gắn kết FK506, như temsirolimus; chất đối kháng folat, như methotrexat, MBP-Y003; chất chủ vận thụ thể folat, như chất điều biến thụ thể folat (protein khảm, bệnh ung thư/viêm khớp dạng thấp), Proda Biotech; chất điều biến thụ thể folat, như technetium (99mTc) etarfolatide; chất ức chế phối tử fractalkin, như E-6011; chất ức chế Fyn tyrosin kinaza, như masitinib, laflunimus; chất đối kháng thụ thể ghép cặp protein G 15, như chất đối kháng GPR15 (viêm khớp dạng thấp/bệnh ruột do HIV gây ra), Omeros; chất điều biến thụ thể GABA A, như laflunimus; chất chủ vận glucocorticoit, như prednisolon, fosdagrocorat; chất đối kháng glucocorticoit, như REC-200; chất kích thích gen khóa kéo leuxin do glucocorticoit

gây ra, như ART-G01; chất ức chế phối tử GM-CSF, như namilumab, MORAb-022, lenzilumab; chất đối kháng thụ thể GM-CSF, như mavrilimumab; chất điều biến thụ thể GM-CSF, như GSK-3196165; chất ức chế phối tử alpha protein điều hòa tăng trưởng, như T-5224; chất ức chế Hwith Kwith ATPaza, như naproxen với esomeprazol, naproxen với esomeprazol strontium, ketoprofen với omeprazol, KEO-25001, HC-1004, PN-40020; chất đối kháng thụ thể histamin H4, như toreforant, GD-48; chất ức chế histon deaxetylaza, như givinostat, CHR-5154; chất ức chế histon deaxetylaza-6, như CKD-506; chất ức chế protein HIV-1 gp120, như maraviroc; chất điều biến kháng nguyên HLA loại II alpha DQ02, như NexVax2; chất ức chế kháng nguyên HLA loại II, như chất ức chế HLA-DR1/DR4 (viêm khớp dạng thấp), Provid; chất điều biến kháng nguyên HLA loại II, như ARG-301, phối tử thụ thể tế bào T tái tổ hợp (viêm khớp dạng thấp), Artielle; chất ức chế họ Hsp 70, như gusperimus trihydroclorua; chất ức chế yếu tố 1 cảm ứng giảm oxy máu, như 2-metoxyestradiol; chất kích thích gen IFNB, như ART-102; chất ức chế beta I-kapa B kinaza, như IMD-2560, IMD-0560; chất ức chế I-kapa B kinaza, như bardoxolon metyl; chất đối kháng IL-1, như rilonacept, IBPB-007-IL, oligonucleotit đối nghĩa (viêm khớp dạng thấp), Leiden University Medical Center, chất đối kháng thụ thể interleukin-1 tái tổ hợp của người (viêm khớp dạng thấp), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical; chất chủ vận IL-10, như peg-ilodecakin; chất chủ vận IL-11, như oprelvekin; chất đối kháng IL-12, như ustekinumab, briakinumab, liệu pháp ddARNi (viêm khớp dạng thấp), Medistem/Benitec; chất đối kháng IL-15, như AMG-714, BNZ-132-2; chất đối kháng IL-17, như ixekizumab, secukinumab, KD-025; chất điều biến thụ thể IL-17, như CNTO-6785; chất chủ vận IL-2, như chất tương tự về mặt sinh học với interleukin-2; chất đối kháng IL-2, như IB-RA (tiêm được, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, BNZ-132-2; chất đối kháng IL-21, như NN-8828, BNZ-132-2; chất đối kháng IL-23, như ustekinumab, briakinumab; chất đối kháng IL-3, như mAb kháng-IL-3 (viêm khớp dạng thấp), University of Regensburg; chất chủ vận IL-4, như SER-130-AMI; chất đối kháng IL-6, như olokizumab, clazakizumab, sirukumab, SA-237, tocilizumab, ALX-0061, FB-704A, OP-R003, chất đối kháng peptit IL-6, MEDI-5117, T-5224, mAb kháng-IL-6 được làm giống người, chất tương tự sinh học với tocilizumab, kháng thể trung hòa IL-6 của người,

kháng thể kháng IL6, RN-486, BLX-1002, AMG-220, FM-101, K-832, BLX-1025, esonarimod, TA-383; chất điều biến thụ thể IL-6, như tocilizumab, chất tương tự sinh học với tocilizumab, RO-4877533; chất đối kháng globulin miễn dịch, như iguratimod; chất chủ vận globulin miễn dịch G1, như canakinumab, chất cải thiện sinh học của infliximab, chất tương tự sinh học với infliximab, BX-2922, STI-002, HF-1020; chất đối kháng globulin miễn dịch G1, như YHB-1411-2; chất điều biến globulin miễn dịch G1, như CFZ-533, lenzilumab; chất đối kháng globulin miễn dịch G2, như denosumab; chất điều biến globulin miễn dịch G2, như PF-547659; chất điều biến thụ thể II Fc globulin miễn dịch gama, như MGD-010; chất đối kháng thụ thể IIB Fc globulin miễn dịch gama, như XmAb-5871; chất điều biến globulin miễn dịch kapa, như lenzilumab; chất đối kháng globulin miễn dịch M, như IB-RA (tiêm được, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, IB-RA (qua đường miệng, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience; chất ức chế oxit nitric synthaza cảm ứng, như SKLB-023; chất ức chế inosin monophosphat dehydrogenaza, như mycophenolat mofetil; chất nhạy insulin, như rosiglitazon, THR-0921, HE-3286, BLX-1002; chất đối kháng integrin alpha-1/beta-1, như SAN-300; chất đối kháng integrin alpha-4/beta-1, như natalizumab; chất đối kháng integrin, như PEG-HM-3, CY-9652; phối tử interferon beta, như interferon beta-1a tái tổ hợp, TA-383; phối tử interferon gama, như chất tương tự về mặt sinh học với interferon gama; chất ức chế phối tử interleukin 17A, như ABT-122, bimekizumab, ABBV-257; chất ức chế phối tử interleukin 17F, như bimekizumab; chất ức chế interleukin 23A, như guselkumab; phối tử interleukin, như IBPB-007-IL; chất đối kháng thụ thể interleukin 17A, như brodalumab; chất ức chế phối tử beta interleukin-1, như canakinumab, rilonacept, T-5224, gevokizumab, BLX-1002, LY-2189102, PMI-001, K-832, CDP-484; phối tử interleukin-10, như PF-06687234; phối tử interleukin-2, như denileukin diftitox, interleukin-2 tái tổ hợp, chất tương tự về mặt sinh học với interleukin-2, interleukin-2 của người tái tổ hợp, interleukin-2 (tiêm được); phối tử interleukin-4, như Tetravil; chất ức chế phối tử interleukin-6, như gerilimzumab, PF-4236921; chất ức chế Itk tyrosin kinaza, như ARN-4079; chất ức chế tyrosin kinaza JAK, như tofacitinib, SHR-0302, cerdulatinib, peficitinib, chất tương tự tofacitinib đoteri hóa, SD-900, CVXL-0074; chất ức chế tyrosin kinaza Jak1, như ABT-494, baricitinib, ruxolitinib, filgotinib, tofacitinib, itacitinib,

peficitinib, NIP-585, CS-944X, YJC-50018, GLPG-0555, MRK-12; chất ức chế tyrosin kinaza Jak2, như baricitinib, ruxolitinib, CT-1578; chất ức chế gen JAK3, như GBL-5b; chất ức chế tyrosin kinaza Jak3, như decernotinib, tofacitinib, peficitinib, AC-0025, CS-944X, DNX-04042, MTF-003, ARN-4079, PS-020613; chất ức chế kinaza tận cùng Jun N, như IQ-1S; chất điều biến kênh kali-3 cổng điện áp KCNA, như MRAD-P1; chất điều biến protein 1 kết hợp ECH giống như Kelch, như dimetyl fumarat; chất ức chế tyrosin kinaza Kit, như imatinib, masitinib; chất điều biến protein giống như LanC 2, như BT-11; chất ức chế gen LITAF, như GBL-5b; chất đối kháng thụ thể kháng nguyên có chức năng lympho bào 3, như alefacept; chất ức chế tyrosin kinaza Lyn, như masitinib; chất điều biến thụ thể manoza 1 của đại thực bào, như technetium Tc 99m tilmanocept; chất ức chế MAdCAM, như PF-547659; chất điều biến MAP kinaza, như SKLB-023; chất ức chế gen MAP3K2, như GBL-5b; chất ức chế MAPKAPK5, như GLPG-0259; chất ức chế nền metaloproteaza, như GLPG-0259; chất ức chế gen MCL1, như seliciclib; chất ức chế MEK protein kinaza, như binimetinib, AD-GL0001; chất ức chế MEK-1 protein kinaza, như binimetinib; chất ức chế MEK-2 protein kinaza, như binimetinib; chất ức chế amin oxidaza đồng trên màng, như BTT-1023, PRX-167700,_vepalimomab; chất ức chế metaloproteaza-2, như ERG-240; chất ức chế metaloproteaza-9, như GS-5745, ERG-240; chất ức chế phối tử Midkin, như CAB-102; chất kích thích protein sốc nhiệt 10 kDa ty thể, như INV-103; chất ức chế phức hợp mTOR 1, như everolimus; chất ức chế mTOR, như everolimus, temsirolimus; chất kích thích NAD ADP ribosyltransferaza, như denileukin diftitox; chất ức chế gen NAMPT, như ART-D01; chất kích thích chất ức chế NF kapa B, như denosumab; chất ức chế gen NFAT, như T-5224; chất kích thích gen NFE2L2, như bardoxolon metyl; chất đối kháng thụ thể nicotinic axetylcholin, như RPI-78, RPI-MN; chất điều biến thụ thể tế bào NK, như masitinib; chất đối kháng thụ thể NK hoạt hóa NKG2 A B, như monalizumab; chất đối kháng thụ thể NK hoạt hóa NKG2 D, như NNC-0142-002; chất kích thích yếu tố 2 liên quan đến yếu tố nhân erythroid 2, như dimetyl fumarat; chất ức chế yếu tố nhân kapa B, như bardoxolon metyl, IB-RA (tiêm được, viêm khớp dạng thấp), Innobioscience, dehydroxymetylepoxyquinomixin, HE-3286, IMD-0560, MP-42, tarenflurbil, VGX-1027, SKLB-023, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, SP-100030, MLN-1145, NVP-IKK-005;

chất điều biến yếu tố nhân kapa B, như REM-1086; chất ức chế p105 của yếu tố nhân kapa B, như REM-1086; chất chủ vận thụ thể yếu tố tăng trưởng opioit, như metenkefalin axetat với tridecactit axetat, FAR-404; chất đối kháng thụ thể opioit delta, như HS-378; chất đối kháng yếu tố biệt hóa tế bào hủy xương, như denosumab, giả peptit vòng (viêm khớp dạng thấp/chứng loãng xương), University of Michigan; chất ức chế phối tử yếu tố biệt hóa tế bào hủy xương, như denosumab; chất ức chế oxidoreductaza, như etodolac, imidazol salixylat; chất chủ vận thụ thể purin P2X7, như givinostat; chất ức chế p38 MAP kinaza alpha, như VX-745, tiền dược chất BMS-582949, BMS-751324; chất ức chế p38 MAP kinaza, như BCT-197, losmapimod, ARRY-797; chất ức chế PDE 4, như apremilast; chất ức chế PDE 5, như chất ức chế PDE5 (viêm khớp dạng thấp), University of Rochester; chất chủ vận thụ thể PDGF, như oprelvekin; chất đối kháng thụ thể PDGF, như imatinib, masitinib; chất ức chế phối tử PDGF-B, như SL-1026; chất ức chế gen PERK, như binimetinib; chất ức chế phosphoinositide-3 kinaza delta, như duvelisib, RP-6503, CT-732, INK-007, GNE-293; chất ức chế phosphoinositide-3 kinaza gama, như duvelisib, RP-6503; chất ức chế phospholipaza A2, như AVX-002, peptit ức chế liên kết của integrin và phospholipaza A2 typ IIA tiết của người (viêm khớp dạng thấp/bệnh hen/bệnh Alzheimer/bệnh ung thư), University of California, Davis, AK-106, varespladib metyl, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358, YM-26734; chất đối kháng thụ thể yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, như piperidon hydrocloridum; chất chủ vận gama PPAR, như rosiglitazon, THR-0921, rosiglitazon XR, etalocib; chất điều biến protein gây chết tế bào theo chu trình 1, như INSIX RA; chất ức chế prostaglandin D synthaza, như HF-0220; chất ức chế protein arginin deiminaza, như chất ức chế PAD (viêm khớp dạng thấp), Leiden University Medical Center/LURIS; chất ức chế protein tyrosin kinaza, như leflunomide; chất ức chế protein sinh tổng hợp purin PurH, như mycophenolat mofetil; chất ức chế protein kinaza 2 kết hợp Rho, như KD-025; chất ức chế sepraza, như chất phóng xạ đánh dấu kháng thể kháng protein hoạt hóa nguyên bào sợi (anti-fibroblast-activation protein: FAP) (viêm khớp dạng thấp), Hoffmann-La Roche/ Radboud University; chất điều biến CD24 chuyển đổi tín hiệu, như CD24-IgFc; chất ức chế truyền tín hiệu, như imatinib; chất ức chế chất vận chuyển natri glucoza 2, như THR-0921; chất điều biến sphingosin 1 phosphat phosphataza, như chất kích thích S1P (qua đường

miệng, đa xơ cứng/ viêm loét đại tràng/viêm khớp dạng thấp), Akaal Pharma; chất ức chế gen STAT3, như bardoxolon metyl, vidofludimus; chất kích thích superoxit dismutaza, như imisopasem mangan; chất ức chế tyrosin kinaza họ SYK, như MK-8457; chất ức chế tyrosin kinaza SYK, như fostamatinib, entospletinib, KDDF-201110-06, HMPL-523, cerdulatinib, AB-8779, GS-9876, PRT-2607, CVXL-0074, CG-103065 và CG-026806; chất ức chế syndecan-1, như indatuximab ravtansin; chất đối kháng thụ thể tế bào T, như peptit SCHOOL ức chế TCR (toàn thân/tại chỗ, viêm khớp dạng thấp/chứng viêm da/bệnh cứng bì), SignaBlok, peptit biến đổi CII (viêm khớp dạng thấp), Peking University; chất điều biến thụ thể tế bào T, như ARG-301; chất ức chế glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, như abatacept, belatacept, chất tương tự sinh học với abatacept, RhuDex, BMS-188667; chất kích thích glycoprotein CD28 bề mặt tế bào T, như TAB-08; chất điều biến protein gắn kết TAK1, như epigallocatechin 3-galat; chất điều biến talin, như chất điều biến talin dạng ngắn (viêm khớp dạng thấp), KayteeBio; chất ức chế kháng nguyên CD6 biệt hóa tế bào T, như itolizumab; chất ức chế glycoprotein CD8 bề mặt tế bào T, như tregalizumab; chất điều biến tenascin, như Tetravil; chất chủ vận TGF beta, như tregalizumab; chất chủ vận thymulin, như Syn-1002; chất đối kháng TLR-2, như VB-201, P-13; chất đối kháng TLR-4, như VB-201, P-13; chất đối kháng TLR-9, như P-13; chất ức chế phối tử TNF alpha, như chất tương tự sinh học với adalimumab, YHB-1411-2, adalimumab, infliximab, chất tương tự sinh học với infliximab, kháng thể đơn dòng kháng-TNF-alpha tái tổ hợp được làm giống người, certolizumab pegol, golimumab, ozoralizumab, AT-132, chất tương tự sinh học với etanercept, ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Debio-0512, kháng thể đơn dòng kháng-TNF alpha của người, chất cải thiện sinh học của infliximab, UB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, STI-002, BOW-015, FKB-327, BAX-2200, HLX-03, BI-695501, CNTO-148, MYL-1401AABP-501, HOT-3010, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin, SSS-07, chất tương tự sinh học với golimumab, TA-101, chất tương tự về mặt sinh học với adalimumab, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588, chất tương tự sinh học với golimumab, TeHL-1, placulumab, PMI-001, tgAAV-TNFR:Fc, K-832, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen, DOM-0200, DOM-0215, AME-527, mAb kháng-TNF-alpha,

GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-TNFQb, CC-1080, CC-1069; chất điều biến phối tử TNF alpha, như MM-A01-01, CDP-571, camobucol; chất đối kháng TNF, như etanercept, certolizumab pegol, chất tương tự về mặt sinh học với etanercept, chất tương tự sinh học với etanercept, DNX-114, chất đối kháng TNF với chất đối kháng IL-12 (viêm khớp dạng thấp), University of Oxford, BN-006, SCB-131, pegsunercept, GBL-5b, ACE-772, onercept, DE-096, PN-0615, lenercept, ITF-1779, MDL-201112, BAX-2200, SCB-808, DA-3853, HD-203; chất ức chế gen TNF, như GIBH-R-001-2; chất điều biến thụ thể TNF, như thể đột biến protein dung hợp Fc-thụ thể TNF 2 tái tổ hợp, T-0001, tgAAV-TNFR:Fc; chất ức chế gen TNFSF11, như denosumab; chất ức chế yếu tố phiên mã p65, như REM-1086; chất ức chế yếu tố phiên mã RelB, như REM-1086; chất điều biến transferrin, như methotrexat, MBP-Y003; chất đối kháng thụ thể yếu tố hoại tử khối u 13C, như VAY-736; chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u 15, như kháng thể kháng-TL1A (viêm khớp dạng thấp/bệnh viêm ruột), NIAMS; chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u 13, như atacicept; chất ức chế phối tử yếu tố hoại tử khối u, như ABBV-257, chất tương tự sinh học với etanercept, ABT-122; chất đối kháng thụ thể IL-1 typ I, như anakinra, chất tương tự sinh học với anakinra, chất tương tự về mặt sinh học với anakinra, AXXO; chất đối kháng thụ thể TNF typ I, như NM-9405; chất điều biến thụ thể TNF typ II, như etanercept, SCB-131, chất tương tự sinh học với etanercept, chất tương tự về mặt sinh học với etanercept, BAX-2200, SCB-808, LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422, BT-D001, DA-3853; chất chủ vận GPCR không xác định, như NCP-70X; chất đối kháng thụ thể VEGF, như 2-metoxyestradiol và NSC-650853, SL-1026; chất đối kháng thụ thể VEGF-2, như CG-026806; chất điều biến thụ thể VEGF-2, như kháng thể trung hoà VEGFR2 (viêm khớp dạng thấp), University of Rochester; chất ức chế phối tử VEGF-B, như CSL-346; chất ức chế liên kết X của chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình, như chất ức chế IAP (dùng qua đường miệng), Pharmascience; và chất ức chế Zap70 tyrosin kinaza, như MK-8457, CT-5332.

Sự kết hợp đối với các bệnh hoặc tình trạng bệnh chuyển hoá

Ví dụ về rối loạn chuyển hóa bao gồm, không giới hạn ở, bệnh tiểu đường, bao gồm bệnh tiểu đường typ I và typ II, hội chứng chuyển hoá, rối loạn tăng lipit

máu, bệnh béo phì, không dung nạp glucoza, chứng tăng huyết áp, cholesterol huyết thanh tăng, và triglyxerit tăng.

Ví dụ về các chất điều trị dùng để điều trị rối loạn chuyển hóa bao gồm các chất chống tăng huyết áp và chất làm giảm lipit. Các chất điều trị bổ sung dùng để điều trị rối loạn chuyển hóa bao gồm chất ức chế insulin, sulfonylure, biguanit, alpha-glucosidaza, và chất giả incretin. Do đó, một khía cạnh của sáng chế, phương pháp điều trị bệnh chuyển hoá bao gồm bước dùng hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hữu dụng để điều trị bệnh chuyển hoá cho đối tượng cần điều trị, đặc biệt là người.

Dược phẩm

Trong khi các thành phần hoạt tính có thể được dùng riêng thì tốt hơn là chúng có thể có mặt ở dạng dược phẩm (chế phẩm). Các dạng bào chế, cả dùng cho thú y và người, của sáng chế bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính, như được xác định ở trên, cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được và tuỳ ý các thành phần điều trị khác. (Các) chất mang phải là "chấp nhận được" về mặt tương thích với các thành phần khác của dạng bào chế và không có hại cho người nhận về mặt sinh lý.

Các dạng bào chế này bao gồm các dạng thích hợp cho các đường dùng nêu trên. Các dạng bào chế này có thể có mặt ở dạng liều đơn vị một cách thích hợp và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Các kỹ thuật và dạng bào chế thông thường được đề cập trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp này bao gồm bước đưa thành phần hoạt tính kết hợp vào thành phần bất hoạt (ví dụ, chất mang, tá dược dược liệu, v.v..) mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các dạng bào chế được điều chế đồng đều và kỹ bằng cách đưa thành phần hoạt tính kết hợp vào chất mang lỏng hoặc được phân chia mịn vào các chất mang rắn hoặc cả hai, và sau đó tạo hình sản phẩm nếu cần.

Theo một số phương án nhất định, các dạng bào chế thích hợp để dùng qua đường miệng hiện có như các đơn vị riêng biệt như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi loại chứa lượng thành phần hoạt tính định trước.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng và tuỳ ý các chất điều trị khác. Dược phẩm này chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng bất kỳ thích hợp đối với phương pháp dùng dự tính. Khi sử dụng cho đường miệng, ví dụ, viên nén, viên ngậm dẹt, viên thuốc hình thoi, huyền phù nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, sirô hoặc cồn ngọt có thể được điều chế. Các chế phẩm dự tính dùng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm và các dược phẩm này có thể bao gồm một hoặc nhiều chất bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm có thể chấp nhận được. Viên nén chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với tá dược dược dụng không độc mà thích hợp để bào chế viên nén được chấp nhận. Các tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trơ, như canxi hoặc natri carbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và phân rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất gắn kết, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và chất bôi trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột tan. Viên nén có thể không được bao ngoài hoặc có thể được bao ngoài bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm kỹ thuật bao vi nang để làm chậm sự phân rã và hấp thụ trong dải dạ dày ruột và nhờ đó tạo ra tác động kéo dài trong thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể dùng riêng hoặc dùng kết hợp với sáp.

Lượng thành phần hoạt tính mà được kết hợp với các thành phần bất hoạt để tạo ra dạng liều sẽ thay đổi phụ thuộc vào chủ thể cần điều trị và cách dùng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người chứa xấp xỉ 1 đến 1000 mg nguyên liệu hoạt tính được bào chế với lượng nguyên liệu chất mang thích hợp và tiện lợi (ví dụ, thành phần bất hoạt hoặc nguyên liệu tá dược). Theo một số phương án nhất định, nguyên liệu chất mang thay đổi từ khoảng 5 đến 95% tổng chế phẩm (khối lượng: khối lượng). Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây chứa từ khoảng 1 đến 800 mg, 1 đến 600 mg, 1 đến 400 mg, 1 đến 200 mg, 1 đến 100 mg hoặc 1 đến 50 mg hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây chứa không nhiều hơn khoảng 400 mg hợp chất có công thức I. Theo một số

phương án, dược phẩm được mô tả ở đây chứa khoảng 100 mg hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

Nên hiểu rằng ngoài các thành phần nêu cụ thể ở trên, chế phẩm được bộc lộ ở đây có thể bao gồm các chất khác thông thường trong lĩnh vực này có liên quan đến loại chế phẩm quan tâm, ví dụ, loại chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm các chất tạo mùi.

Chế phẩm thú y bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính như đã xác định ở trên cùng với chất mang thú ý cũng được đề xuất.

Chất mang thú y là nguyên liệu hữu dụng cho mục đích dùng chế phẩm và có thể là nguyên liệu rắn, lỏng hoặc khí mà mặt khác thì các nguyên liệu này là trơ hoặc được chấp nhận trong lĩnh vực thú y và thích hợp với thành phần hoạt tính. Các chế phẩm thú y này có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá hoặc bằng đường dùng mong muốn khác bất kỳ.

Liều có hiệu quả của thành phần hoạt tính phụ thuộc vào ít nhất là bản chất của tình trạng bệnh cần điều trị, độc tính, liệu hợp chất có được sử dụng để phòng ngừa (liều thấp) hay không, phương pháp phân phối, và dược phẩm, và sẽ được bác sỹ xác định sử dụng các nghiên cứu điều chỉnh liều thông thường.

Đường dùng

Một hoặc nhiều hợp chất có công thức I (ở đây được gọi là các thành phần hoạt tính), hoặc muối dược dụng của nó, được dùng bằng đường dùng bất kỳ phù hợp với tình trạng bệnh cần điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, trực tràng, mũi, tại chỗ (bao gồm má và dưới lưỡi), âm đạo và ngoài đường tiêu hoá (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong da, nội tuỷ mạc và ngoài màng cứng), và đường dùng tương tự. Đường dùng thích hợp có thể thay đổi theo, ví dụ, tình trạng của người nhận. Ưu điểm của các hợp chất theo sáng chế là chúng khả dụng sinh học qua đường miệng và có thể được định liều dùng qua đường miệng. Do đó, theo một phương án, dược phẩm mô tả trong bản mô tả này là các dạng liều dùng qua đường miệng. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm mô tả trong bản mô tả này là các dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

Ví dụ bào chế 1

Bào chế viên nang gelatin cứng chứa các thành phần sau:

Thành phần	Lượng (mg/viên nang)
Thành phần hoạt tính	30,0
Tinh bột	305,0
Magie stearat	5,0

Các thành phần nêu trên được trộn và nạp vào viên nang gelatin cứng.

Ví dụ bào chế 2

Bào chế dạng viên nén bằng cách sử dụng các thành phần sau:

Thành phần	Lượng (mg/viên nén)
Thành phần hoạt tính	25,0
Xenluloza, vi tinh thể	200,0
Silic dioxit keo	10,0
Axit stearic	5,0

Các thành phần này được trộn và được nén tạo thành viên nén.

Ví dụ bào chế 3

Bào chế dạng hít bột khô chứa các thành phần sau:

Thành phần	% khối lượng
Thành phần hoạt tính	5
Lactoza	95

Thành phần hoạt tính được trộn với lactoza và hỗn hợp được thêm vào dụng cụ hít bột khô.

Ví dụ bào chế 4

Mỗi viên nén chứa 30 mg thành phần hoạt tính, được điều chế như sau:

Thành phần	Lượng (mg/viên nén)
Thành phần hoạt tính	30,0 mg
Tinh bột	45,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	35,0 mg
Polyvinylpyrolidon (là 10% dung dịch trong nước vô trùng)	4,0 mg
Tinh bột natri carboxymetyl	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
Bột tan	1,0 mg
Tổng	120 mg

Thành phần hoạt tính, tinh bột và xenluloza đi qua rây Mỹ cỡ mắt số 20 và được trộn kỹ. Dung dịch chứa polyvinylpyrolidon được trộn với bột thu được, mà sau đó được đi qua rây Mỹ cỡ mắt 16. Các hạt tạo ra được sấy khô ở nhiệt độ 50°C đến 60°C và đi qua rây Mỹ cỡ mắt 16. Tinh bột natri carboxymetyl, magie stearat và bột tan, trước đó đi qua rây Mỹ cỡ mắt 30, sau đó được thêm vào hạt mà, sau khi trộn, được nén bằng máy tạo viên nén thu được các viên nén mỗi viên có khối lượng 120 mg.

Ví dụ bào chế 5

Mỗi viên đạn chứa 25 mg thành phần hoạt tính được tạo thành như sau:

Thành phần	Lượng
Thành phần hoạt tính	25 mg
Glyxerit của axit béo bão hoà đến	2000 mg

Thành phần hoạt tính được đi qua rây Mỹ cỡ mắt số 60 và được tạo huyền phù trong glyxerit của axit béo bão hoà đã nóng chảy trước đó bằng cách sử dụng

điều kiện nhiệt tối thiểu. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào khuôn tạo viên đạn có dung tích danh định là 2,0 g và để lạnh.

Ví dụ bào chế 6

Mỗi huyền phù chứa 50 mg thành phần hoạt tính mỗi liều 5,0 mL được tạo thành như sau:

Thành phần	Lượng
Thành phần hoạt tính	50,0 mg
Gôm xanthan	4,0 mg
Natri carboxymetyl xenluloza (11%)	
Xenluloza vi tinh thể (89%)	50,0 mg
Sucroza	1,75 g
Natri benzoat	10,0 mg
Mùi vị và màu sắc	vừa đủ
Nước tinh khiết	5,0 mL

Thành phần hoạt tính, sucroza và gôm xanthan được trộn, đi qua rây Mỹ cỡ mắt số 10 và sau đó được trộn với dung dịch tạo thành trước đó chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza trong nước. Natri benzoat, mùi vị và màu sắc được pha loãng với một ít nước và được thêm kèm khuấy. Sau đó thêm đủ nước để tạo ra dung tích yêu cầu.

Ví dụ bào chế 7

Dạng bào chế dùng dưới da có thể được bào chế như sau:

Thành phần	Lượng
Thành phần hoạt tính	5,0 mg
Dầu ngô	1,0 mL

Ví dụ bào chế 8

Dạng bào chế để tiêm có thành phần sau:

Thành phần	Lượng
Thành phần hoạt tính	2,0 mg/mL
Manitol, USP	50 mg/mL
Axit gluconic, USP	vừa đủ (pH 5-6)
Nước (nước cất, vô trùng)	vừa đủ đến 1,0 mL
Khí nitơ, NF	vừa đủ

Ví dụ bào chế 9

Dạng bào chế dùng tại chỗ có thành phần sau:

Thành phần	gam
Thành phần hoạt tính	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Dầu khoáng	5,0
Vazơlin vàng	0,10
Metyl paraben	0,15
Propyl paraben	0,05
BHA (hydroxy anisol butyl hóa)	0,01
Nước	vừa đủ đến 100

Tất cả các thành phần nêu trên, ngoại trừ nước, được kết hợp và được gia nhiệt đến 60°C kèm khuấy. Sau đó, thêm lượng nước vừa đủ ở 60°C kèm khuấy mạnh để nhũ hóa các thành phần và sau đó thêm nước đến vừa đủ 100 g.

Ví dụ bào chế 10

Chế phẩm giải phóng kéo dài

Thành phần	Khoảng % trọng lượng
Thành phần hoạt tính	50-95
Xenluloza vi tinh thể (chất độn)	1-35

Copolyme của axit methacrylic	1-35
Natri hydroxit	0,1-1,0
Hydroxypropyl metylxenluloza	0,5-5,0
Magie stearat	0,5-5,0

Dạng bào chế giải phóng kéo dài của sáng chế này có thể được bào chế như sau: hợp chất và chất gắn kết phụ thuộc độ pH và các tá dược tùy ý bất kỳ được hòa lẫn (trộn khô) kỹ. Hỗn hợp trộn khô sau đó được tạo hạt với sự có mặt của dung dịch nước của bazơ mạnh được phun vào bột đã trộn. Hạt được sấy, sàng, hòa lẫn với các chất làm trơn tùy ý (như bột tan hoặc magie stearat) và được nén thành viên nén. Dung dịch nước của bazơ mạnh được ưu tiên là dung dịch hydroxit kim loại kiềm, như natri hoặc kali hydroxit, tốt hơn là natri hydroxit, trong nước (tùy ý chứa đến 25% dung môi lẫn nước như các rượu thấp).

Viên nén thu được có thể được phủ bằng chất tạo màng tùy ý, để nhận biết, nhằm mục đích che vị và để dễ nuốt. Chất tạo màng thường có mặt ở lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 4% trọng lượng viên nén. Các chất tạo màng thích hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, các copolyme của cation methacrylat (các copolyme của dimetylaminoetyl methacrylat/ metyl-butyl methacrylat - Eudragit® E - Röhm. Pharma) và các chất tương tự. Các chất tạo màng này có thể tùy ý chứa thuốc nhuộm màu, chất dẻo và các thành phần bổ sung khác.

Viên nén được nén tốt hơn là có độ cứng đủ để chịu được lực nén 8 Kp. Kích cỡ viên nén chủ yếu phụ thuộc vào lượng hợp chất trong viên nén. Viên nén sẽ chứa từ 300 đến 1100 mg hợp chất bazơ tự do. Tốt hơn là, viên nén sẽ chứa lượng hợp chất bazơ tự do nằm trong khoảng từ 400 đến 600 mg, 650 đến 850 mg và 900 đến 1100 mg.

Để chi phối tốc độ tan cần kiểm soát thời gian mà bột chứa hợp chất được trộn ướt. Tốt hơn là, tổng thời gian trộn bột, nghĩa là, thời gian mà bột tiếp xúc với dung dịch natri hydroxit, nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phút và tốt hơn là từ 2 đến 5 phút. Sau khi tạo hạt, các hạt được loại bỏ khỏi máy tạo hạt và được đặt trong máy sấy tầng sôi để sấy ở khoảng 60°C.

Ví dụ bào chế 11

Công thức Is của viên nén được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần sau:

Thành phần	Lượng (mg/viên nén)
Thành phần hoạt tính	300,0
Xenluloza, vi tinh thể	100,0
Silic dioxit keo	10,0
Axit stearic	5,0

Các thành phần này được trộn và được nén tạo thành viên nén.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau để minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng các kỹ thuật bộc lộ trong các ví dụ này là để thể hiện rõ chức năng của kỹ thuật dùng trong việc thực hiện sáng chế, và do đó có thể được xem là tạo ra các cách cụ thể để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cần hiểu rằng nhiều thay đổi có thể được thực hiện theo các phương án cụ thể được bộc lộ và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không nằm ngoài mục đích và phạm vi của sáng chế.

Danh sách các chữ viết tắt và cụm từ viết tắt

Chữ viết tắt	Nghĩa
°C	Độ bách phân
Ac	Axetyl
aq.	Chứa nước
ATP	Adenosin triphosphat
B_2Pin_2	Bis(pinacolato)diboron
BOC	tert-Butoxycarbonyl

Br	Rộng
BSA	Albumin huyết thanh bò
D	Vạch đôi
DCM	Diclometan
dd	Vạch đôi kép
ddd	Vạch đôi kép của đôi
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin (bazơ Hünig)
DMA	Dimetylaxetamit
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
Dt	Vạch ba kép
DTT	Dithiothreitol (chất phản ứng Cleland)
EC_{50}	Nồng độ tác dụng tối đa năm mươi phần trăm
EDC	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit
EDTA	Axit etylendiamintetraaxetic
EGFR	Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì
Eq	Đương lượng
ES/MS	Khối phổ tia điện
Et	Etyl
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol (rượu etylic)
FBS	Huyết thanh bào thai bò
G	Gam

HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat
HEPES	Axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etansulfonic
HCl	Axit clohydric
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
Hrs	Giờ
HTRF®	Huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất, là nhãn hiệu đã đăng ký của Cisbio Bioassays, parc marcel boiteux 30200 codolet, France
Hz	Héc
IBD	Bệnh viêm ruột
IC_{50}	Nồng độ ức chế tối đa năm mươi phần trăm
i-pr	Isopropyl
J	Hằng số ngẫu hợp (MHz)
K_3PO_4	Trikali phosphat
KOtBu	Kali tert-butoxit
KOAc	Kali axetat
LCMS	Phương pháp sắc ký lỏng–phổ khối lượng
Li HMDS	Lithi bis(trimetylsilyl)amit
LiOH	Lithi hydroxit
LiI	Lithi iodua
LPS	Lipopolysacarit
M	Mol

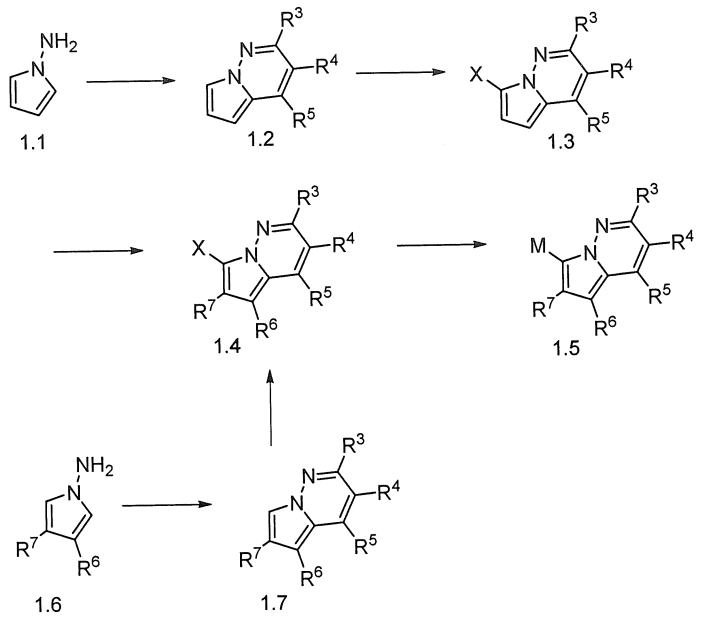
M	Vạch bội
M+	Đỉnh khối lượng
M+H+	Đỉnh khối lượng cộng hydro
Me	Metyl
MeCN	Axetonitril
MeOH	Metanol (rượu metylic)
MeLi	Metyllithi
MeMgX	Metylmagie halogenua (chất phản ứng Grignard), trong đó X là Flo, Clo, Brom hoặc Iot
Me_6Sn_2	Hexametyldistannan (hexametylditin)
Mg	Miligam
$MgSO_4$	Magie sulfat
MHz	Megahec
Min	Phút
ml/mL	Mililít
mM	Milimol
Mmol	Milimol/lít
MS	Phổ khối lượng
MsCl	Mesyl clorua
NBS	N-Bromosucxinimit
n-	Thông thường
nBu/Bu	n-Butyl (Butyl thông thường)
n-BuLi	n-Butyl Lithi
NaH	Natri hydrua

$NaHCO_3$	Natri bicarbonat
NaN_3	Natri azit
Na_3PO_4	Trinatri phosphat
Na_2SO_4	Natri sulfat
nL	Nanolít
Nm	Nanomet
NMP	1-metylpyrolidin-2-on
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
NP-40	Nonyl phenoxypolyetoxyletanol
Pd-PEPPSI™ – IPent	[1,3-bis(2,6-di-3-pentylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladi(II) diclorua
Pen-Strep	Penixilin-Streptomyxin (5000 đơn vị muối natri penixilin G, và 5000 µg streptomyxin sulfat trong nước muối 0,85%)
Ph	Phenyl
Q	Vạch bốn
q.s.	Lượng đủ để thu được chức năng đã định
RP	Pha đảo
RPMI	Môi trường nuôi cấy của viện Roswell Park Memorial
Rt	Nhiệt độ trong phòng
S	Vạch đơn
sat.	No/bão hòa
Selectfluor®	1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis (nhãn hiệu của Air Products and Chemicals)

SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
SiliaMetS® Thiol	Chất khử paladi gốc silic oxit, nhãn hiệu đã đăng ký của Silicycle
T	Vạch ba
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Axit trifloaxetic
XPhos Pd G3	(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat

1. Các sơ đồ chung

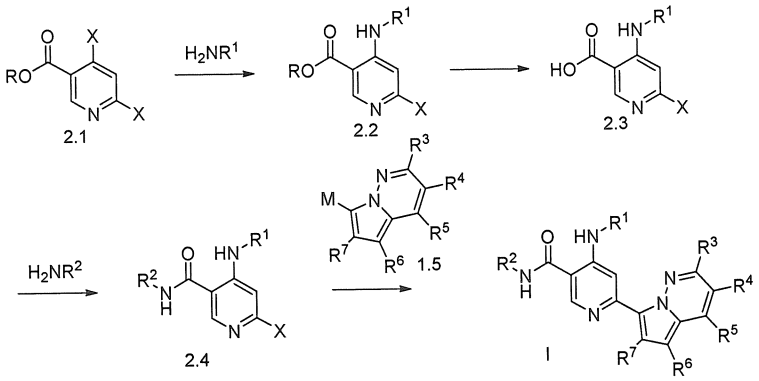
Sơ đồ 1:



Các hợp chất có công thức 1.5 có thể được tạo ra theo phương pháp được trình bày sơ lược trong Sơ đồ 1. 1-aminopyrol 1.1 có thể được ngưng tụ với chất tham gia ghép cặp thích hợp để tạo ra pyrolo[1,2-b]pyridazin được thế 1.2 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp (ví dụ, HCl, v.v..) và dung môi thích hợp (ví dụ, EtOH, v.v..). Việc halogen hóa ở vị trí này được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng halogen hóa đã biết (ví dụ, NBS, v.v..) mà có thể tạo ra chất trung gian 1.3, trong đó X là clo, brom, hoặc iot và tại đó chất trung gian 1.3 có thể được thế tiếp bằng cách hoạt hóa C-H hoặc thay thế vòng thơm ưa điện tử bằng chất phản

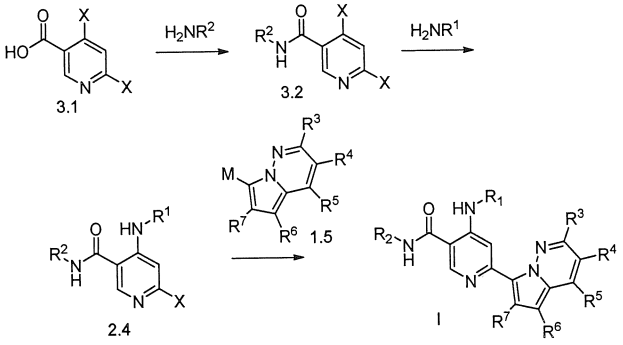
ứng thích hợp (ví dụ, selectfluor, v.v..) để tạo ra chất trung gian 1.4. Sau đó, sự trao đổi kim loại halogen từ –X thành –M có thể đạt được bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, n-BuLi, v.v..) hoặc ghép cặp kim loại chuyển tiếp sử dụng chất xúc tác paladi và nguồn kim loại (ví dụ, B_2Pin_2, Me_6Sn_2, v.v..) để tạo ra chất trung gian 1.5, trong đó M là kim loại, như thiếc hoặc bo. Theo cách khác, 1-amino pyrol được thế 1.6 có thể được chuyển hóa thành chất dị vòng pyrolo[1,2-b]pyridazin 1.7 bằng cách ngưng tụ đã mô tả trên đây. Chất dị vòng 1.7 có thể được chuyển hóa bằng cách halogen hóa thành chất trung gian của loại 1.4.

Sơ đồ 2:



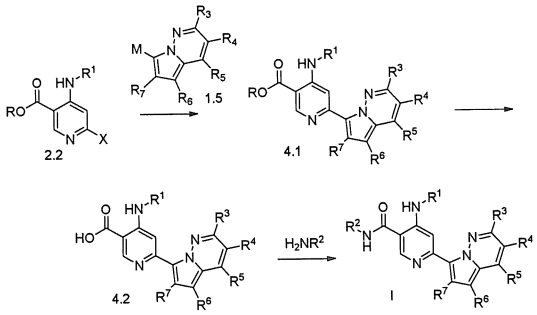
Các hợp chất có công thức (I) có thể được tổ hợp bằng cách trước tiên cho amin phản ứng với chất trung gian 2.1 ở vị trí C-4 để tạo ra chất trung gian 2.2. Sau đó chuyển hóa thành axit 2.3 bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, LiOH, LiI và pyridin, v.v..), amin thứ hai có thể được thêm vào để tạo ra amit 2.4 bằng cách sử dụng điều kiện hình thành liên kết amit chuẩn (ví dụ, DIPEA với HATU, v.v..). Việc ghép cặp của các phần tử chứa kim loại (1.5) với chất trung gian 2.4 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp, như chất xúc tác paladi, có thể thu được hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3:



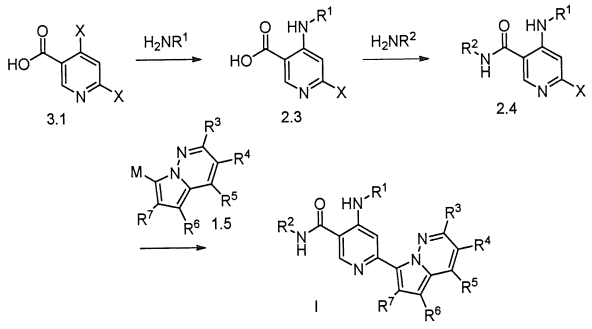
Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I) có thể được tổ hợp bằng cách trước tiên bổ sung amin vào axit carboxylic 3.1 bằng cách sử dụng điều kiện hình thành liên kết amit chuẩn (ví dụ, DIPEA với HATU, v.v..) để tạo ra amit 3.2. Việc bổ sung amin vào vị trí C-4 của amit 3.2 có thể tạo ra chất trung gian 2.4 mà kết quả là có thể được ghép cặp với chất trung gian 1.5 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp, như chất xúc tác paladi, để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 4:



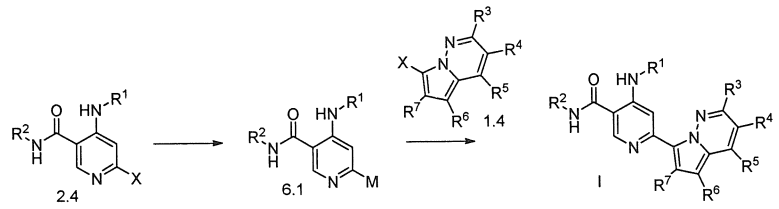
Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 4 bắt đầu bằng sự ghép cặp của chất trung gian 2.2 và chất dị vòng 1.5 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp, như chất xúc tác paladi, để tạo ra hợp chất 4.1. Chuyển hóa este 4.1 thành axit carboxylic 4.2 có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết (ví dụ LiOH, LiI với pyridin, v.v..). Hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng cách bổ sung amin vào chất trung gian 4.2 trong điều kiện hình thành liên kết amit chuẩn (ví dụ HATU với DIPEA, v.v..).

Sơ đồ 5:



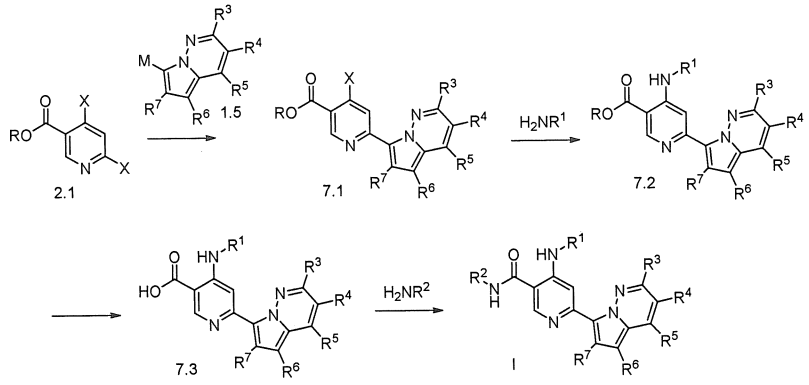
Như được thể hiện trong Sơ đồ 5, amin có thể được bổ sung vào vị trí C-4 của hợp chất 3.1 bằng cách sử dụng bazơ (ví dụ NaH, LiHMDS, v.v..) để trực tiếp tạo ra chất trung gian 2.3. Chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo cách giống như được mô tả trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 6:



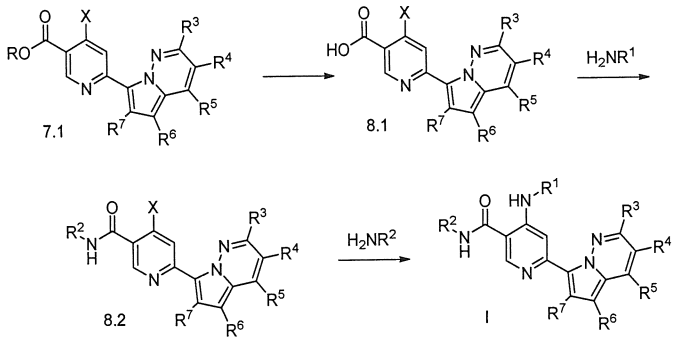
Bắt đầu từ chất trung gian 2.4, hợp chất này có thể được phản ứng với chất phản ứng thích hợp (ví dụ hexametylditin, v.v..) để thu được hợp chất 6.1. Hợp chất này có thể được ghép cặp với chất dị vòng halogen 1.4 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp (ví dụ chất xúc tác paladi, v.v..) để tạo ra hợp chất (I).

Sơ đồ 7:



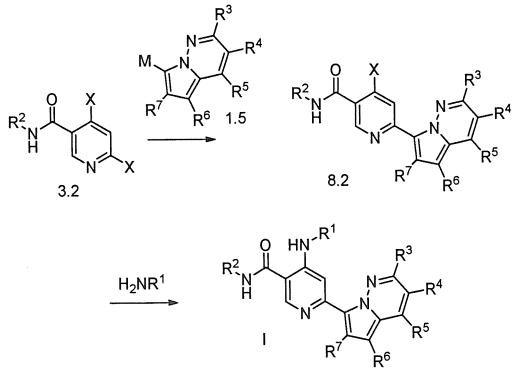
Trong một thứ tự tổng hợp khác, ban đầu hợp chất 2.1 có thể được ghép cặp với chất trung gian 1.5 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp, như chất xúc tác paladi, để tạo ra sản phẩm đã monohalogen hóa 7.1. Việc bổ sung amin có thể tạo ra chất trung gian este 7.2 mà sau đó chuyển hóa thành axit carboxylic có thể tạo ra chất trung gian 7.3. Việc bổ sung amit trong điều kiện hình thành liên kết amit (ví dụ, DIPEA với HATU, v.v..) có thể tạo ra hợp chất (I).

Sơ đồ 8:



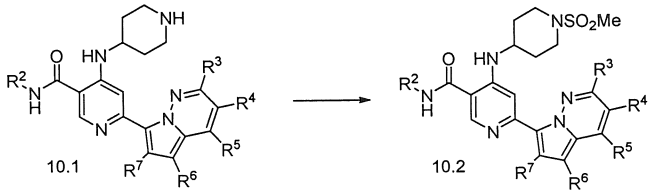
Ngoài ra, như được thể hiện trong Sơ đồ 8, este 7.1 có thể được chuyển hóa thành axit carboxylic tương ứng 8.1 trong điều kiện thủy phân đã biết (ví dụ LiOH, LiI với pyridin, v.v..). Việc hình thành liên kết amit trong điều kiện chuẩn (ví dụ, DIPEA với HATU, v.v..) để tạo ra chất trung gian 8.2 mà sau đó có thể được thêm amin vào vị trí C-4 để tạo ra hợp chất (I).

Sơ đồ 9:



Bắt đầu với chất trung gian amit 3.2, việc ghép cặp của hợp chất này với chất dị vòng 1.5 bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp (ví dụ chất xúc tác paladi, v.v..) có thể tạo ra chất trung gian đã monohalogen hóa 9.2 mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất (I) như được mô tả trong Sơ đồ 8.

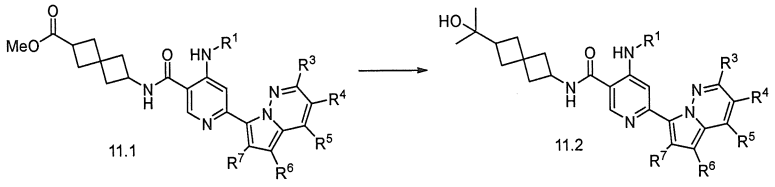
Sơ đồ 10:



Cũng lưu ý rằng các thao tác tổng hợp đối với các nhóm R kết hợp là khả thi sau khi kết hợp chúng. Ví dụ minh họa cụ thể về sự biến đổi của nhóm R^1 được thể hiện trong Sơ đồ 10 trong đó amin bậc hai 10.1 phản ứng để tạo thành metyl sulfonamit 10.2. Các nhóm chức khác có thể có mặt trong R^1 và chúng có thể được thao tác. Các nhóm và các thao tác này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxy hóa, loại bỏ hoặc thay thế bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thứ tự của các thao tác tổng hợp có thể được thực hiện theo cách phù hợp với các phương pháp

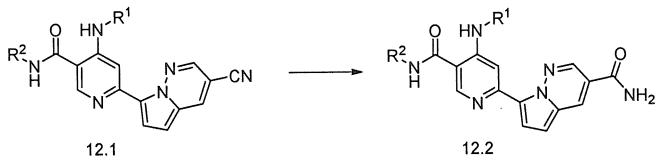
được trình bày sơ lược trong các Sơ đồ từ 1 đến 9 và không nên bị giới hạn ở bước cuối cùng của việc điều chế hợp chất này.

Sơ đồ 11:



Các biết đổi của nhóm R^2 cũng có thể được thực hiện sau khi tạo thành amit. Ví dụ minh họa được thể hiện trong Sơ đồ 11, tuy nhiên các nhóm có mặt hoặc các thao tác tổng hợp được thực hiện thì không bị giới hạn bởi những gì được thể hiện trong Sơ đồ 11, trong đó metyl este 11.1 được phản ứng với MeMgX hoặc MeLi để tạo ra rượu bậc ba đã thể hiện 11.2. Thứ tự của các thao tác tổng hợp có thể được thực hiện theo cách phù hợp với các phương pháp được trình bày sơ lược trong các Sơ đồ từ 1 đến 9 và không nên bị giới hạn ở bước cuối cùng của việc điều chế hợp chất này.

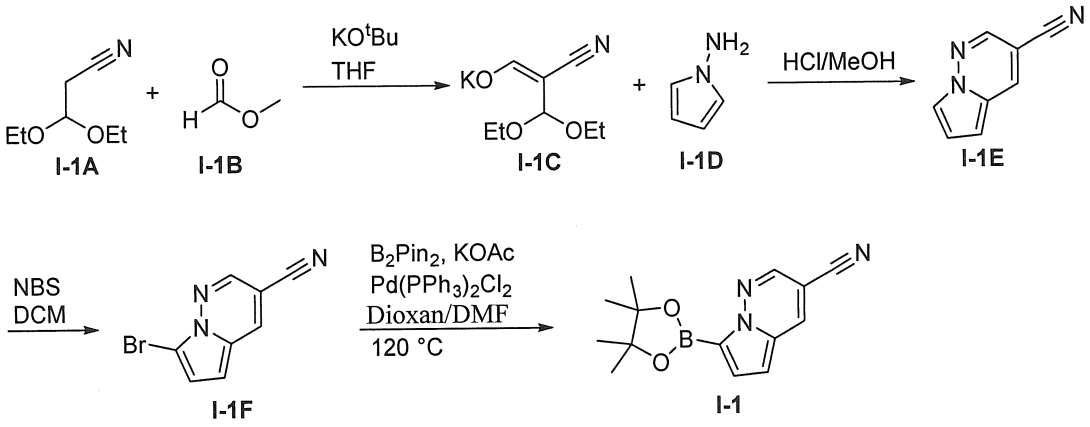
Sơ đồ 12:



Các thao tác đối với các nhóm R^3, R^4, R^5, R^6, và R^7 có mặt trong chất dị vòng pyrolo[1,2-b]pyridazin cũng có thể được thực hiện bằng cách gắn chất dị vòng này vào lõi pyridin. Ví dụ minh họa được thể hiện trong Sơ đồ 12, tuy nhiên các nhóm có mặt và các thao tác được thực hiện thì không bị giới hạn bởi những gì được thể hiện trong sơ đồ này. Hợp chất như 12.1 với nhóm xyano có thể được chuyển hóa thành carboxamit tương ứng 12.2. Thứ tự của các thao tác tổng hợp có thể được thực hiện theo cách phù hợp với các phương pháp được trình bày sơ lược trong các Sơ đồ từ 1 đến 9 và không nên bị giới hạn ở bước cuối cùng của việc điều chế hợp chất này.

2. Tổng hợp các chất trung gian

Điều chế chất trung gian I-1:



Muối kali 3,3-dietoxy-2-formylpropionitril (**I-1C**):

Dung dịch đã khuấy chứa 3,3-dietoxypropan-nitril (**I-1A**, 283,80 g, 1,98 mol) và metyl format (**I-1B**, 148,80 g, 2,48 mol) trong THF khan (1,1 L) ở 10°C được bổ sung 1,0M kali tert-butoxit trong THF (2,2 L, 2,2 mol). Nhiệt độ được duy trì trong khoảng từ 10°C đến 15°C trong suốt quá trình bổ sung 45 phút. Sau khi bổ sung, thể nhão thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Hexan (400 mL) sau đó được bổ sung và được tiếp tục khuấy thêm 20 phút. Thể nhão này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 1/1 hexan/THF và được làm khô qua đêm ở 60°C trong lò chân không để tạo ra **I-1C**. ^{1}H-NMR (CD_3OD) phù hợp với cấu trúc mong muốn.

Pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1E**):

Huyền phù đã khuấy chứa muối kali 3,3-dietoxy-2-formylpropionitril (**I-1C**, 5,10 g, 24,36 mmol) được làm lạnh xuống 0°C, và HCl đậm đặc (7,11 mL, 85,26 mmol) được bổ sung từng giọt ở tỷ lệ sao cho nhiệt độ bên trong của phản ứng không vượt quá 20°C. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch chứa 1-aminopyrol (**I-1D**, 1,00 g, 12,18 mmol) trong metanol (4,0 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi gia nhiệt xong, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô đặc xuống khoảng nửa thể tích ban đầu. Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung cẩn thận vào phần cặn thu được cho đến khi hết sủi bọt. Dung dịch này được

chiết bằng hai phần etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, được cô đặc trong chân không, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra I-1E.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,16 - 8,03 (m, 2H), 7,93 (ddd, J = 2,6, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 4,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H).

7-bromopyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**):

Dung dịch chứa pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1E**, 840,0 mg, 5,9 mmol) trong MeCN (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung N-bromosuxinimit trong một phần. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Dung dịch này được cô đặc trong chân không để loại bỏ axetonitril. Các lớp nước thu được được chiết bằng ba phần EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, được cô đặc trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-1F**.

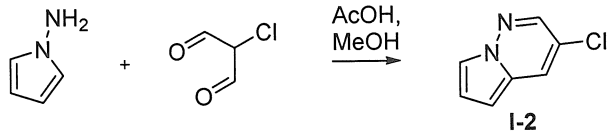
1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (I-1):

Lọ vi sóng được nạp 7-bromopyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**, 416,5 mg, 1,9 mmol), bis(pinacolato)diboron (762,1 mg, 3,0 mmol), kali axetat (552,3 mg, 5,6 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (65,8 mg, 0,094 mmol). Dioxan (8,0 mL) và DMF (4,0 mL) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được khử khí bằng cách sục khí agon trong 2 phút. Lọ này được bịt kín và phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 60 phút. Sau khi được làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được chia tách giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng phần EtOAc thứ hai, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc qua nút xelit, và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-1**.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 12H).

Điều chế chất trung gian I-2:

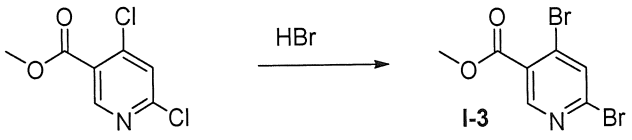


I-2

3-clopyrolo[1,2-b]pyridazin (**I-2**): 1-aminopyrol (0,50 g, 6,1 mmol) được hòa tan trong 3:1 MeOH:AcOH (16 mL) ở nhiệt độ trong phòng sau đó 2-clomalonaldehyt (0,78 g, 7,3 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng bay hơi quay và phần cặn thô được chia tách giữa nước và EtOAc. Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết 1 lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm 3-clopyrolo[1,2-b]pyridazin (**I-2**).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) Δ 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 4,3, 2,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 4,3, 1,4 Hz, 1H).

Điều chế chất trung gian I-3:



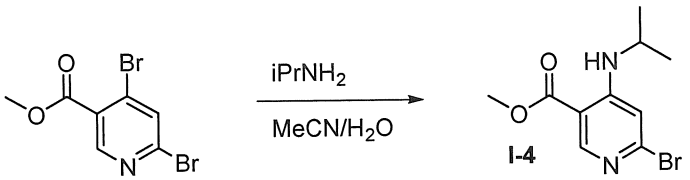
I-3

Metyl 4,6-dibromonicotinat (**I-3**): Metyl 4,6-diclonicotinat (5,0 g, 24,3 mmol) được tạo huyền phù trong hydro bromua (33% trong axit axetic, 24 mL). Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 60°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O. Các chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng H_2O. Các chất rắn sau đó được tạo huyền phù trong H_2O và được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit. Dung dịch nước

thu được được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ thu được được kết hợp, được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô đặc để tạo ra metyl 4,6-dibromonicotinat.

ES/MS: 296,182 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-4:

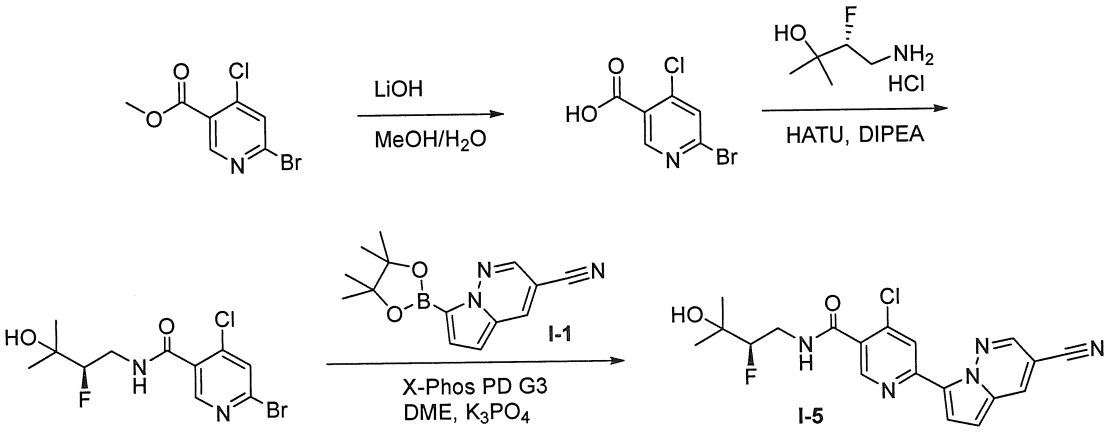


Metyl 6-bromo-4-(isopropylamino)nicotinat (I-4): Dung dịch chứa metyl 4,6-dibromonicotinat (7,16 g, 24,3 mmol) trong axetonitril (125 mL) và H_2O (3 mL) được bổ sung isopropylamin (15,3 mL, 177 mmol). Bình phản ứng được đóng kín và được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Dung dịch thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô đặc đến khô. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra metyl 6-bromo-4-(isopropylamino)nicotinat.

ES/MS: 273,569 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,60 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (dq, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Điều chế chất trung gian I-5:



Axit 6-bromo-4-clonicotinic: Dung dịch chứa metyl 6-bromo-4-clonicotinat (15 g, 59,89 mmol) trong metanol (240 mL) được bổ sung lithi hydroxit (2,93 g, 119,77 mmol) trong nước (68 mL). Dung dịch này được gia nhiệt đến 43°C qua đêm và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước axit

clohydric (1 M, 120 mL) được bổ sung và các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Thể nhão thu được được lọc và được rửa bằng H_2O để tạo ra axit 6-bromo-4-clonicotinic.

ES/MS: 237,967 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

(R)-6-bromo-4-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Dung dịch chứa axit 6-bromo-4-clonicotinic (3 g, 12,69 mmol) trong DMF (42 mL) được bổ sung HATU (6,27 g, 16,49 mmol), (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua (2,4 g, 15,23 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (5,62 ml, 32,26 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước lithi clorua bão hòa (3 lần), sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra (R)-6-bromo-4-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit.

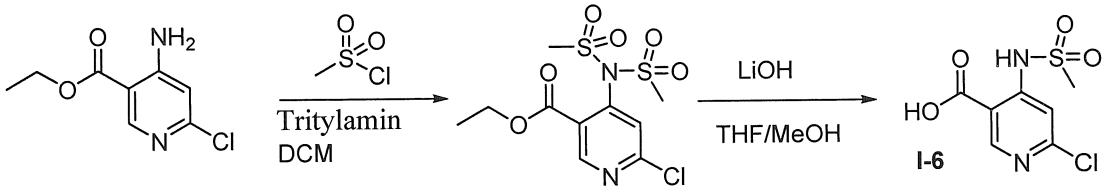
ES/MS: 341,089 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,28 (ddd, J = 49,3, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 1H), 3,40 – 3,22 (m, 1H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

(R)-4-clo-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (**I-5**): Dung dịch chứa (R)-6-bromo-4-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (0,2 g, 0,59 mmol) trong DME (3,9 mL) được bổ sung 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,24 g, 0,9 mmol), XPhos Pd G3 (0,05 g, 0,06 mmol), và dung dịch nước kali photphat ba lần (2 M, 0,59 mL, 1,18 mmol). Dung dịch thu được được khử khí bằng agon và được gia nhiệt đến 120°C trong 12 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra (R)-4-clo-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit.

ES/MS: 402,220 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-6:



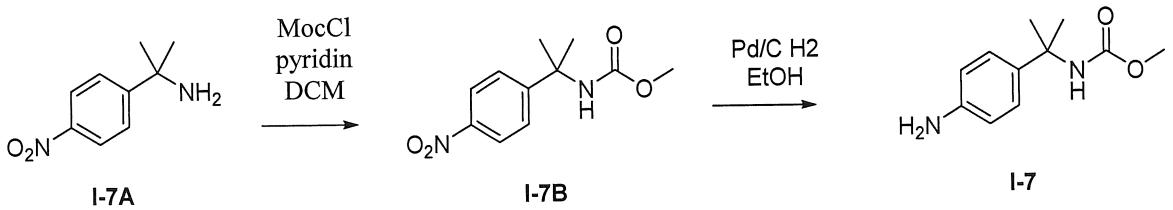
Etyl 6-clo-4-(N-(metylsulfonyl)metylsulfonamido)nicotinat: Dung dịch chứa etyl 4-amino-6-clonicotinat (334 mg, 1,67 mmol) và trietylamin (0,7 mL, 5 mmol) trong diclometan (5 mL), được bổ sung chậm metansulfonyl clorua (0,39 mL, 5 mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau đó được pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 357 $[M+H]^+$

Axit 6-clo-4-(metylsulfonamido)nicotinic (**I-6**): Dung dịch chứa etyl 6-clo-4-(N-(metylsulfonyl)metylsulfonamido)nicotinat (60 mg, 0,17 mmol) trong THF/ MeOH (1 mL/ 0,5 mL) được bổ sung lithi hydroxit (20 mg, 0,8 mmol). Dung dịch được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ. Sau đó được axit hóa bằng HCl (1N) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc để tạo ra **I-6** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 251 $[M+H]^+$

Điều chế chất trung gian I-7:



Metyl (2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat (**I-7B**):

Dung dịch chứa 2-(4-nitrophenyl)propan-2-amin (**I-7A**, 250 mg, 1,15 mmol) và pyridin (0,25 ml, 3,15 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C, được bổ sung metyl cloformat (0,11 ml, 1,43 mmol). Phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 ngày. Phản ứng được cô đặc, được pha loãng bằng

EtOAc và được rửa bằng 1N HCl 3 lần. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-7B**.

ES/MS: 239,0 ($M+H^+$).

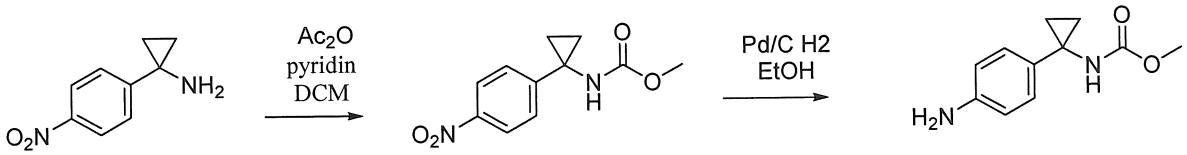
1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,66 (s, 6H).

Metyl (2-(4-aminophenyl)propan-2-yl)carbamat (**I-7**):

Dung dịch chứa metyl (2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat (**I-7B**, 101 mg, 0,424 mmol) trong EtOH (10 mL) được khử khí bằng agon và chân không. Pd/C (10%, 26 mg, 0,0248 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy bằng bình cầu khí H_2 qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-7**.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,70 - 6,57 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 1,63 (s, 6H).

Điều chế chất trung gian I-8:



I-8A I-8B I-8

Metyl (1-(4-nitrophenyl)xyclopropyl)carbamat (**I-8B**):

Dung dịch chứa 1-(4-nitrophenyl)xyclopropan-1-amin (**I-8A**, 250 mg, 1,16 mmol) và pyridin (0,3 ml, 3,72 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C, được bổ sung metyl cloformat (0,1 ml, 1,30 mmol). Phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 ngày. Phản ứng được cô đặc, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng 1N HCl 3 lần. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-8B**.

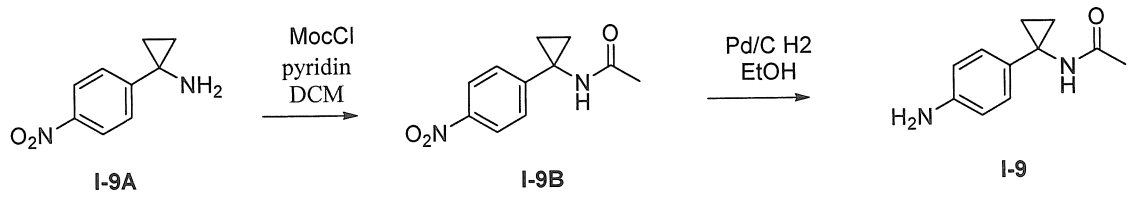
1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,44 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,40 (m, 4H).

Metyl (1-(4-aminophenyl)xyclopropyl)carbamat (**I-8**):

Dung dịch chứa metyl (1-(4-nitrophenyl)xyclopropyl)carbamat (**I-8B**, 227 mg, 0,961 mmol) trong EtOH (15 mL) được khử khí bằng agon và chân không. Dung dịch này được bổ sung Pd/C (10%, 60 mg, 0,0564 mmol) và hỗn hợp được khuấy bằng bình cầu khí H_2 qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút Xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-8**.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,08 (dd, J = 33,4, 8,0 Hz, 2H), 6,72 - 6,56 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 3,62 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,09 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 4H).

Điều chế chất trung gian I-9:



I-9A I-9B I-9

Metyl (1-(4-nitrophenyl)xyclopropyl)axetamit (**I-9B**):

Dung dịch chứa 1-(4-nitrophenyl)xyclopropan-1-amin (**I-9A**, 250 mg, 1,16 mmol) và pyridin (0,3 ml, 3,72 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C, được bổ sung axetic anhydrit (0,12 ml, 1,27 mmol). Phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 ngày. Phản ứng được cô đặc, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng 1N HCl 3 lần. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô đặc để tạo ra **I-9B**.

ES/MS: 221,0 ($M+H^+$).

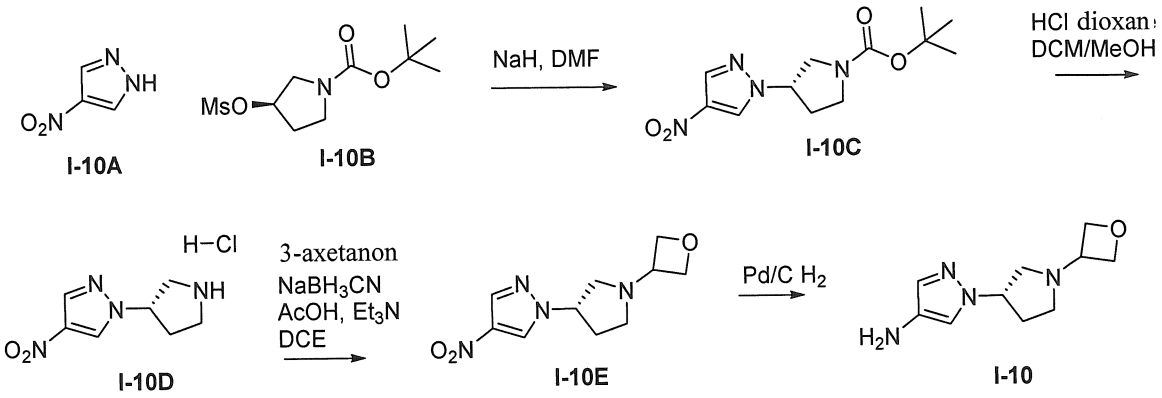
1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (s, 4H).

Metyl (1-(4-aminophenyl)xyclopropyl)axetamit (**I-9**):

Dung dịch chứa metyl (1-(4-nitrophenyl)xyclopropyl)axetamit (**I-9B**, 217 mg, 0,985 mmol) trong EtOH (15 mL) được khử khí bằng agon và chân không, sau đó được bổ sung Pd/C (10%, 60 mg, 0,0564 mmol) và được khuấy bằng bình cầu khí H_2 qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-9**.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,38 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 4H).

Điều chế chất trung gian I-10:



Tert-butyl (S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (**I-10C**):

Dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (**I-10A**, 250 mg, 2,211 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C, được bổ sung natri hydrua, thể phân tán 60% trong dầu (60%, 133 mg, 3,316 mmol). Sau khi được khuấy trong 1,5 giờ, dung dịch chứa tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**I-10B**, 704 mg, 2,653 mmol) trong 5 mL DMF được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối 2 lần. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-10C**.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,16 (s, 1H), 8,13 - 8,01 (m, 1H), 4,89 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,0, 6,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,60 - 2,34 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

(S)-4-nitro-1-(pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol hydroclorua (**I-10D**):

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (**I-10C**, 248,3 mg, 0,880 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung 750 uL HCl (4,0M trong dioxan). Sau 4 giờ, HCl (1 mL) và MeOH (1 mL) được bổ sung. Phản ứng được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc đến khô để tạo ra **I-10D**.

ES/MS: 183,2 ($M+H^+$).

(S)-4-nitro-1-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol (**I-10E**):

Dung dịch chứa (S)-4-nitro-1-(pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol hydroclorua (**I-10D**, 186 mg, 0,851 mmol), trietylamin (0,12 mL, 0,861 mmol), và 3-oxetanon (0,250 mL, 4,267 mmol) trong DCE (5 mL), được bổ sung AcOH (250 uL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Natri xyanobohydrua (270 mg, 4,296 mmol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt ở 55°C qua đêm. Phản ứng được chia tách bằng DCM và nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-10E**.

ES/MS: 239,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,39 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,01 - 4,86 (m, 1H), 4,72 (td, J = 6,6, 2,8 Hz, 2H), 4,67 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,77 (tt, J = 6,8, 5,8 Hz, 1H), 2,98 (ddd, J = 17,9, 9,1, 3,8 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 10,2, 6,7 Hz, 1H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,05 (m, 1H).

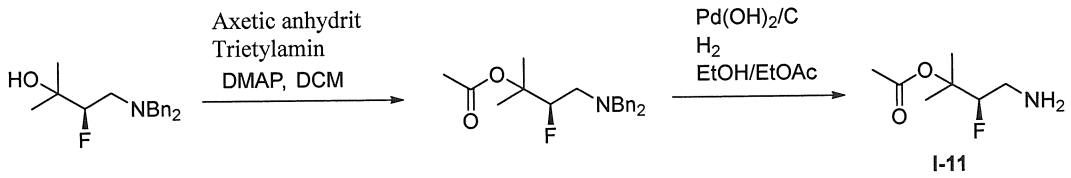
(S)-1-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin (**I-10**):

Dung dịch chứa (S)-4-nitro-1-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol (**I-10E**, 82,8 mg, 0,348 mmol) trong EtOH (5 mL) được khử khí bằng agon và chân không, và sau đó Pd/C (10%, 22 mg, 0,021 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy bằng bình cầu khí H_2 qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-10**.

ES/MS: 209,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,77 (ddt, J = 9,4, 7,2, 4,7 Hz, 1H), 4,69 (td, J = 6,6, 2,7 Hz, 2H), 4,63 (dt, J = 10,4, 6,0 Hz, 2H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 2,82 (pd, J = 8,8, 7,9, 3,9 Hz, 3H), 2,53 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 2,41 (dtd, J = 13,8, 8,6, 5,4 Hz, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 1H).

Điều chế chất trung gian I-11:



I-11

(R)-4-(dibenzylamino)-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat:

Dung dịch chứa (R)-4-(dibenzylamino)-3-flo-2-metylbutan-2-ol (800,0 mg, 2,6 mmol) và axetic anhydrit (0,276 mL, 2,9 mmol) được bổ sung DMAP (16,2 mg, 0,13 mmol) và trietylamin (0,56 mL, 4,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C cho đến khi quan sát được bằng khối phổ sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 344,2 ($M+H^+$).

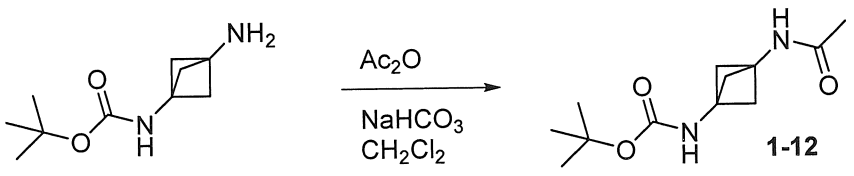
(R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat (I-11):

Dung dịch chứa R)-4-(dibenzylamino)-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat (748,0 mg, 2,2 mmol) trong EtOH (8,0 mL) và EtOAc (8,0 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2$ trên cacbon. Môi trường được làm chân không và được dội ngược bằng khí hydro 3 lần và sau đó được duy trì trong môi trường khí hydro trong quá trình phản ứng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo ra **I-11** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 164,0 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-12:

Tert-butyl (3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat:

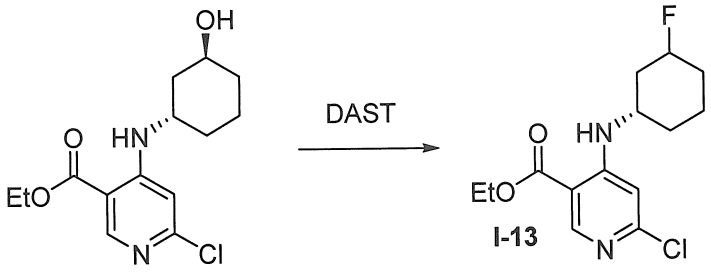


1-12

Tert-butyl (3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat: Dung dịch chứa tert-butyl (3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (303 mg, 1,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (7,5 mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (15 mL) và axetic anhydrit (0,73 mL, 7,7 mmol). Dung dịch hai pha này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,80 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

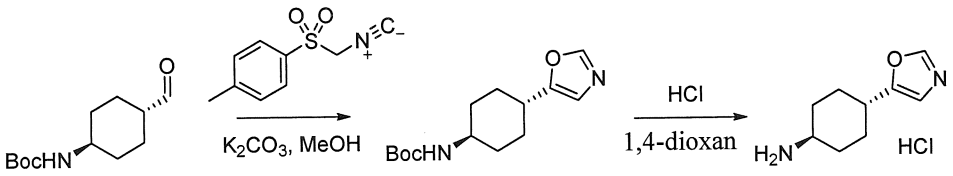
Điều chế chất trung gian I-13:



Etyl 6-clo-4-(((1S)-3-floxyclohexyl)amino)nicotinat: Etyl 6-clo-4-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinat (0,13 g, 0,44 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL) và được giảm nhiệt độ xuống 0°C. DAST (0,069 mL, 0,52 mmol) sau đó được bổ sung từng giọt trong 1 phút. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (1 mL, được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để tạo ra phần cặn thô mà được tinh chế thêm bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 301,4 [$M+H^+$].

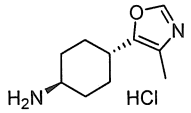
Điều chế chất trung gian I-14:



(1r,4r)-4-(oxazol-5-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (**I-14**): Dung dịch chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-formylxyclohexyl)carbamat (500 mg, 2,2 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung p-toluensulfonylmetylisoxyanua (430 mg, 2,2 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 65°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng 2 x 20 mL EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-(oxazol-5-yl)xyclohexyl)carbamat tinh khiết. Hợp chất này sau đó được hòa tan trong HCl (4,0M trong dioxan, 4 mL, 16 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng này trực tiếp được cô đặc đến khô để tạo ra **I-14** dưới dạng muối HCl được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 167,1 $[M+H]^+$

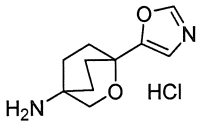
Điều chế chất trung gian I-15:



(1r,4r)-4-(4-metyloxazol-5-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (**I-15**): (1r,4r)-4-(4-metyloxazol-5-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua được điều chế giống với **I-14** nhưng có sự thay thế p-toluensulfonylmetylisoxyanua bằng 1-metyl-1-tosylmetyl isoxyanua.

ES/MS: 181,1 $[M+H]^+$

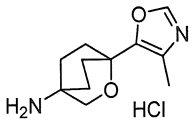
Điều chế chất trung gian I-16:



1-(oxazol-5-yl)-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-amin hydroclorua (**I-16**): 1-(oxazol-5-yl)-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-amin hydroclorua được điều chế giống với **I-14** nhưng có sự thay thế tert-butyl ((1r,4r)-4-formylxyclohexyl)carbamat bằng tert-butyl (1-formyl-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-yl)carbamat.

ES/MS: 195,1 $[M+H]^+$

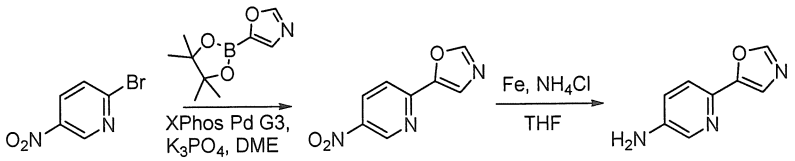
Điều chế chất trung gian I-17:



1-(4-metyloxazol-5-yl)-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-amin hydroclorua (**I-17**): 1-(4-metyloxazol-5-yl)-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-amin hydroclorua được điều chế giống với **I-16** nhưng có sự thay thế p-toluensulfonylmetylisoxyanua bằng 1-metyl-1-tosylmetyl isoxyanua.

ES/MS: 209,1 $[M+H]^+$

Điều chế chất trung gian I-18:



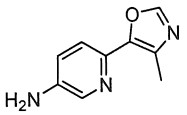
5-(5-nitropyridin-2-yl)oxazol: Dung dịch chứa 2-bromo-5-nitropyridin (125 mg, 0,62 mmol) trong DME (2,5 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (43 mg, 0,051 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (132 mg, 0,68 mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 1,5 mL, 0,77 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút sau đó hỗn hợp này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL)). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra 5-(5-nitropyridin-2-yl)oxazol.

ES/MS: 192,0 $[M+H]^+$

6-(oxazol-5-yl)pyridin-3-amin (**I-18**): 5-(5-nitropyridin-2-yl)oxazol (178 mg, 0,093 mmol) được hòa tan trong THF (3 mL) sau đó dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1 mL) và sắt (312 mg, 5,6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt để hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này sau đó được lọc qua đệm xelit đã được rửa bằng MeOH (5 mL), được bổ sung vào nước (5 mL), và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để tạo ra **I-18** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 162,1 $[M+H]^+$

Điều chế chất trung gian I-19:



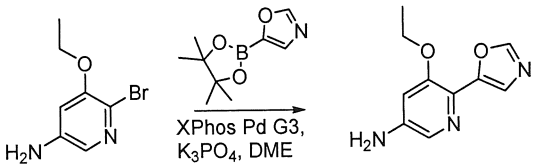
4-metyl-5-(5-nitropyridin-2-yl)oxazol: Dung dịch chứa 5-nitropicolinaldehyt (500 mg, 3,3 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung 1-metyl-1-tosylmetyl isoxyanua (825 mg, 3,9 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 65°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng 2 x 20 mL EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 206,1 $[M+H]^+$

6-(4-metyloxazol-5-yl)pyridin-3-amin (**I-19**): 4-metyl-5-(5-nitropyridin-2-yl)oxazol (200 mg, 0,098 mmol) được hòa tan trong THF (3 mL) sau đó dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1 mL) và sắt (327 mg, 5,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt để hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này sau đó được lọc qua đệm xelit mà được rửa bằng MeOH (5 mL), được bổ sung vào nước (5 mL), và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để tạo ra **I-19** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 176,1 $[M+H]^+$

Điều chế chất trung gian I-20:

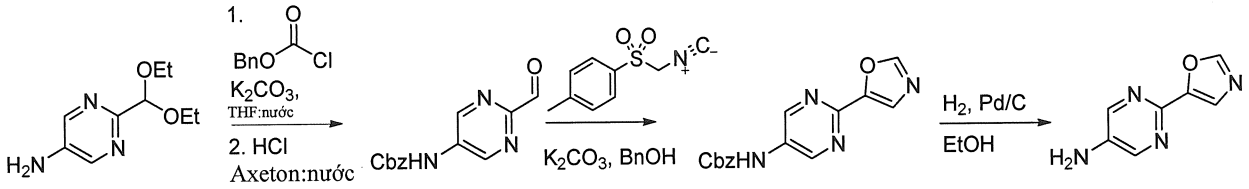


5-etoxy-6-(oxazol-5-yl)pyridin-3-amin (**I-20**): Dung dịch chứa 6-bromo-5-etoxypyridin-3-amin (100 mg, 0,51 mmol) trong DME (2 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (33 mg, 0,038 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (99 mg, 0,51 mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 1,2 mL, 0,58 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút sau đó hỗn hợp này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL)). Các lớp

hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 206,1 $[M+H]^+$

Điều chế chất trung gian I-21:



Benzyl (2-formylpyrimidin-5-yl)carbamat: Dung dịch chứa 2-(dietoxymetyl)pyrimidin-5-amin (1,00 g, 5,07 mmol) trong 1:1 THF:nước (12 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,40 g, 10,1 mmol) và benzyl cloformat (0,79 mL, 5,58 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn mà sau đó được hòa tan trong axeton (10 mL) và 1N HCl (6 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Axeton được loại bỏ bằng bay hơi quay và hỗn hợp thu được được chia tách giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và EtOAc (25 mL), dung dịch nước này được chiết một lần nữa bằng EtOAc (25 mL), và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để tạo ra benzyl (2-formylpyrimidin-5-yl)carbamat được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 258,1 $[M+H]^+$

Benzyl (2-(oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)carbamat: Dung dịch chứa benzyl (2-formylpyrimidin-5-yl)carbamat (225 mg, 0,88 mmol) trong BnOH (4 mL) được bổ sung p-toluensulfonylmetylisoxyanua (171 mg, 0,88 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng 2 x 30 mL EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được, còn chứa lượng đáng kể

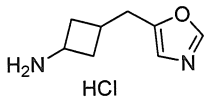
của BnOH, được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 297,2 $[M+H]^+$

2-(oxazol-5-yl)pyrimidin-5-amin (**I-21**): Dung dịch chứa benzyl (2-(oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)carbamat (225 mg, 0,076 mmol) trong EtOH (10 mL) trong bình đáy tròn 50 mL được bổ sung 10% Pd/C (323 mg, 0,015 mmol). Khoảng không bên trên được dội bằng khí H_2 và bình cầu khí H_2 sau đó được sử dụng cho bình phản ứng. Sau 13 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, được rửa bằng EtOH (2 x 15 mL) và dung dịch EtOH thu được được cô đặc đến khô để tạo ra chất thô **I-21** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 163,1 $[M+H]^+$

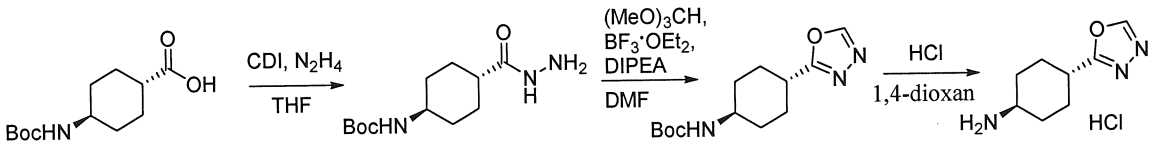
Điều chế chất trung gian I-22:



3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (**I-22**): 3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua được điều chế giống như mô tả cho **I-14** nhưng có sự thay thế tert-butyl ((1r,4r)-4-formylxyclohexyl)carbamat bằng hợp chất đã biết tert-butyl (3-(2-oxoetyl)xyclobutyl)carbamat.

ES/MS: 153,1 $[M+H]^+$

Điều chế chất trung gian I-23:



Tert-butyl ((1r,4r)-4-(hydrazincarbonyl)xyclohexyl)carbamat: Dung dịch chứa axit (1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexan-1-carboxylic (1,5 g, 6,2 mmol) trong THF (60 mL) được bổ sung CDI (1,25 g, 7,7 mmol) dưới dạng phần rắn duy nhất và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hydrazin hydrat (1,05 g, 21 mmol) sau đó được bổ sung dưới dạng phần duy nhất và được khuấy trong 30 phút sau đó hỗn hợp phản ứng này được lọc, bánh lọc được

rửa bằng THF (1 x 50 mL) và được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 258,0 $[M+H]^+$

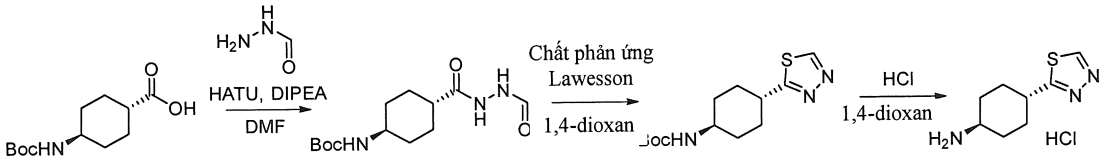
Tert-butyl ((1r,4r)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexyl)carbamat: Dung dịch chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-(hydrazincarbonyl)xyclohexyl)carbamat (556 mg, 2,2 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung trimetyl orthoformat (1,3 mL, 12 mmol) và BF_3•OEt_2 (0,01 mL, 0,011 mmol) trong agon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C trong 4 giờ sau đó hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, DIPEA (0,23 mL, 1,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 268,0 $[M+H]^+$

(1r,4r)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (**I-23**): tert-butyl ((1r,4r)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexyl)carbamat (100 mg, 0,37 mmol) sau đó được hòa tan trong HCl (4,0M trong dioxan, 4 mL, 16 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng này trực tiếp được cô đặc đến khô để tạo ra **I-23** dưới dạng muối HCl được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 168,1 $[M+H]^+$

<u>Điều chế chất trung gian I-24:</u>



Tert-butyl ((1r,4r)-4-(2-formylhydrazin-1-carbonyl)xyclohexyl)carbamat: Dung dịch chứa axit (1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexan-1-carboxylic (250 mg, 1,0 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung axit formic hydrazit (80 mg, 1,3 mmol), HATU (469 mg, 1,2 mmol), và cuối cùng là DIPEA (0,45 mL, 2,6 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

15 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 285,9 $[M+H]^+$

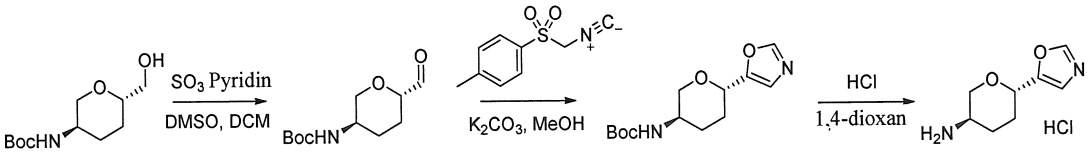
Tert-butyl ((1r,4r)-4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)carbamat: Dung dịch chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-(2-formylhydrazin-1-carbonyl)xyclohexyl)carbamat (193 mg, 0,68 mmol) trong dioxan (5 mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (301 mg, 0,74 mmol) và hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 284,0 $[M+H]^+$

(1r,4r)-4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (**I-24**): tert-butyl ((1r,4r)-4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)carbamat (59 mg, 0,21 mmol) sau đó được hòa tan trong HCl (4,0M trong dioxan, 4 mL, 16 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng này trực tiếp được cô đặc đến khô để tạo ra **I-24** dưới dạng muối HCl được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 184,1 $[M+H]^+$

<u>Điều chế chất trung gian I-25:</u>



Tert-butyl ((3R,6S)-6-formyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamat: Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,6S)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamat (200 mg, 0,87 mmol) trong DCM (5 mL) ở -10°C được bổ sung DIPEA (2,3 mL, 13 mmol) dưới dạng phần duy nhất sau đó dung dịch chứa phức hợp pyridin-SO_3 (1:1) (2,1 g, 13 mmol) trong DMSO (7 mL) được bổ sung từng giọt trong 2 phút. Bình

phản ứng được chuyển sang bể 0°C và được khuấy trong 1,5 giờ sau đó được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được giảm nhiệt độ xuống -10°C, phức hợp pyridin-SO_3 (1:1) (400 mg, 2,4 mmol) được bổ sung dưới dạng phần duy nhất, và hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 30 mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và aldehyt thô thu được được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 230,0 $[M+H]^+$

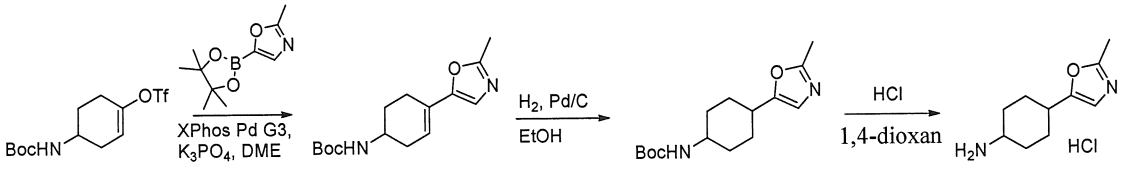
Tert-butyl ((3R,6S)-6-(oxazol-5-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamat: Tert-butyl ((3R,6S)-6-formyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamat (200 mg, 0,87 mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung p-toluensulfonylmetylisoxyanua (170 mg, 0,87 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 65°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng 2 x 20 mL EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 269,1 $[M+H]^+$

(3R,6S)-6-(oxazol-5-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amin hydroclorua (**I-25**): tert-butyl ((3R,6S)-6-(oxazol-5-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)carbamat (73 mg, 0,27 mmol) sau đó được hòa tan trong HCl (4,0M trong dioxan, 4 mL, 16 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng này trực tiếp được cô đặc đến khô để tạo ra **I-25** dưới dạng muối HCl được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 169,1 $[M+H]^+$

<u>Điều chế chất trung gian I-26:</u>



Tert-butyl (4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat: Dung dịch chứa 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl triflometansulfonat (150 mg, 0,43 mmol) trong DME (3 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (18 mg, 0,022 mmol), 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (109 mg, 0,52 mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 1,3 mL, 0,65 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút sau đó hỗn hợp này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL)). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 279,2 $[M+H]^+$

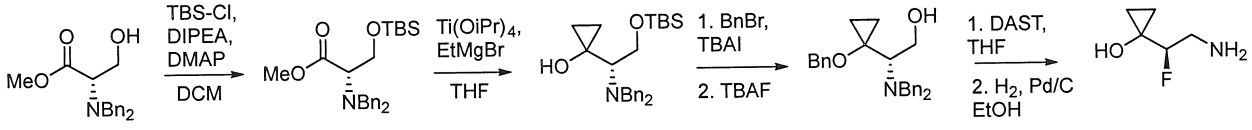
Tert-butyl (4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)carbamat: Dung dịch chứa tert-butyl (4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat (140 mg, 0,50 mmol) trong EtOH (6 mL) trong bình đáy tròn 50 mL được bổ sung 10% Pd/C (107 mg, 0,10 mmol). Khoảng không bên trên được dội bằng khí H_2 và bình cầu khí H_2 sau đó được sử dụng cho bình phản ứng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, được rửa bằng EtOH (2 x 15 mL) và dung dịch EtOH thu được được cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 281,2 $[M+H]^+$

4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (**I-26**): tert-butyl (4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)carbamat (141 mg, 0,50 mmol) sau đó được hòa tan trong HCl (4,0M trong dioxan, 4 mL, 16 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng này trực tiếp được cô đặc đến khô để tạo ra **I-26** dưới dạng muối HCl được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 181,1 $[M+H]^+$

<u>Điều chế chất trung gian I-27:</u>



Metyl N,N-dibenzyl-O-(tert-butyldimetylsilyl)-L-serinat: Dung dịch chứa metyl dibenzyl-L-serinat (2,0 g, 10 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung TBS-Cl (1,7 g, 11 mmol), DMAP (61 mg, 0,50 mmol) và DIPEA (3,5 mL, 20 mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 414,4 $[M+H]^+$

(S)-1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(dibenzylamino)etyl)xyclopropan-1-ol: Dung dịch chứa metyl N,N-dibenzyl-O-(tert-butyldimetylsilyl)-L-serinat (500 mg, 1,1 mmol) trong THF (8 mL) ở 0°C được bổ sung $Ti(OEt)_4$ (0,11 mL, 0,36 mmol) sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa EtMgBr (3,0M trong Et_2O, 1,2 mL, 3,6 mmol) được pha loãng bằng THF đến tổng thể tích là 4 mL. Sau 16 giờ khuấy, $Ti(OEt)_4$ (0,29 mL, 0,97 mmol) được bổ sung sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa EtMgBr (3,0M trong Et_2O, 1,2 mL, 3,6 mmol) được pha loãng bằng THF đến tổng thể tích là 4 mL. Sau 20 phút, este ban đầu bị tiêu thụ hoàn toàn và phản ứng được dừng bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5 mL), sau đó EtOAc được bổ sung (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy mạnh trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 412,5 $[M+H]^+$

(S)-2-(1-(benzyloxy)xyclopropyl)-2-(dibenzylamino)etan-1-ol: Dung dịch chứa (S)-1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(dibenzylamino)etyl)xyclopropan-1-ol (349 mg, 0,85 mmol) trong THF (8 mL) ở 0°C được bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 102 mg, 2,5 mmol) tiếp theo là benzyl bromua (0,12 mL, 1,0 mmol) sau đó hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Benzyl bromua (1,0 mL, 8,5 mmol) và TBAI (63 mg, 0,17 mmol) được bổ sung dưới dạng các phần duy nhất và hỗn hợp phản ứng thu được

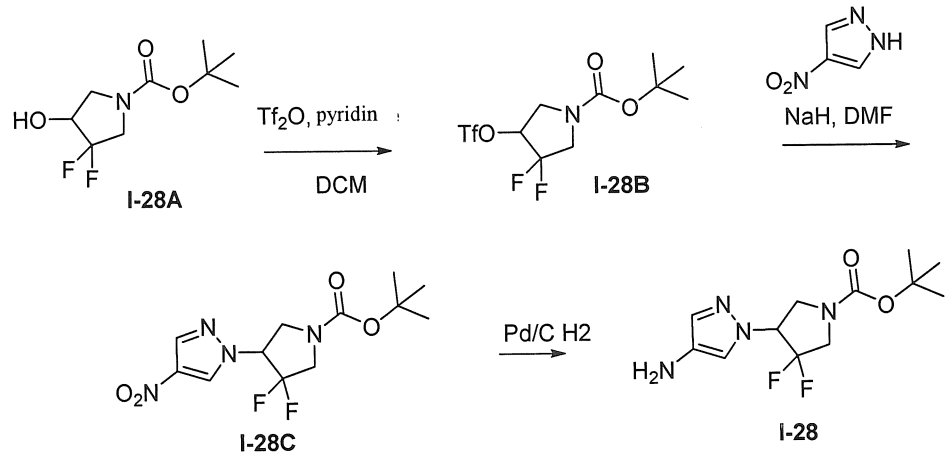
được khuấy trong 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra (S)-N,N-dibenzyl-1-(1-(benzyloxy)xyclopropyl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etan-1-amin (425 mg, 0,85 mmol) mà sau đó được hòa tan trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng TBAF (1,0M trong THF, 1,0 mL, 1,0 mmol). Sau 24 giờ hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 388,4 $[M+H]^+$

(R)-1-(2-amino-1-floetyl)xyclopropan-1-ol (**I-27**): Dung dịch chứa (S)-2-(1-(benzyloxy)xyclopropyl)-2-(dibenzylamino)etan-1-ol (328 mg, 0,85 mmol) trong THF (6 mL) trong lọ Teflon được bổ sung từng giọt (dietylamino)sulfur triflorua (0,14 mL, 1,0 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ sau đó hỗn hợp được rót vào dung dich nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra (R)-N,N-dibenzyl-2-(1-(benzyloxy)xyclopropyl)-2-floetan-1-amin. Dung dịch chứa (R)-N,N-dibenzyl-2-(1-(benzyloxy)xyclopropyl)-2-floetan-1-amin (330 mg, 0,85 mmol) trong EtOH (8 mL) và EtOAc (2 mL) trong bình đáy tròn 50 mL được bổ sung 10% Pd/C (270 mg, 0,25 mmol). Khoảng không bên trên được dội bằng khí H_2 và bình cầu khí H_2 sau đó được sử dụng cho bình phản ứng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, được rửa bằng EtOH (2 x 15 mL) và dung dịch EtOH thu được được cô đặc đến khô để tạo ra **I-27** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 120,1 $[M+H]^+$

<u>Điều chế chất trung gian I-28:</u>



Tert-butyl 3,3-diflo-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**I-28B**):

Dung dịch chứa tert-butyl 3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (**I-28A,** 939 mg, 4,188 mmol) trong DCM (40 mL) ở -10°C, được bổ sung pyridin (2,2 ml, 21,35 mmol). Triflometansulfonic anhydrit (dung dịch 1M trong metylen clorua, 10,5 ml) được bổ sung bằng phễu bổ sung trong ~10 phút. Hỗn hợp được khuấy thêm trong 2 giờ ở -10°C. Phản ứng được dừng bằng 1M axit xitric đến pH 4,5 (~5 mL). Lớp hữu cơ được tách, và phần nước được chiết bằng DCM. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-28B.**

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,16 (s, 1H), 4,05 - 3,65 (m, 4H), 1,48 (s, 9H)

19F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -75,01 (d, J = 33,7 Hz), -78,87, -108,16 (dd, J = 246,8, 81,5 Hz), -120,31 (dd, J = 308,9, 247,6 Hz).

Tert-butyl 3,3-diflo-4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (**I-28C**):

Dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (**I-28C**, 250 mg, 2,211 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C, được bổ sung natri hydrua, thể phân tán 60% trong dầu (138 mg, 3,45 mmol). Sau khi được khuấy trong 1 giờ, bổ sung dung dịch chứa tert-butyl 3,3-diflo-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**I-28B**, 943 mg, 2,653 mmol) trong 5 mL DMF và được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối 2 lần. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra **I-28C**.

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,16 (s, 1H), 8,13 - 8,01 (m, 1H), 4,89

(p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,0, 6,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,60 - 2,34 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

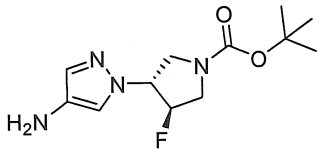
Tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3,3-diflopyrolidin-1-carboxylat (**I-28**):

Dung dịch chứa tert-butyl 3,3-diflo-4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (**I-28C**, 165 mg, 0,518 mmol) trong EtOH (15 mL) được khử khí bằng agon và chân không. Pd/C (10%, 28 mg, 0,026 mmol) được bổ sung và được khuấy bằng bình cầu khí hydro trong 2 ngày. Phản ứng được lọc qua nút xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-28**.

ES/MS: 288,9 (M^+).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,69 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 13,6, 6,5 Hz, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 2H), 1,47 (d, J = 3,8 Hz, 9H).

Điều chế chất trung gian I-29:



I-29

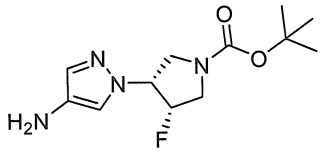
Tert-butyl (3R,4R)-3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat được điều chế giống với **I-28** nhưng có sự thay thế tert-butyl 3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat bằng tert-butyl (3R,4S)-3-flo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat ở bước đầu tiên.

ES/MS: 270,9 (M^+).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 50,9, 21,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,38 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

19F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -177,64, -182,29 (m)

Điều chế chất trung gian I-30:



I-30

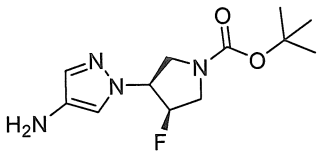
Tert-butyl (3R,4S)-3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat được điều chế giống với **I-28** nhưng có sự thay thế tert-butyl 3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat bằng tert-butyl (3S,4S)-3-flo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat ở bước đầu tiên.

ES/MS: 271,9 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,21 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 5,23 (ddd, J = 53,9, 7,0, 3,6 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 27,9 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 15,3, 9,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,59 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

19F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -179,08. -204,08 (m)

Điều chế chất trung gian I-31:



I-31

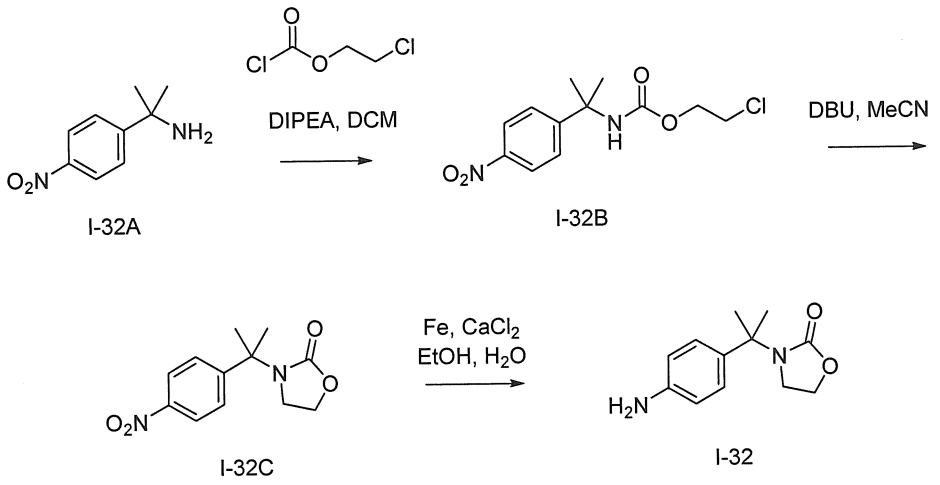
Tert-butyl (3S,4R)-3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat được điều chế giống với **I-28** nhưng có sự thay thế tert-butyl 3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat bằng tert-butyl (3R,4R)-3-flo-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat ở bước đầu tiên.

ES/MS: 270,9 (M^+).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,21 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 5,47 - 5,04 (m, 1H), 5,00 - 4,71 (m, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,52 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

19F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -193,69 (ddd, J = 60,6, 32,8, 24,6 Hz).

Điều chế chất trung gian I-32:



2-cloetyl (2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat (**EC-I-5B**):

Dung dịch chứa 2-(4-nitrophenyl)propan-2-amin (250 mg, 1,154 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,5 ml, 2,87 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C, được bổ sung 2-cloetyl carbonocloridat (0,15 ml, 1,45 mmol). Phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng 1N HCl và nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-32B**.

3-(2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)oxazolidin-2-on (**I-32C**):

Dung dịch chứa 2-cloetyl (2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)carbamat (**I-32B**, 330,8 mg, 1,154 mmol) trong CH3CN (5 mL), được bổ sung 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (0,85 ml, 5,69 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng 1N HCl và nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-32C**.

ES/MS: 251,0 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,24 - 8,15 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 1,74 (s, 6H).

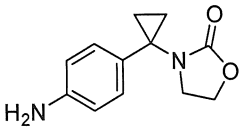
3-(2-(4-aminophenyl)propan-2-yl)oxazolidin-2-on (**I-32**):

Huyền phù chứa 3-(2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)oxazolidin-2-on (**I-32C**, 278 mg, 1,111 mmol) trong EtOH (20 mL), được bổ sung canxi clorua (185 mg, 1,667 mmol) và bột sắt (326 mg, 5,838 mmol). Bổ sung 2 mL nước và gia nhiệt hỗn

hợp phản ứng này đến 60°C qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút xelit và được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối và được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra sản phẩm **I-32**

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,26 - 4,07 (m, 2H), 3,47 - 3,23 (m, 2H), 1,74 (s, 6H).

Điều chế chất trung gian I-33:



I-33

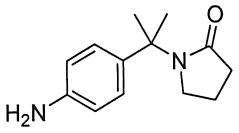
3-(1-(4-aminophenyl)xyclopropyl)oxazolidin-2-on (**I-33**):

3-(1-(4-aminophenyl)xyclopropyl)oxazolidin-2-on được điều chế giống với **I-32**, nhưng có sự thay thế 2-(4-nitrophenyl)propan-2-amin bằng 1-(4-nitrophenyl)xyclopropan-1-amin ở bước đầu tiên.

ES/MS: 219,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 1,20 - 1,06 (m, 2H).

Điều chế chất trung gian I-34:



I-34

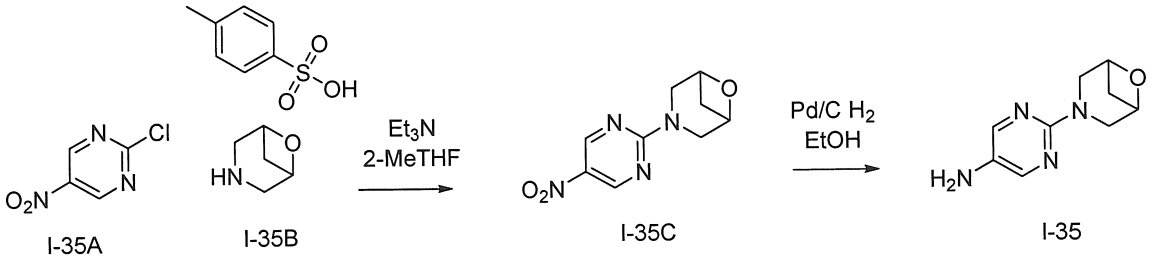
1-(2-(4-aminophenyl)propan-2-yl)pyrolidin-2-on (**I-34**):

1-(2-(4-aminophenyl)propan-2-yl)pyrolidin-2-on được điều chế giống với **I-32**, nhưng có sự thay thế 2-cloetyl carbonocloridat bằng 4-clobutanoyl clorua ở bước đầu tiên.

ES/MS: 218,9 (M^+).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,89 (tt, J = 7,7, 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H).

Điều chế chất trung gian I-35:



I-35A I-35B I-35C I-35

3-(5-nitropyrimidin-2-yl)-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan (**I-35C**):

Dung dịch chứa 2-clo-5-nitropyrimidin (0,200 g, 1,254 mmol) và 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan 4-metylbenzensulfonat (0,394 g, 1,452 mmol) trong 2Me-THF (6 mL), được bổ sung trietylamin (0,4 ml, 2,870 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được chia tách bằng DCM và nước. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-35C**.

ES/MS: 223,0,9 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,18 (s, 1H), 4,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

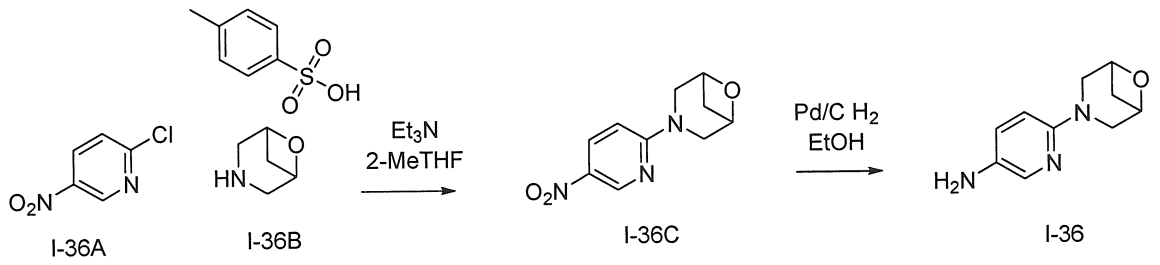
2-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-amin (**I-35**):

Dung dịch chứa 3-(5-nitropyrimidin-2-yl)-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan (**I-35C**, 264 mg, 1,263 mmol) trong EtOH (15 mL) được khử khí bằng agon và chân không. Pd/C (10%, 66 mg, 0,062 mmol) được bổ sung và được khuấy bằng bình cầu khí hydro qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-35**.

ES/MS: 193,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,05 (s, 2H), 4,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,98 - 3,69 (m, 5H), 3,26 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 1,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Điều chế chất trung gian I-36:



I-36A I-36B I-36C I-36

3-(5-nitropyridin-2-yl)-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan (**I-36C**):

Dung dịch chứa 2-clo-5-nitropyridin (**I-36A**, 0,200 g, 1,261 mmol) và 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan 4-metylbenzensulfonat (**I-36B**, 0,396 g, 1,461 mmol) trong 2Me-THF (6 mL), được bổ sung trietylamin (0,4 ml, 2,870 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 321 mg **I-36B** và trimetylamin (0,4 mL) và gia nhiệt ở 50°C trong 2 ngày.

Phản ứng được chia tách bằng DCM và nước. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat để tạo ra **I-36C**.

ES/MS: 222,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 - 3,52 (m, 4H), 3,37 (dt, J = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

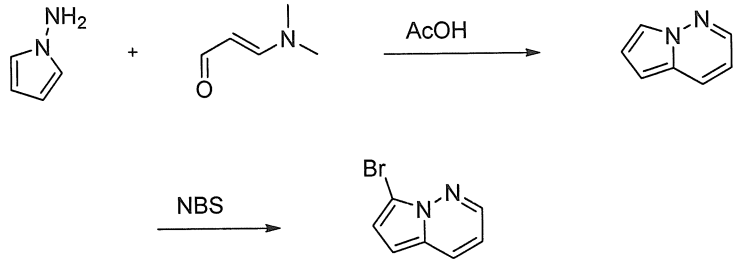
6-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-amin (**I-36**):

Dung dịch chứa 3-(5-nitropyridin-2-yl)-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan (**I-36C**, 245 mg, 1,108 mmol) trong EtOH (15 mL) được khử khí bằng agon và chân không. Pd/C (10%, 60 mg, 0,056 mmol) được bổ sung và được khuấy bằng bình cầu khí hydro qua đêm. Phản ứng được lọc qua nút xelit, được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra **I-36**.

ES/MS: 192,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,84 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 - 3,61 (m, 5H), 3,26 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Điều chế chất trung gian I-37:



Pyrolo[1,2-b]pyridazin: Dung dịch chứa 1H-pyrol-1-amin (500 mg, 6,09 mmol) trong axit axetic (4 mL) được bổ sung (E)-3-(dimetylamino)acrylaldehyt (0,7 mL, 7 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp nước được chiết ngược bằng CH_2Cl_2 và các lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cẩn thận cô đặc. Dầu màu vàng thu được được tinh chế bằng cách chưng cất sử dụng các bình cầu nối với nhau (bulb-to-bulb distillation) để tạo sản phẩm này.

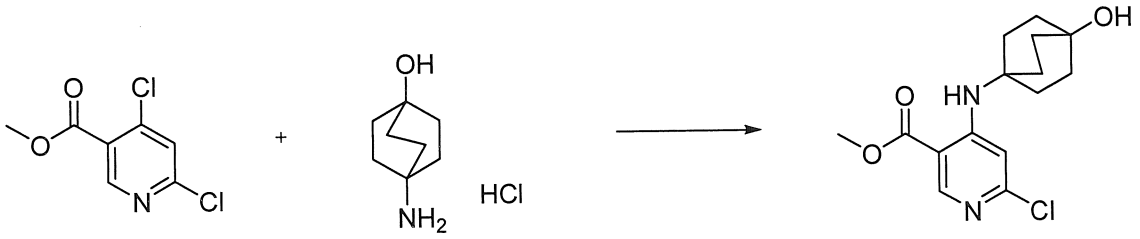
ES/MS: 119,0 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,05 – 7,99 (m, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 4,3, 2,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2H).

7-bromopyrolo[1,2-b]pyridazin (**I-37**): Dung dịch chứa pyrolo[1,2-b]pyridazin (100 mg, 0,85 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,5 mL) và axetonitril (0,5 mL) ở 0°C được bổ sung N-bromosuxinimit (150 mg, 0,84 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút và được nạp trực tiếp lên cột SiO_2 cho việc tinh chế (dung môi rửa giải: EtOAc / hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 199,0 ($M+H^+$).

<u>Điều chế chất trung gian I-38:</u>

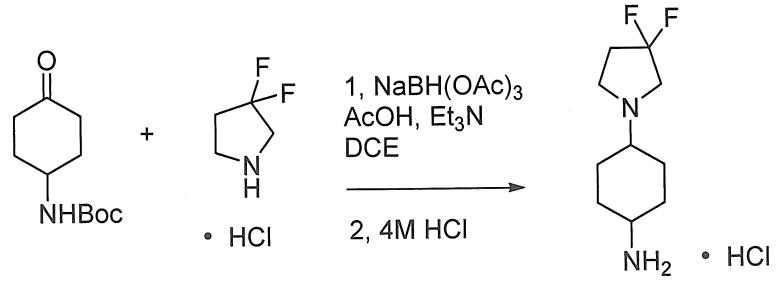


Metyl 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinat (**I-38**): Dung dịch chứa metyl 4,6-diclonicotinat (870 mg, 4,22 mmol) và 1-

aminobixyclo[2.2.2]octan-4-ol hydroclorua (500 mg, 2,81 mmol) trong butyronitril (12 mL) được bổ sung xesi carbonat (1,98 g, 6,08 mmol). Thể nhão thu được được gia nhiệt đến 120°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc. Các chất rắn được rửa bằng EtOAc và các dịch chiết kết hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: 2% đến 5% $MeOH/CH_2Cl_2$) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 311,3 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-39:

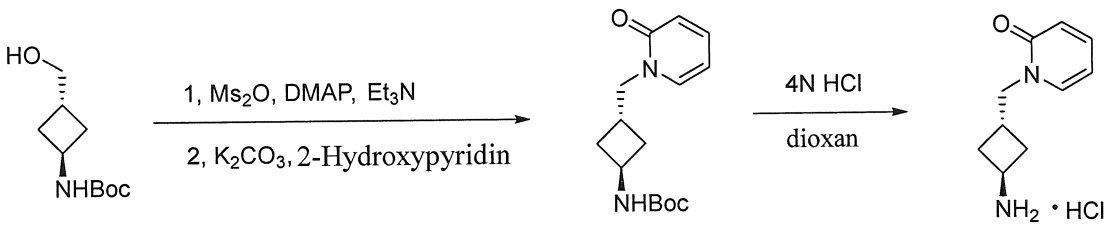


4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (**I-39**):

Huyền phù chứa tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat (0,5 g, 2,34 mmol), 3,3-Diflopyrolidin hydroclorua (0,37 g, 2,56 mmol), axit axetic (0,21 g, 3,5 mmol), và natri triaxetoxyborohydrua (0,75 g, 3,5 mmol) trong MeOH (3 mL) và DCE (6 mL), được khuấy qua đêm. Sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 205 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-40:



Tert-butyl ((1r,3r)-3-((2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)xyclobutyl)carbamat:

Dung dịch chứa tert-butyl ((1r,3r)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)carbamat (0,62 g, 3 mmol), trimetylamin (0,86 mL, 6 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (38

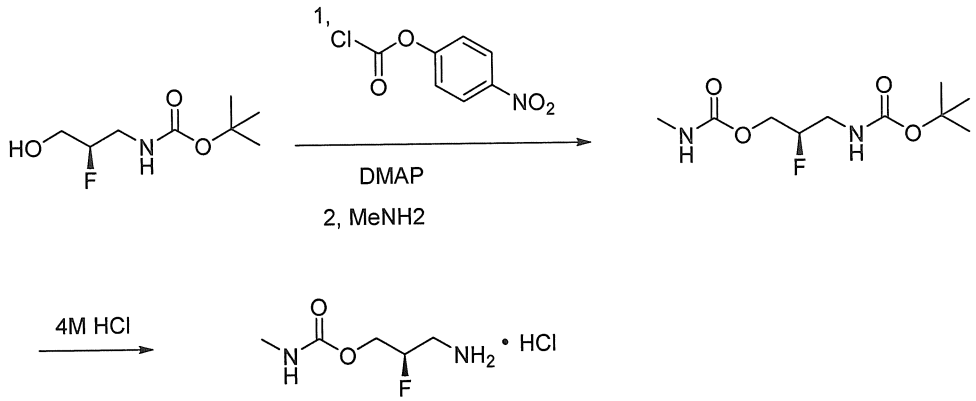
mg, 0,3 mmol) trong DCM (5 mL), được bổ sung metansulfonic anhydrit (0,64 g, 4 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ (bão hòa). Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp thô và 2-hydroxypyridin và kali carbonat (0,74 g, 5 mmol) được hòa tan trong DMSO. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm này.

ES/MS: 279 ($M+H^+$).

1-(((1r,3r)-3-aminoxyclobutyl)metyl)pyridin-2(1H)-on hydroclorua (**I-40**):

Tert-butyl ((1r,3r)-3-((2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)xyclobutyl)carbamat (250 mg, 0,9 mmol) được hòa tan trong 3 mL HCl 4M trong dioxan. Sau 2 giờ, dung môi được loại bỏ. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

<u>Điều chế chất trung gian I-41:</u>



Tert-butyl (R)-(2-flo-3-((metylcarbamoyl)oxy)propyl)carbamat:

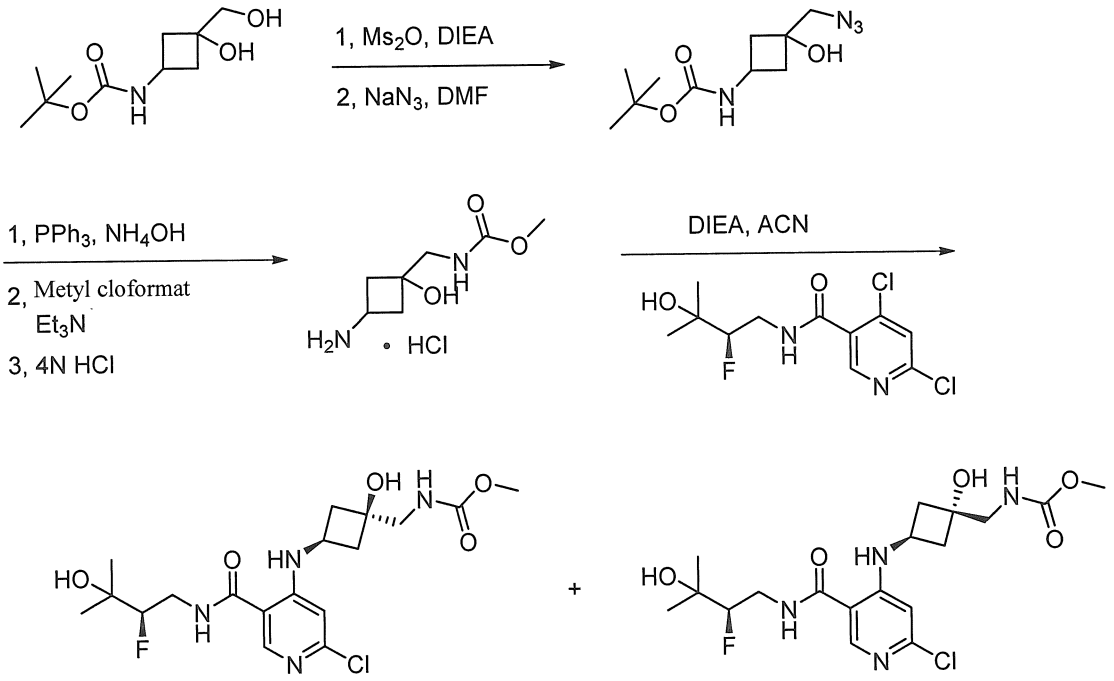
Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(2-flo-3-hydroxypropyl)carbamat (170 mg, 0,88 mmol) 4-nitrophenyl carbonocloridat (710 mg, 3,5 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (430 mg, 3,5 mmol) trong DCM (5 mL) và pyridin (5 mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Metylamin được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp thu được được khuấy. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ và nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm này.

ES/MS: 251 ($M+H^+$).

(R)-3-amino-2-flopropyl metylcarbamat hydroclorua (**I-41**):

Tert-butyl (R)-(2-flo-3-((metylcarbamoyl)oxy)propyl)carbamat được hòa tan trong 4M HCl trong dioxan, được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và nguyên liệu thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian I-42:



Tert-butyl (3-(azidometyl)-3-hydroxyxyclobutyl)carbamat:

Bình chứa tert-butyl (3-hydroxy-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)carbamat (1,8 g, 8 mmol) và N-etyldiisopropylamin (3,6 mL, 21 mmol) trong DCM (20 mL), được bổ sung metansulfonic anhydrit (1,59 g, 9 mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp này được hòa tan trong DMF và natri azit (1,58 g, 24 mmol) được bổ sung vào huyền phù này. Hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong 8 giờ sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 243 ($M+H^+$).

Metyl ((3-amino-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat hydroclorua:

Dung dịch chứa tert-butyl (3-(azidometyl)-3-hydroxyxyclobutyl)carbamat (2

g, 8,3 mmol), triphenylphosphin (3,2 g, 12 mmol) và amoni hydroxit (4,6 mL, 33 mol) trong THF (15 mL)/ MeOH (15 mL)/ H_2O (3 mL), được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong 20 mL DCM, trimetylamin (4,8 mL, 34 mmol) và metyl cloformat (1,1 mL, 14 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. MeOH (3 mL) được bổ sung và dung môi được loại bỏ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cột nhanh SiO_2 (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan). Sản phẩm được hòa tan trong 2 mL HCl 4N trong dioxan. Sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Metyl (((1S,3s)-3-((2-clo-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat:

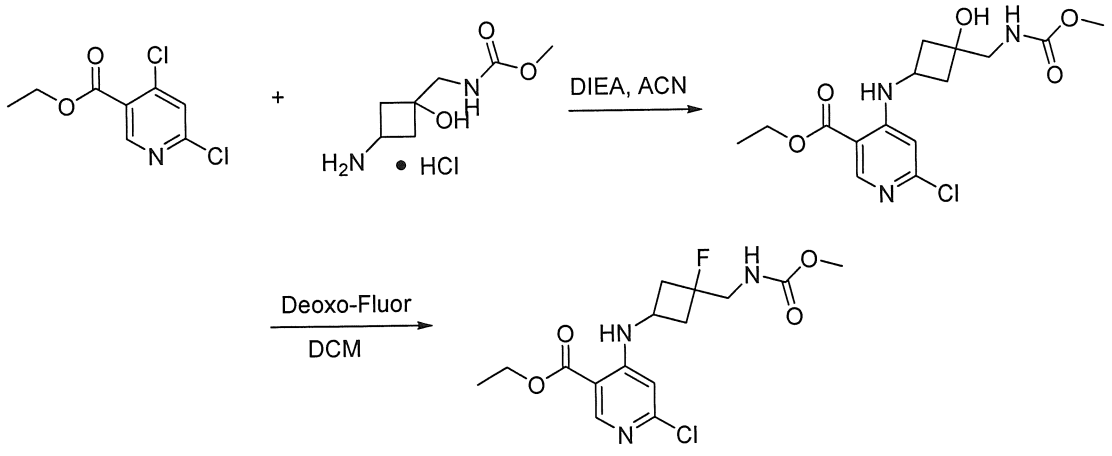
Metyl (((1R,3r)-3-((2-clo-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat:

(R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (25 mg, 0,09 mmol) và metyl ((3-amino-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat hydroclorua (36 mg, 0,17 mmol) và N-etyldiisopropylamin (0,06 mL, 0,34 mmol) trong 1 mL MeCN. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 433,4 ($M+H^+$).

ES/MS: 433,4 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-43:



Etyl 6-clo-4-((3-hydroxy-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino) nicotinat:

Bình chứa etyl 4,6-diclonicotinat (0,8 g, 3,6 mmol và metyl ((3-amino-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat hydroclorua (1,25 g, 5,4 mmol) và N-etyldiisopropylamin (1,9 mL, 10,9 mmol) trong 10 mL MeCN. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để tạo ra sản phẩm.

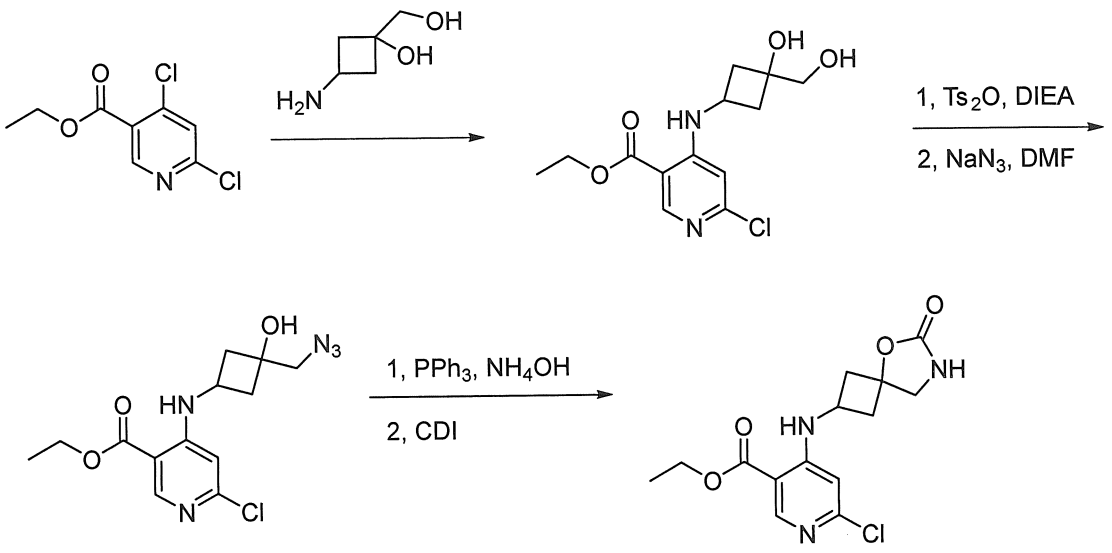
ES/MS: 358,7 ($M+H^+$).

Etyl 6-clo-4-((3-flo-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinat (**I-43**):

Bình chứa etyl 6-clo-4-((3-hydroxy-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl) xyclobutyl)amino)nicotinat (500 mg, 1,4 mmol) trong 5 mL DCM, được bổ sung bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (0,3 mL, 1,7 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 360,3 ($M+H^+$).

<u>Điều chế chất trung gian I-44:</u>



Etyl 6-clo-4-((3-hydroxy-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinat:

Bình chứa etyl 4,6-diclonicotinat (0,58 g, 2,6 mmol) và 3-amino-1-(hydroxymetyl)xyclobutan-1-ol (0,81 g, 5,3 mmol) và N-etyldiisopropylamin (1,8 mL, 10,5 mmol) trong 5 mL MeCN. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 48 giờ. Dung môi được loại bỏ, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để tạo ra sản phẩm.

ES/MS: 301,2 ($M+H^+$).

Etyl 4-((3-(azidometyl)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-6-clonicotinat:

Bình chứa etyl 6-clo-4-((3-hydroxy-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino) nicotinat (0,75 g, 2 mmol) và N-etyldiisopropylamin (1,1 mL, 6 mmol) trong DCM (5 mL), được bổ sung p-toluensulfonic anhydrit (1,63 g, 5 mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong DMF và huyền phù này được bổ sung natri azit (0,53 g, 8 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 8 giờ. Được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

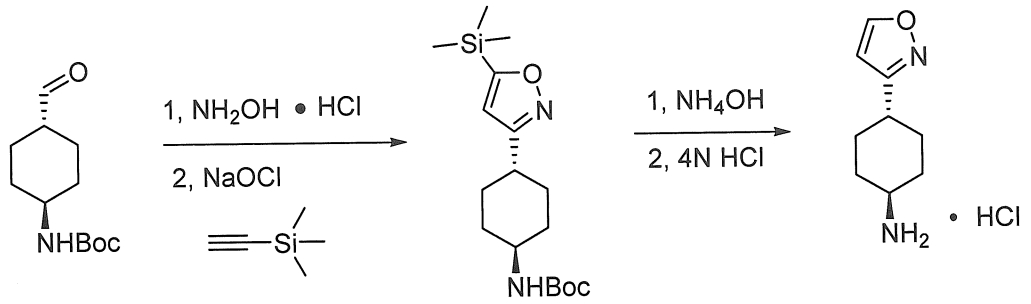
ES/MS: 326,3 ($M+H^+$).

Etyl 6-clo-4-((6-oxo-5-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-2-yl)amino)nicotinat (**I-44**):

Dung dịch chứa etyl 4-((3-(azidometyl)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-6-clonicotinat (0,6 g, 1,84 mmol), triphenylphosphin (0,73 g, 2,8 mmol) và amoni hydroxit (1 mL, 7 mol) trong THF (5 mL)/ MeOH (5 mL)/ H_2O (1 mL), được khuấy qua đêm. Các chất rắn được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong 10 mL DCM và hỗn hợp này được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (272 mg, 2 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng 20 mL HCl 0,5N 2 lần. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cột nhanh (50% EtOAc/hexan).

ES/MS: 326,2 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-45:



Tert-butyl ((1r,4r)-4-(5-(trimetylsilyl)isoxazol-3-yl)xyclohexyl)carbamat:

Dung dịch chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-formylxyclohexyl)carbamat (0,5 g, 2,2 mmol) trong metanol (10 mL) và nước (9 mL) được bổ sung NH_2OH-HCl (0,2 g, 2,9 mmol). Sau đó, 2,9 mL natri hydroxit 1N được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (30 mL) được bổ sung, kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này và trimetylsilylaxetylen (0,62 mL, 4,4 mmol) trong THF, được bổ sung 2,1 mL dung dịch natri hypoclorit 13%. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc, và được tinh chế bằng cột nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan).

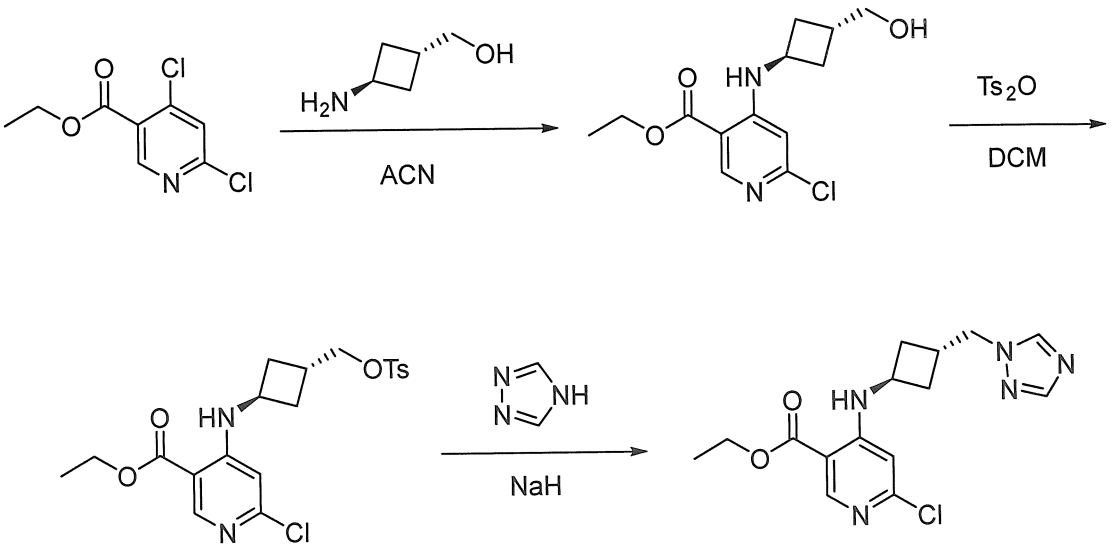
ES/MS: 338,9 ($M+H^+$).

(1r,4r)-4-(isoxazol-3-yl)xyclohexan-1-amin hydroclorua (I-45):

Dung dịch chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-(5-(trimetylsilyl)isoxazol-3-yl)xyclohexyl)carbamat (0,45 g, 1 mmol) trong 4 mL EtOH và 1,5 mL NH_4OH 28%, được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch này được loại bỏ dung môi và được tinh

chế bằng cột nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan). Sản phẩm được thu gom và được hòa tan trong 5 mL HCl 4M trong dioxan. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được loại bỏ dung môi và được làm khô trong chân không. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian I-46:



Etyl 6-clo-4-(((1r,3r)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinat:

Dung dịch chứa etyl 4,6-diclonicotinat (0,45 g, 2 mmol) và ((1r,3r)-3-aminoxyclobutyl)metanol (0,56 g, 4 mmol) và N-etyldiisopropylamin (1,4 mL, 8 mmol) trong 5 mL MeCN được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 285,3 ($M+H^+$).

Etyl 6-clo-4-(((1r,3r)-3-((tosyloxy)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinat:

Bình chứa etyl 6-clo-4-(((1r,3r)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinat (0,58 g, 2 mmol) và N-etyldiisopropylamin (0,89 mL, 5 mmol) trong DCM (5 mL), được bổ sung p-toluensulfonic anhydrit (1,33 g, 4 mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Dung môi được loại bỏ, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để tạo ra sản phẩm.

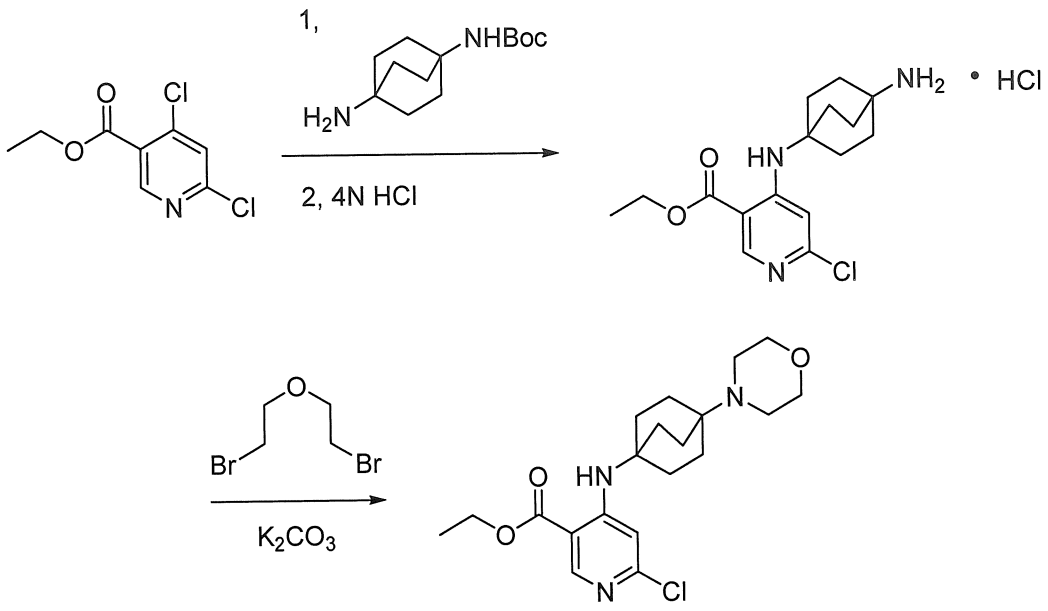
ES/MS: 439,5 ($M+H^+$).

Etyl 4-(((1r,3r)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)amino)-6-clonicotinat (**I-46**):

Huyền phù chứa 1,2,4-triazol (28 mg, 0,4 mmol) và 60% natri hydrua (14,6 mg, 0,36 mmol) trong 1 mL NMP, được bổ sung etyl 6-clo-4-(((1r,3r)-3-((tosyloxy)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinat (100 mg, 0,23 mmol) sau 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 336,2 ($M+H^+$).

Điều chế chất trung gian I-47:



Etyl 4-((4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-clonicotinat hydroclorua:

Bình chứa etyl 4,6-diclonicotinat (1 g, 5 mmol) và tert-butyl (4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (2,18 g, 9 mmol) và N-etyldiisopropylamin (1,58 mL, 9 mmol) trong 3 mL NMP. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ và được tinh chế bằng cột nhanh (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan). Sản phẩm được thu gom và được hòa tan trong 20 mL HCl 4M trong dioxan. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 324,3 ($M+H^+$).

Etyl 6-clo-4-((4-morpholinobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinat (**I-47**):

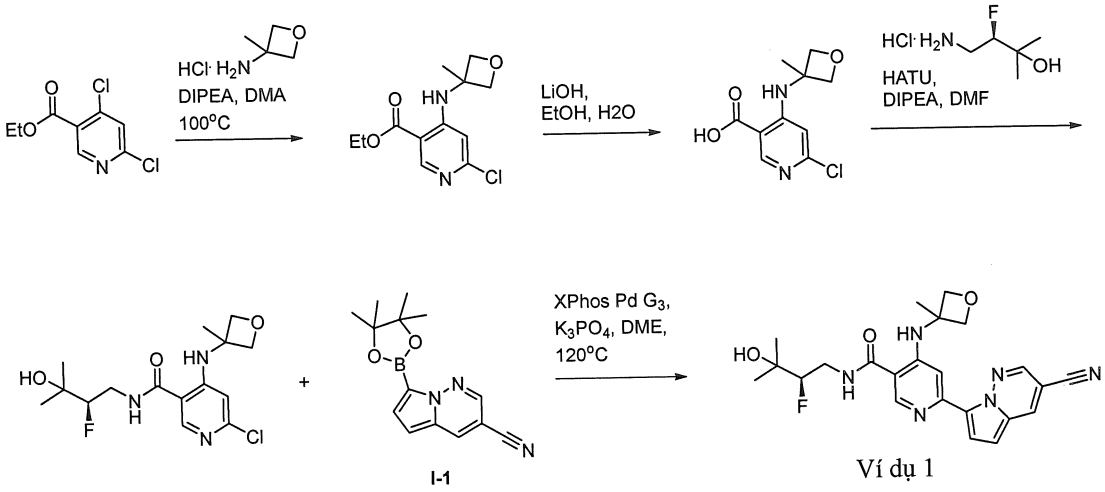
Dung dịch chứa etyl 4-((4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-clonicotinat hydroclorua (150 mg, 0,45 mmol) và N-etyldiisopropylamin (0,32 mL, 1,85 mmol) trong ACN, được bổ sung 2-bromoetyl ete (215 mg, 0,93 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong ống bịt kít trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 394,7 ($M+H^+$).

Ví dụ về hợp chất và quy trình điều chế

Quy trình 1: Ví dụ 1:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit



Etyl 6-clo-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinat: Hỗn hợp chứa etyl 4,6-diclonicotinat (150 mg, 0,68 mmol), 3-metyloxetan-3-amin hydroclorua (101 mg, 0,818 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,3 ml, 1,7 mmol) trong dimetylaxetamit (4 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước và EtOAc được bổ sung. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat. Lọc và làm bay hơi các dung môi tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan).

ES/MS: 271,4 ($M+H^+$).

Axit 6-clo-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinic: etyl 6-clo-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinat (113 mg, 0,42 mmol) được hòa tan trong 2 mL etanol. Nước (1 mL) được bổ sung, sau đó là lithi hydroxit (30 mg, 1,25 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, etanol được loại bỏ trong áp suất giảm và 2N HCl được bổ sung. Sản phẩm được chiết vào etyl axetat. Sau khi loại bỏ dung môi trong áp suất giảm, sản phẩm thô được thu và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 243,1 ($M+H^+$).

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit: Hỗn hợp chứa axit 6-clo-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinic(40 mg, 0,17 mmol), (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua (31 mg, 0,20 mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat (75,21 mg, 0,20 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,09 ml, 0,49 mmol) trong 0,6 mL DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung, và sản phẩm được chiết vào etyl axetat. Dung dịch etyl axetat được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan).

ES/MS: 346,2 ($M+H^+$).

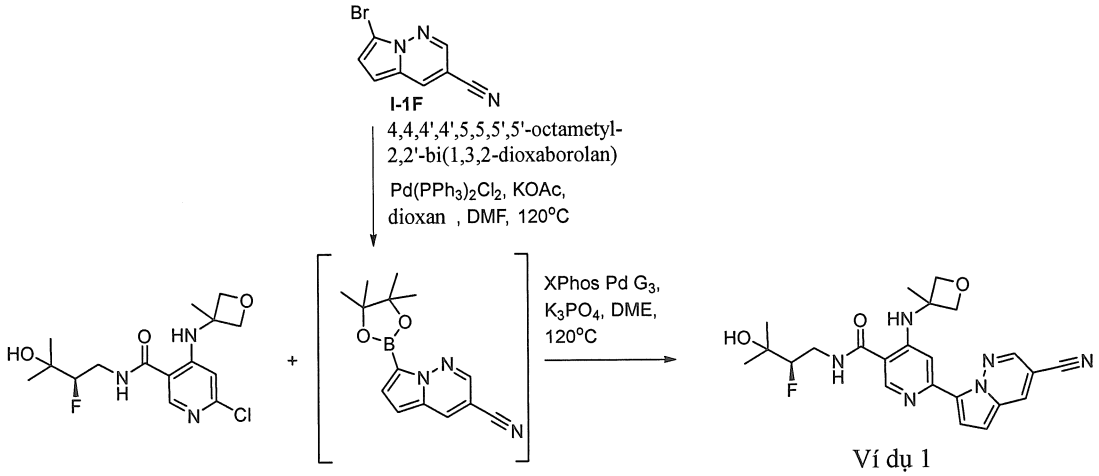
(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit (Ví dụ 1):

Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit (15 mg, 0,043 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (18 mg, 0,067 mmol), XPhos Pd G3 (4 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,07 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, sau đó được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 453,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 9,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,27 (d, J = 2,0 Hz, 6H).

Theo cách khác, sự boryl hóa và sự ghép cặp chéo suzuki có thể được thực hiện nối tiếp:



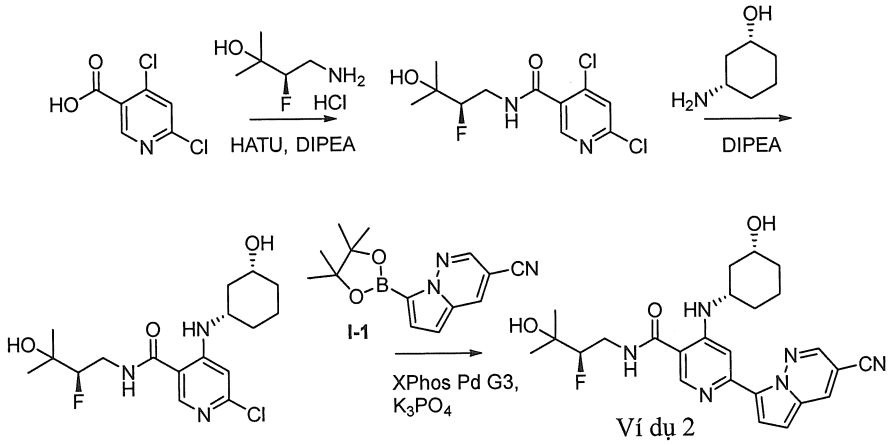
Ví dụ 1

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit (Ví dụ 1):

Hỗn hợp chứa 7-bromopyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**) (32 mg, 0,144 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (59 mg, 0,23 mmol), kali axetat (43 mg, 0,44 mmol), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (5 mg, 0,01 mmol), dioxan (0,32 ml) và DMF (0,16 ml) được khử khí bằng agon trong 3 phút. Lọ này được đóng kín và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Lọ này được mở nắp, và (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit (28 mg, 0,14 mmol), XPhos Pd G3 (11 mg, 0,013 mmol), 2M kali phosphat ba lần (0,13 ml) và 0,8 mL DME được bổ sung. Hỗn hợp này được khử khí bằng agon trong 3 phút, sau đó được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

Quy trình 2: Ví dụ 2:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit



(R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Axit 4,6-diclonicotinic (3,0 g, 16 mmol) và muối HCl của (R)-4-amino-3-fluor-2-metylbutan-2-ol (2,7 g, 17 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được bổ sung HATU (7,13 g, 18,8 mmol) dưới dạng phần duy nhất sau đó là DIPEA (2,7 mL, 16 mmol) dưới dạng phần duy nhất và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần cặn thu được được chia tách giữa EtOAc và nước. Các lớp được tách riêng, lớp nước được chiết 2 lần nữa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau đó được kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc với phần cặn thô thu được sau đó được lọc bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 295,2 ($M+H^+$).

6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit: (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (0,53 g, 1,8 mmol) và (1R,3S)-3-aminoxyclohexan-1-ol được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DMA (5 mL) và DIPEA (0,80 mL, 4,5 mmol). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 160°C trong lò phản ứng vi sóng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót vào nước và được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau đó được kết hợp, được làm khô, được lọc và được cô đặc với phần cặn thô thu được sau đó được lọc bằng sắc ký silica gel (dung môi

rửa giải: EtOAc/hexan/MeOH) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Lưu ý: Trong một số trường hợp, việc làm nóng đến 160°C trong lò phản ứng vi sóng trong 3 giờ là cần thiết.

ES/MS: 374,3 ($M+H^+$).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit (Ví dụ 2): 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino) nicotinamit (0,018 g, 0,048 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,023 g, 0,087 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (0,8 mL), XPhos Pd G3 (4,1 mg, 0,005 mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,19 mL, 0,096 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được bịt kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng dưới dạng muối TFA.

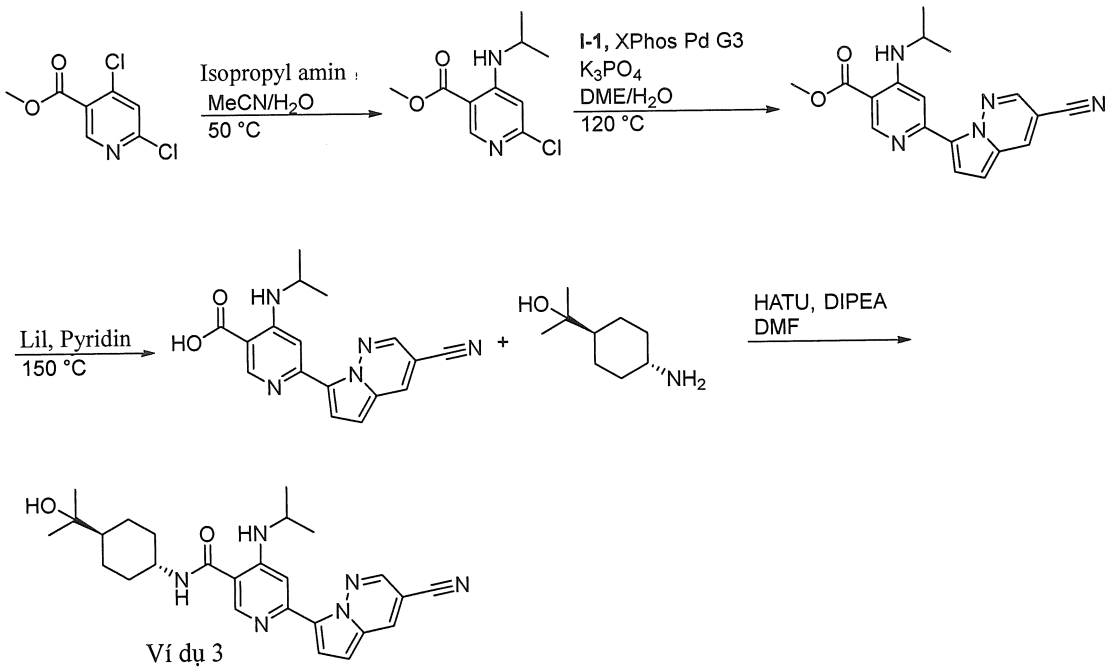
ES/MS: 481,4 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,28 (m, 1H), 4,14 - 3,75 (m, 3H), 3,48 (td, J = 15,6, 15,2, 9,4 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 37,3 Hz, 3H), 1,70 - 1,34 (m, 4H), 1,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 6H).

Theo cách khác, bước cuối cùng có thể được thực hiện ở dạng boryl hóa nối tiếp 7-bromopyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**) sau đó là sự ghép cặp suzuki kết thúc như được mô tả trên đây trong Quy trình 1.

Quy trình 3: Ví dụ 3:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 3

Metyl 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinat: Metyl 4,6-diclonicotinat (2,0 g, 9,7 mmol) trong MeCN (40,0 mL) và nước (1,12 mL) được bổ sung isopropyl amin (4,17 mL, 48,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C trong 18 giờ, sau đó được làm nguội và được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, được cô đặc trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 229,3 [$M+H^+$].

Metyl 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinat: Lọ vi sóng được nạp bằng metyl 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinat (300,0 mg, 1,3 mmol), **I-1** (459,0 mmol, 1,7 mmol), XPhos Pd G3 (111,0 mg, 0,13 mmol), và K_3PO_4 (557,0 mg, 2,6 mmol) và được cho vào agon. Lọ này được bổ sung DME (6,0 mL) và nước (5,2 mL), và huyền phù được khử khí bằng cách sục khí agon trong 60 giây. Lọ này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 10 phút. Sau khi được làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, và phần cặn thu được được cho vào EtOAc và được lọc qua đệm xelit. Dung dịch này được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, được cô đặc trong chân không, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 336,2 [M+H$^+$].

Axit 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinic: Lọ vi sóng được nạp metyl 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinat (100,0 mg, 0,30 mmol) và lithi iodua (399,1 mg, 3,0 mmol), sau đó pyridin (3,0 mL) được bổ sung. Lọ này được bịt kín và được gia nhiệt đến 150°C trong lò phản ứng vi sóng trong 60 phút. Sau khi được làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào nước và được axit hóa đến pH ~4 bằng cách bổ sung chậm 2N HCl. Chất rắn thu được được phân tách bằng cách lọc và được rửa bằng nước và lượng rất nhỏ EtOAc. Chất rắn này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 322,2 [M+H$^+$].

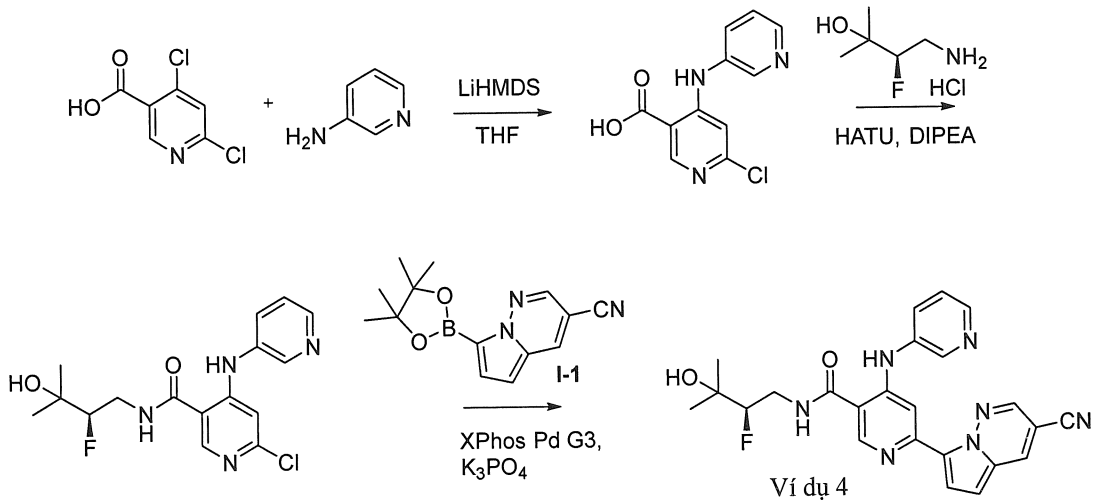
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 3): Bình đáy tròn được nạp axit 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinic (15,0 mg, 0,047 mmol), trans-2-(4-amino-xyclohexyl)-propan-2-ol (7,7 mg, 0,049 mmol), và HATU (18,6 mg, 0,049 mmol). Các chất rắn được hòa tan trong DMF (1,0 mL), sau đó DIPEA (17,5 µL, 0,098 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Phản ứng được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 461,4 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (h, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 2,08 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 3H), 1,19 (s, 6H).

Quy trình 4: Ví dụ 4:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit



Ví dụ 4

Axit 6-clo-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinic: 3-aminopyridin (0,41 g, 4,4 mmol) được hòa tan trong THF (7 mL) và được giảm nhiệt độ xuống -78°C. LiHMDS (1,0M trong THF, 6,3 mL, 6,3 mmol) được bổ sung từng giọt và dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -78°C. Axit 4,6-diclonicotinic (0,40 g, 2,1 mmol) tạo huyền phù trong THF (3 mL) sau đó được bổ sung từng giọt và hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 5 phút. Sau đó bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước HCl 1,0M và các dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng bay hơi quay. Phần cặn chứa nước còn lại thu được được pha loãng bằng nước và pH được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng cách sử dụng dung dịch nước HCl 1,0M và dung dịch nước NaOH 1,0M tại thời điểm này chất rắn được lọc, được rửa bằng MeOH và được làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 250,0 [$M+H^+$].

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit: Axit 6-clo-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinic (0,050 g, 0,20 mmol) và muối HCl của (R)-4-amino-3-fluor-2-metylbutan-2-ol (0,063 g, 0,40 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được bổ sung HATU (0,16 g, 0,42 mmol) dưới dạng phần duy nhất sau đó là DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) dưới dạng phần duy nhất và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chia tách giữa EtOAc và nước. Các lớp được tách riêng, lớp nước được chiết 2 lần nữa

bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau đó được kết hợp, được làm khô, được lọc và được cô đặc với phần cặn thô thu được sau đó được lọc bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan/MeOH) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 353,1 [M+H^+].

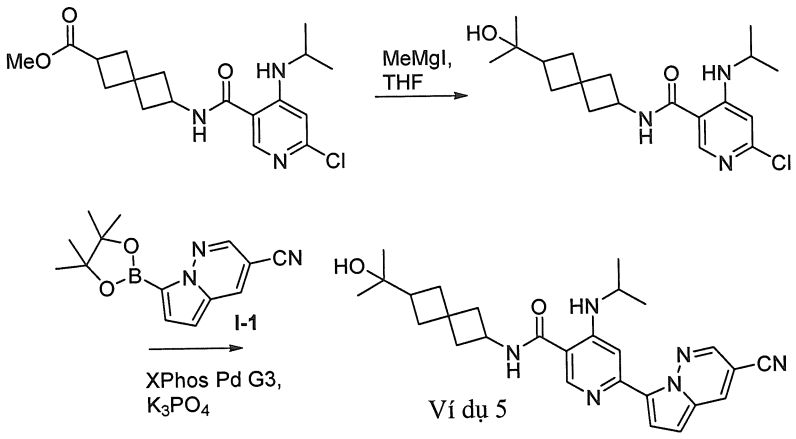
(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit (Ví dụ 4): (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit (25 mg, 0,071 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (34 mg, 0,13 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (0,8 mL), XPhos Pd G3 (6,0 mg, 0,007 mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,28 mL, 0,14 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được bịt kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

ES/MS: 460,2 [M+H^+].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,2, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 5: Ví dụ 5:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



6-clo-N-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit: Metyl 6-(6-clo-4-(isopropylamino)nicotinamido) spiro[3.3]heptan-2-carboxylat (thu được như trình bày sơ lược trong các bước 1 và 2 của Quy trình 2) (50 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL) và được giảm nhiệt độ xuống 0°C bằng cách sử dụng bể nước đá/nước. MeMgI (3,0M trong ete, 0,14 mL, 0,41 mmol) sau đó được bổ sung từng giọt và hỗn hợp thu được được khuấy trong 15 phút ở 0°C. Sau đó bổ sung thêm từng giọt MeMgI (3,0M trong ete, 0,27 mL, 0,42 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Tại thời điểm này phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước từng giọt nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 366,3 [$M+H^+$].

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 5): 6-clo-N-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (0,024 g, 0,066 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,032 mg, 0,12 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (0,8 mL), XPhos Pd G3 (5,6 mg, 0,007 mmol) và Na_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,26 mL, 0,13 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được bịt kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa

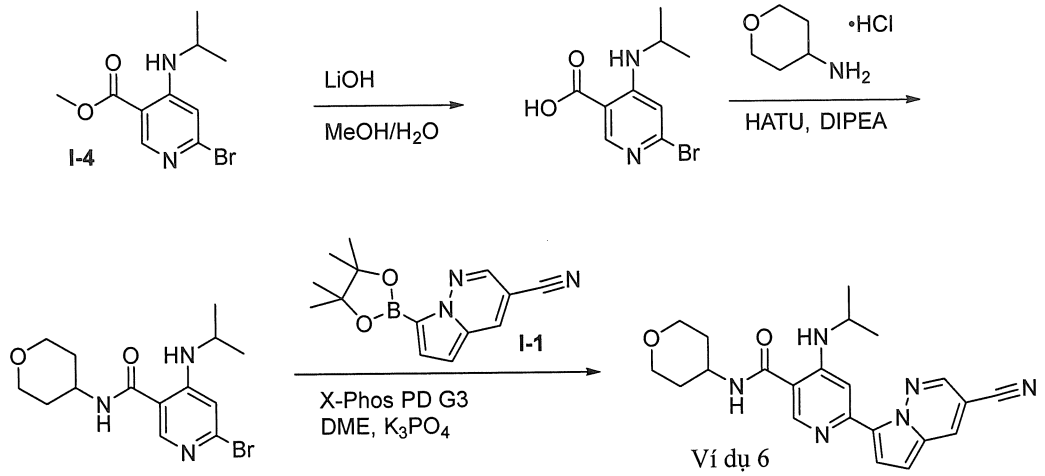
giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

ES/MS: 473,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 1,93 (m, 5H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,08 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Quy trình 6: Ví dụ 6:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit



Axit 6-bromo-4-(isopropylamino)nicotinic: Dung dịch chứa metyl 6-bromo-4-(isopropylamino)nicotinat (1,25 g, 4,58 mmol) trong metanol (16 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit (2,5M, 3,7 mL, 9,25 mmol). Dung dịch này được gia nhiệt đến 45°C trong 2,5 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước axit clohydric (1M, 9,1 mL) được bổ sung các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Thể nhão thu được được lọc và được rửa bằng H_2O để tạo ra axit 6-bromo-4-(isopropylamino)nicotinic.

ES/MS: 259,419 (M+H$^+$).

6-bromo-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit: Dung dịch chứa axit 6-bromo-4-(isopropylamino)nicotinic (50 mg, 0,19 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được bổ sung HATU (95 mg, 0,25 mmol), tetrahydropyran-4-

amin hydroclorua (32 mg, 0,23 mmol), và DIPEA (0,10 mL, 0,57 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được pha loãng bằng CH_2Cl_2. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (2 lần), sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô đặc để tạo ra 6-bromo-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit.

ES/MS: 344,139 ($M+H^+$).

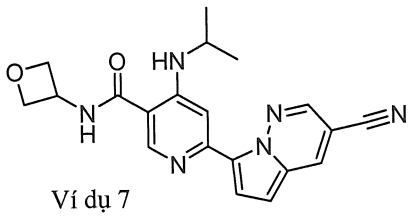
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit: Dung dịch chứa 6-bromo-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit (66 mg, 0,19 mmol) trong DME (2,5 mL) được bổ sung 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (73 mg, 0,27 mmol), XPhos Pd G3 (15 mg, 0,018 mmol), và kali photphat ba lần (2M, 0,25 mL, 0,50 mmol). Dung dịch thu được được khử khí bằng agon và được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung SiliaMetS® Thiol (50 mg) và thể nhão thu được được lọc và được rửa bằng DMF. Dung dịch thô được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit dưới dạng muối TFA.

ES/MS: 405,379 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,12 (ddt, J = 15,2, 11,0, 5,3 Hz, 2H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,53 (td, J = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,67 (qd, J = 11,9, 4,4 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Quy trình 7: Ví dụ 7:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(oxetan-3-yl)nicotinamit



Ví dụ 7

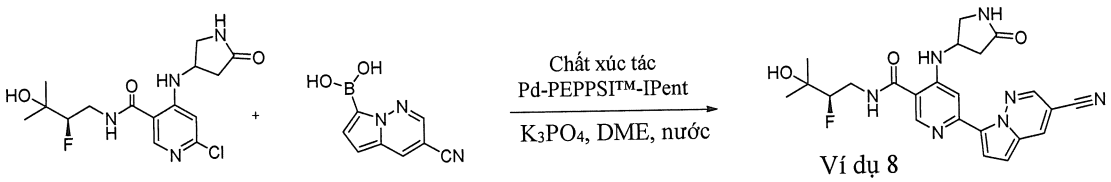
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(oxetan-3-yl)nicotinamit. Bắt đầu từ axit bromo-4-(isopropylamino)nicotinic (**I-4**) (30 mg, 0,12 mmol), 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(oxetan-3-yl)nicotinamit được điều chế theo các quy trình của Ví dụ 6, nhưng có sự thay thế oxetan-3-amin (14 mg, 0,19 mmol) cho tetrahydropyran-4-amin hydroclorua. Muối TFA thu được được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan/MeOH) để tạo ra sản phẩm dưới dạng bazơ tự do.

ES/MS: 377,235 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,09 (dt, J = 7,7, 6,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Quy trình 8: Ví dụ 8:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)nicotinamit



Ví dụ 8

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)nicotinamit (Ví dụ 8): 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế (1R,3S)-3-

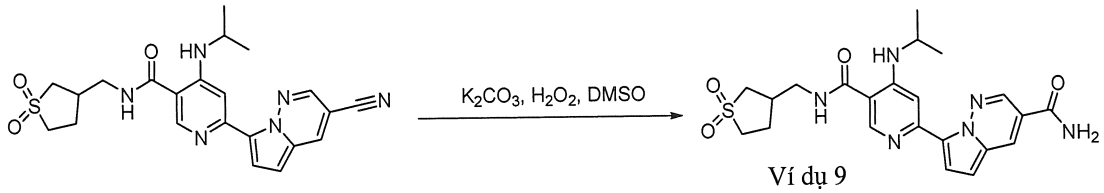
aminoxyclohexan-1-ol bằng 4-aminopyrolidin-2-on) (30 mg, 0,084 mmol), axit (3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)boronic (19 mg, 0,1 mmol) và chất xúc tác Pd-PEPPSI™-IPent (6,6 mg, 0,008 mmol) được nạp vào ống vi sóng. Dimetoxyetan (1 mL) và dung dịch nước kali phosphat ba lần (1M, 0,25 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 20 phút và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA.

ES/MS: 466,28 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,72 (m, 2H), 3,61 - 3,40 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 17,1, 8,0 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 17,1, 4,7 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 9: Ví dụ 9:

7-(5-(((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit



Ví dụ 9

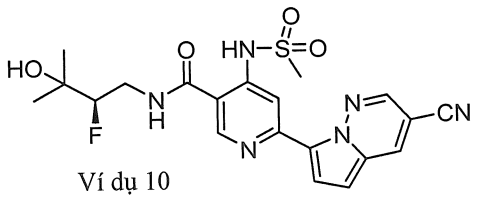
7-(5-(((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 9): Hỗn hợp chứa 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (thu được theo phương pháp mô tả trong Quy trình 1) (5 mg, 0,011 mmol) và kali carbonat (15 mg, 0,11 mmol) trong DMSO (0,5 mL) được bổ sung 8 giọt dung dịch hydro peroxit 30%. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 10 phút, hỗn hợp được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA.

ES/MS: 471,21 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (qd, J = 13,7, 6,4 Hz, 2H), 3,26 – 3,02 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 2H), 2,50 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 1,81 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Quy trình 10: Ví dụ 10:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylsulfonamido)nicotinamit



Ví dụ 10

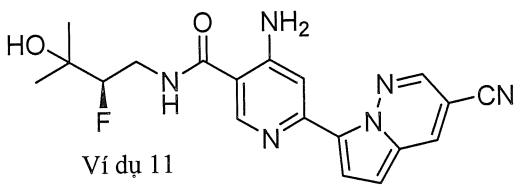
(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylsulfonamido)nicotinamit (Ví dụ 10): (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylsulfonamido)nicotinamit (Ví dụ 10) được điều chế như được mô tả trong Quy trình 1 nhưng có sự thay thế axit 6-clo-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinic bằng axit 6-clo-4-(metylsulfonamido)nicotinic (**I-6**).

Ví dụ 10: ES/MS: 461,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,25 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 35,5, 14,9 Hz, 1H), 3,50 (td, J = 14,8, 9,4 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,27 (s, 7H).

Quy trình 11: Ví dụ 11:

(R)-4-amino-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 11

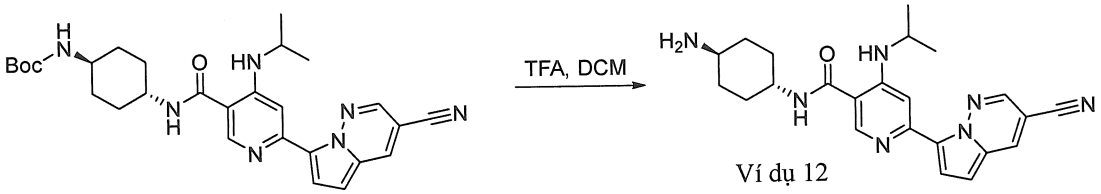
(R)-4-amino-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 11): (R)-4-amino-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 11) được điều chế như được mô tả trong Quy trình 1 nhưng có sự thay thế etyl 6-clo-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinat bằng 4-amino-6-clonicotinat.

Ví dụ 11: ES/MS: 383,2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 12: Ví dụ 12:

N-((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 12

N-((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 12): *Tert*-butyl ((1r,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamido)xyclohexyl) carbamat (thu được như được mô tả trong Quy trình 3 nhưng có sự thay thế trans-2-(4-amino-xyclohexyl)-propan-2-ol bằng trans-N-Boc-1,4-xyclohexandiamin) (57,5 mg, 0,11 mmol) được cho vào DCM (1,0 mL), và sau đó axit trifloaxetic (1,0 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào DMF và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

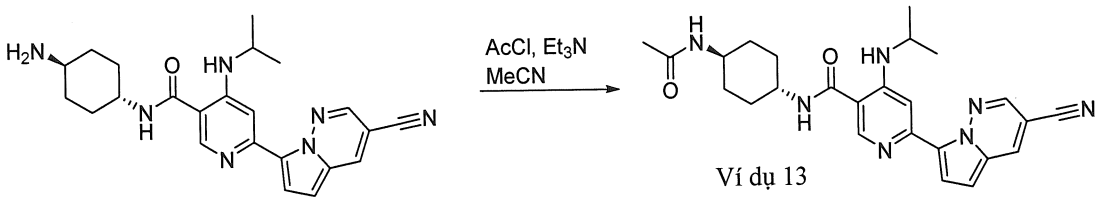
ES/MS: 418,3 $[M+H^+]$.

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz,

1H), 4,15 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,15 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Quy trình 13: Ví dụ 13

N-((1r,4r)-4-axetamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 13

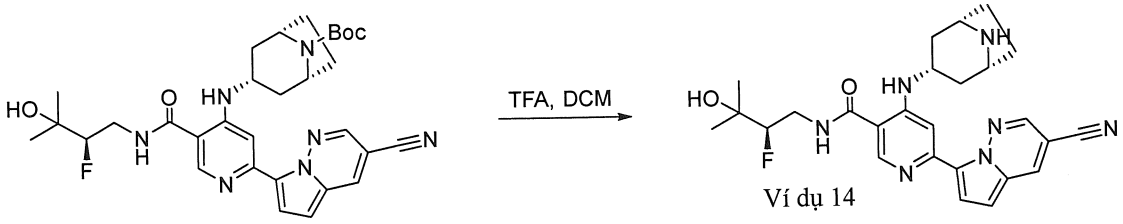
N-((1r,4r)-4-axetamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit: N-((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 12) (15,0 mg, 0,04 mmol) được cho vào MeCN (1,0 mL). Trietylamin (0,015 mL, 0,11 mmol) được bổ sung sau đó bổ sung nhanh từng giọt axetyl clorua (3 µL, 0,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào DMF và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 460,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (hept, J = 6,9, 6,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 8H).

Quy trình 14: Ví dụ 14:

4-(((1R,3r,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 14

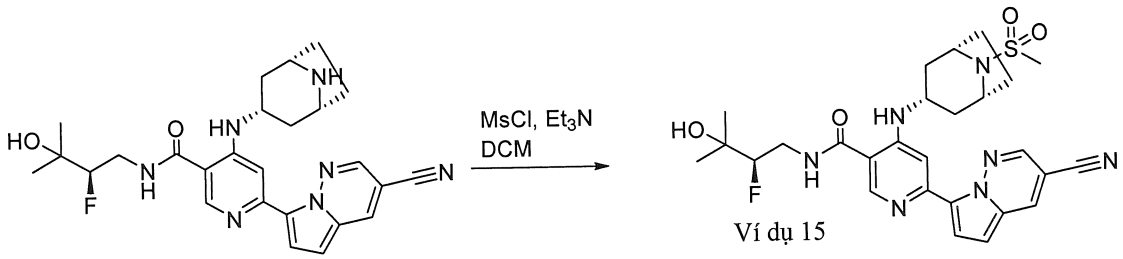
4-(((1R,3r,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: (1R,3r,5S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế (1R,3S)-3-aminoxyclohexan-1-ol bằng N-Boc-endo-3-aminotropan) (70,0 mg, 0,12 mmol) được cho vào DCM (1,0 mL), và sau đó axit trifloaxetic (1,0 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào DMF và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 492,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 15: Ví dụ 15:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3r,5S)-8-(metylsulfonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)nicotinamit



Ví dụ 15

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3r,5S)-8-(metylsulfonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)nicotinamit: 4-(((1R,3r,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 14) (7,0 mg,

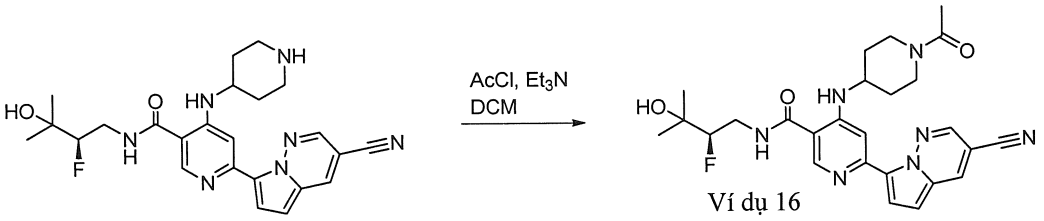
0,014 mmol) được cho vào DCM (0,5 mL). Trietylamin (9,9 µL, 0,071 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung nhanh từng giọt mesyl clorua (1,1 µL, 0,014 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào DMF và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 570,2 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 3H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,48 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 16: Ví dụ 16:

(R)-4-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 16

(R)-4-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(piperidin-4-ylamino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 14 nhưng có sự thay thế (1R,3r,5S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat bằng tert-butyl (R)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat) (10,0 mg, 0,02 mmol) được cho vào DCM (1,0 mL). Trietylamin (0,015 mL, 0,11 mmol) được bổ sung sau đó bổ sung nhanh từng giọt axetyl clorua (1,5 µL, 0,02 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho vào DMF và được tinh chế bằng sắc ký lỏng

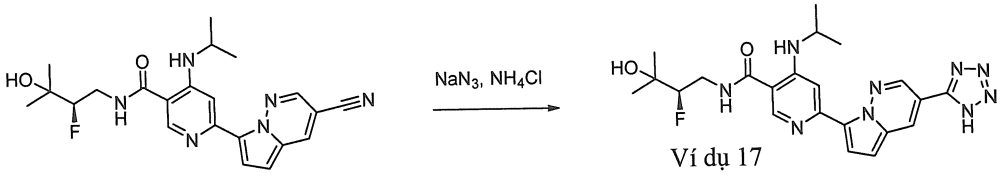
áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 508,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 34,6, 14,4 Hz, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,16 (s, 4H), 1,80 - 1,53 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 17: Ví dụ 17

(R)-6-(3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 17

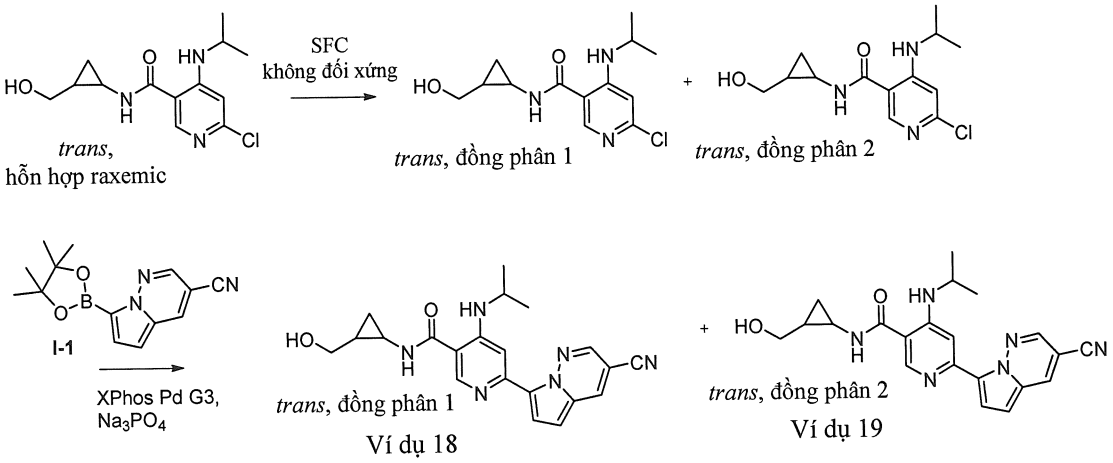
(R)-6-(3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 17): Dung dịch chứa (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (28 mg, 0,065 mmol) trong 0,13 mL DMF được bổ sung amoni clorua (4 mg, 0,08 mmol) và sau đó là natri azit (5 mg, 0,08 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và metanol và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS 468,30 (M+H$^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9,13 (s, 1H), 8,81 – 8,75 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 18: Ví dụ 18 (đồng phân 1) và Ví dụ 19 (đồng phân 2):

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Đồng phân 1 (Ví dụ 18) và đồng phân 2 (Ví dụ 19) của 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit: *trans,* raxemic 6-clo-N-(2-(hydroxymetyl) xyclopropyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 1 nhưng có sự thay thế *trans*, raxemic (2-aminoxyclopropyl)metanol cho (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol) được tách thành hai đồng phân đối quang phân biệt (*trans*, đồng phân 1 và *trans*, đồng phân 2). Từng đồng phân tạo thành một cách riêng rẽ các hợp chất cuối cùng (Ví dụ 18 và Ví dụ 19) như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế 6-clo-N-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

Ví dụ 18: ES/MS: 391,1 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 0,94 – 0,79 (m, 2H).

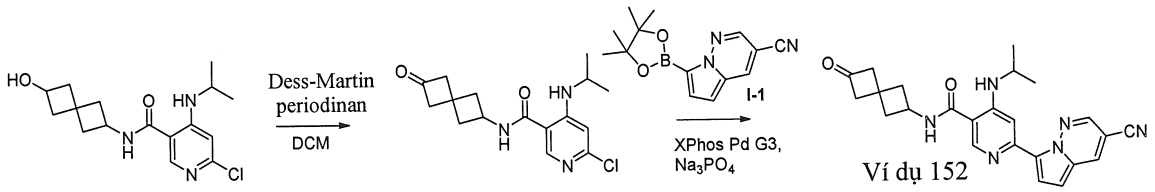
Ví dụ 19: ES/MS: 391,2 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz,

1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,77 (dt, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 2H).

Quy trình 19: Ví dụ 152:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)nicotinamit



6-clo-4-(isopropylamino)-N-(6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)nicotinamit: 6-clo-N-(6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (0,25 g, 0,77 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) sau đó Dess-Martin periodinan (0,39 g, 0,93 mmol) được bổ sung dưới dạng phần duy nhất và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) và được chiết 2 lần bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 322,4 [$M+H^+$].

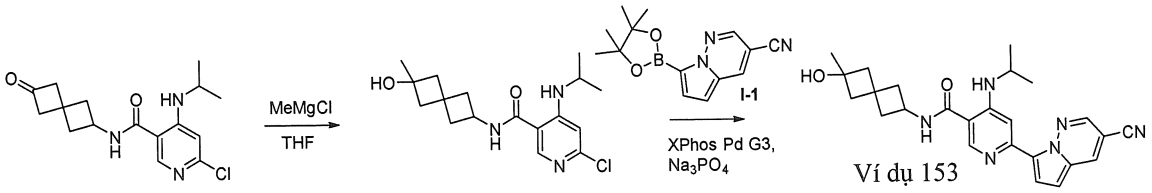
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)nicotinamit (Ví dụ 152): 6-clo-4-(isopropylamino)-N-(6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)nicotinamit (0,020 g, 0,062 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,021 g, 0,081 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (0,8 mL), XPhos Pd G3 (5,3 mg, 0,006 mmol) và Na_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,25 mL, 0,12 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được bịt kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

ES/MS: 429,3 [$M+H^+$]

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,66 (ddd, J = 9,3, 7,7, 2,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Quy trình 20: Ví dụ 153:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



6-clo-N-(6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit: 6-clo-4-(isopropylamino)-N-(6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)nicotinamit (0,10 g, 0,31 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và được giảm nhiệt độ xuống 0°C bằng cách sử dụng bể nước đá/nước. MeMgCl (3,0M trong THF, 0,36 mL, 1,1 mmol) sau đó được bổ sung từng giọt ở 0°C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được dừng cẩn thận bằng nước (1 mL) được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (10 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 338,5 [$M+H^+$]

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 153): 6-clo-N-(6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (0,020 g, 0,059 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,021 g, 0, 77 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (0,8 mL), XPhos Pd G3 (5,0 mg, 0,006 mmol) và Na_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,24 mL, 0,12 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được đóng kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10

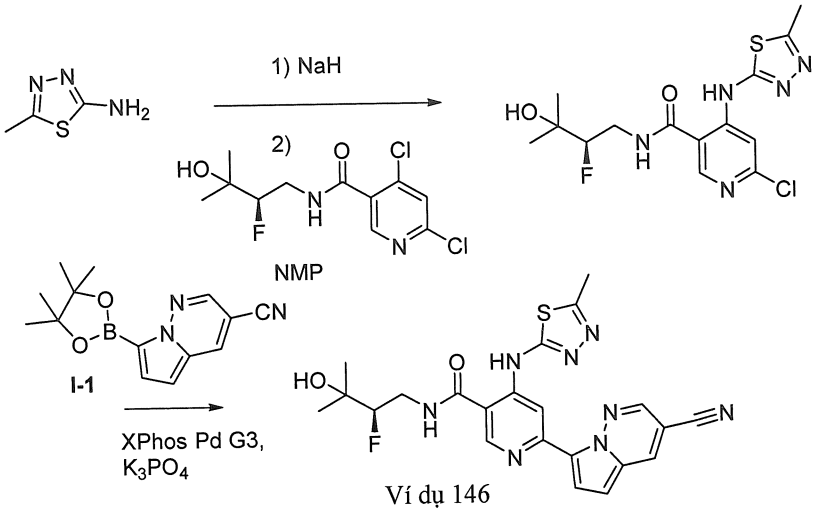
phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

ES/MS: 445,3 [M+H$^+$]

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 2,52 (ddd, J = 11,8, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,31 - 1,97 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,31 (s, 3H).

Quy trình 21: Ví dụ 146:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)nicotinamit



Ví dụ 146

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)nicotinamit: Dung dịch được khuấy chứa 2-amino-5-metyl-1,3,4-thiadiazol (0,03 g, 0,27 mmol) trong 1-metylpyrolidin-2-on (0,4 mL) được bổ sung natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,01 g, 0,27 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (0,05 g, 0,17 mmol) được pha loãng trong 1-metylpyrolidin-2-on (0,4 mL) và được bổ sung vào dung dịch amin được khử proton hóa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua nút silica gel (dung môi rửa giải: etyl axetat), được cô đặc, và được tinh chế thêm bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm kết hợp được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicarbonat (chứa nước), và được chiết bằng etyl

axetat (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 374,1 ($M+H^+$).

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)nicotinamit (Ví dụ 146): (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)nicotinamit (0,02 g, 0,06 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,02 g, 0,08 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (0,3 mL), XPhos Pd G3 (0,005 g, 0,006 mmol) và K_3PO_4 (2M trong nước, 0,058 mL, 0,116 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được bịt kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng dưới dạng muối TFA.

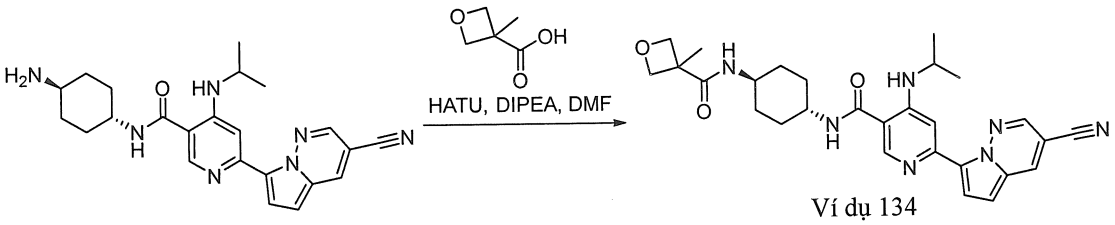
ES/MS: 481,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,06 (s, 1H), 9,42 (d, J = 22,2 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,12 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

Theo cách khác, bước cuối cùng có thể được thực hiện ở dạng boryl hóa nối tiếp 7-bromopyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1F**) sau đó là sự ghép cặp suzuki kết thúc như được mô tả trên đây trong Quy trình 1.

Quy trình 22: Ví dụ 134:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-((1r,4r)-4-(3-metyloxetan-3-carboxamido)xyclohexyl)nicotinamit



Ví dụ 134

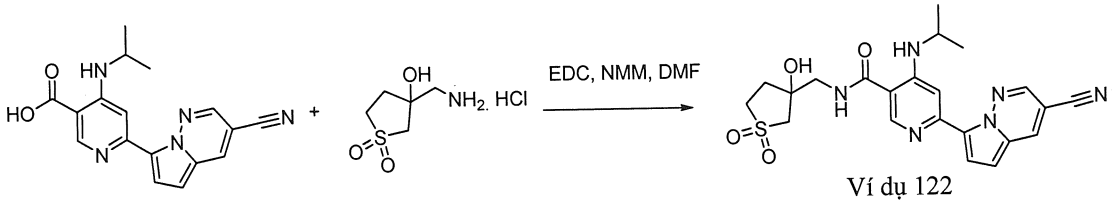
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-((1r,4r)-4-(3-metyloxetan-3-carboxamido)xyclohexyl)nicotinamit (Ví dụ 134): Axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (7,2 mg, 0,062 mmol) và HATU (24,9 mg, 0,065 mmol) được cho vào DMF (0,5 mL). DIPEA (16,7 µL, 0,093 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau 5 phút, dung dịch chứa N-((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 12) (13,0 mg, 0,031 mmol) trong DMF (0,5 mL) và DIPEA (22,2 µL, 0,13 mmol) được bổ sung nhanh từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được lọc và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 516,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 2H), 4,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,55 - 1,38 (m, 9H).

Quy trình 23: Ví dụ 122:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((3-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 122

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((3-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 122): Hỗn hợp chứa axit 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-

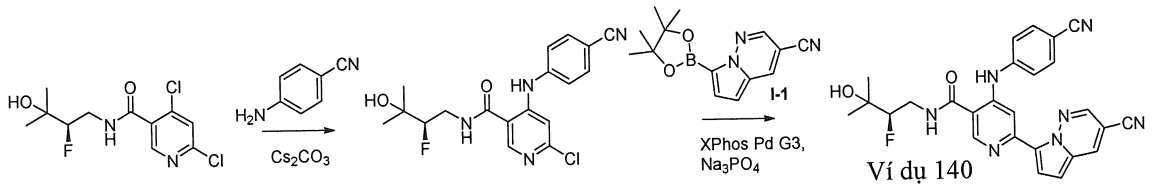
(isopropylamino)nicotinic (10,0 mg, 0,031 mmol) (thu được như được mô tả trong Quy trình 3), 3-(aminometyl)-3-hydroxytetrahydrothiophen 1,1-dioxit hydroclorua (6,0 mg, 0,04 mmol),1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (7,5 mg, 0,039 mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (0,4 mg, 0,003 mmol) được bổ sung DMF (0,5 mL), sau đó là N-metylmorpholin (8 µL, 0,072 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 469,13 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,50 - 3,09 (m, 4H), 2,46 - 2,19 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H)

Quy trình 24: Ví dụ 140:

(R)-4-((4-xyanophenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



(R)-6-clo-4-((4-xyanophenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (150 mg, 0,5 mmol), p-Aminobenzonitril (90 mg, 0,76 mmol) và xesi carbonat (331 mg, 1,0 mmol) được bổ sung 1,5 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chia tách giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau đó được lọc và được cô đặc. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

ES/MS: 377,16 [M+H$^+$].

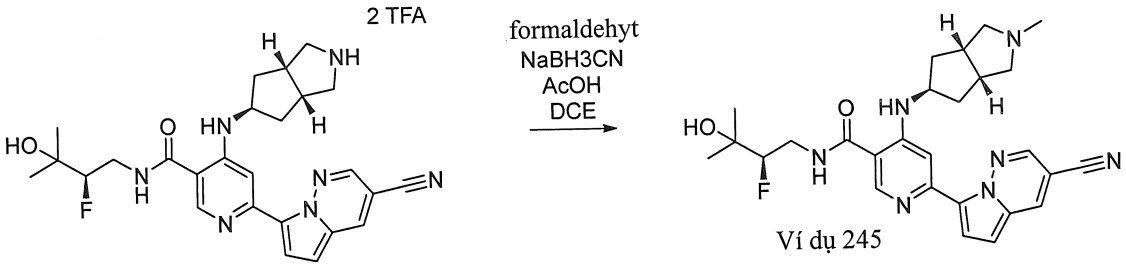
(R)-4-((4-xyanophenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 140): (R)-4-((4-xyanophenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit được tổng hợp theo cách giống như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế (R)-6-clo-4-((4-xyanophenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

ES/MS: 484,17 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,51 (dd, J = 21,6, 2,2 Hz, 2H), 7,96 - 7,68 (m, 3H), 7,61 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,1, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 35,8, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,65 - 3,41 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 25: Ví dụ 245:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-metyloctahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit:



Ví dụ 245

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-metyloctahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5s,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (30,5 mg, 0,042 mmol) được cho vào DCE (3,0 mL), và sau đó dung dịch formaldehyt (0,040 ml, 0,402 mmol) và axit axetic (5 giọt) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Natri xyanobohydrua (9,18 mg, 0,145 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Phần nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và

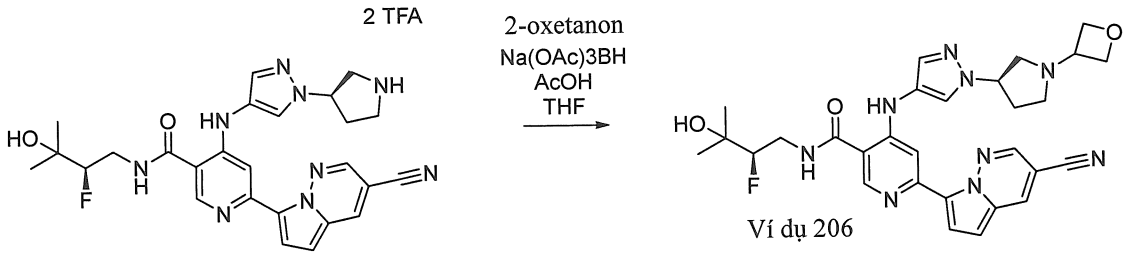
được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 506,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,3, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,83 (m, 2H), 3,64 – 3,44 (m, 3H), 3,16 – 3,07 (m, 0H), 2,97 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 2,25 (s, 2H), 2,02 (t, J = 18,2 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 26: Ví dụ 206:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit:



Ví dụ 206

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit:

Dung dịch chứa 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit (41,1 mg, 0,06 mmol) và oxetanon (0,02 ml, 0,341 mmol) trong DCM (2 mL) và THF (2 mL), được bổ sung AcOH (5 giọt). Sau 5 giờ, natri triaxetoxyborohydrua (22 mg, 0,104 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng NaOH 1N. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

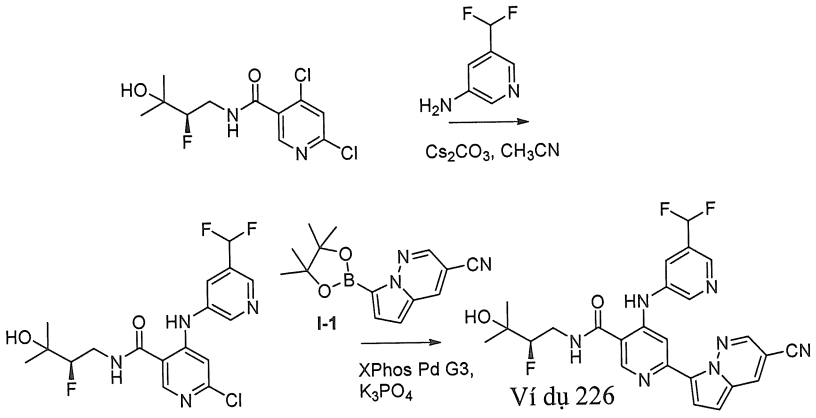
ES/MS: 574,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H),

7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,96 (td, J = 7,7, 3,2 Hz, 2H), 4,83 – 4,72 (m, 2H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 – 3,70 (m, 3H), 3,66 – 3,42 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 2,61 – 2,45 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 27: Ví dụ 226:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-(diflometyl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit:



Ví dụ 226

(R)-6-clo-4-((5-(diflometyl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit:

(R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (0,050 g, 0,169 mmol) và 5-(diflometyl)pyridin-3-amin (0,046 mg, 0,315 mmol) được bổ sung vào lọ sau đó là MeCN (1 mL) và Cs_2CO_3 (0,11 g, 0,339 mmol). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô đặc với phần cặn thô thu được sau đó được lọc bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan/MeOH) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 403,1 (M^+).

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-(diflometyl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit:

(R)-6-clo-4-((5-(diflometyl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (0,020 g, 0,05 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,027 g, 0,099 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (1,5 mL), XPhos Pd G3 (5,8 mg, 0,007

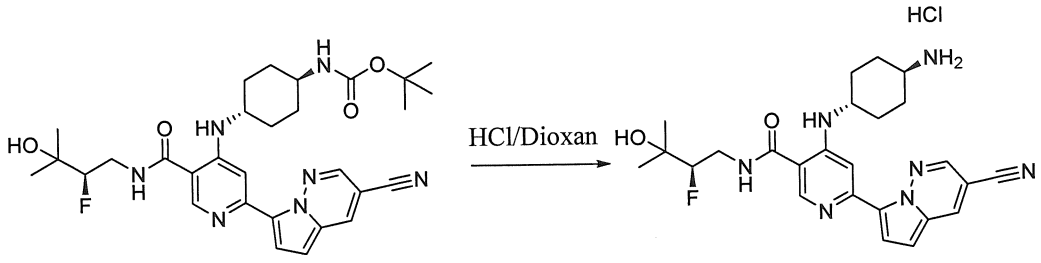
mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,25 mL, 0,125 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được đóng kín và được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng dưới dạng muối TFA.

ES/MS: 510,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,91 – 8,84 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 28: Ví dụ 316:

4-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua



Ví dụ 316

4-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua: Tert-butyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế (1R,3S)-3-aminoxyclohexan-1-ol bằng trans-N-Boc-1,4-xyclohexandiamin) (493,8 mg, 0,85 mmol) được bổ sung HCl (4M trong 1,4-dioxan, 3,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 15 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được nghiền nhỏ với dietylete trong 1 giờ, và chất rắn thu được được phân lập bằng cách lọc chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Nguyên

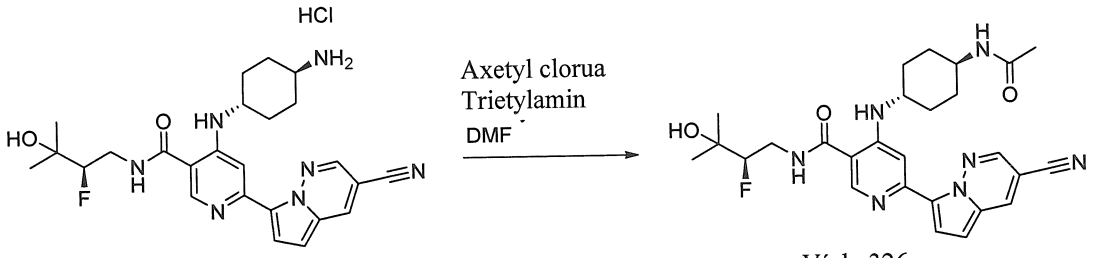
liệu cho các phản ứng tiếp theo được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Nguyên liệu cho thử nghiệm sinh học được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 480,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,23 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 1,79 - 1,54 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 29: Ví dụ 326:

4-(((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 326

4-(((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Dung dịch chứa chất thô 4-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (thu được như được mô tả trong Quy trình 28) (30,0 mg, 0,063 mmol) trong DMF (1,0 mL) được bổ sung trietylamin (52,3 µL, 0,38 mmol) sau đó là axetyl clorua (35,7 µL, 0,50 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

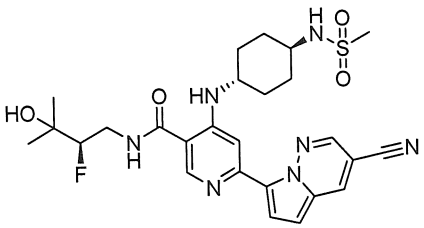
ES/MS: 522,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,99 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s,

1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 2,22 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 30: Ví dụ 315:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit



Ví dụ 315

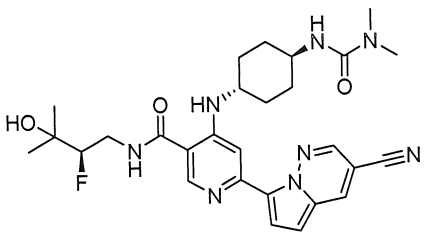
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit: 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit được điều chế như được mô tả trong Quy trình 29 nhưng có sự thay thế axetyl clorua bằng metansulfonyl clorua.

ES/MS: 558,2 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 49,0, 7,6 Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 3,58 - 3,41 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,30 - 2,09 (m, 4H), 1,68 - 1,48 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 31: Ví dụ 286:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-dimetylureido) xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 286

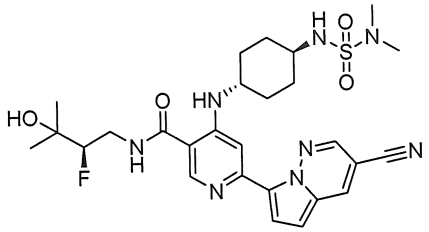
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-dimetylureido) xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-dimetylureido)xyclohexyl) amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit được điều chế như được mô tả trong Quy trình 29 nhưng có sự thay thế axetyl clorua bằng dimetylcarbamoyl clorua.

ES/MS: 551,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,86 (m, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 32: Ví dụ 285:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-dimetylsulfamoyl) amino)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Ví dụ 285

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-dimetylsulfamoyl)amino)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-dimetylsulfamoyl)amino)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit được điều chế như được mô tả trong Quy trình 29 nhưng có sự thay thế axetyl clorua bằng dimetylsulfamoyl clorua.

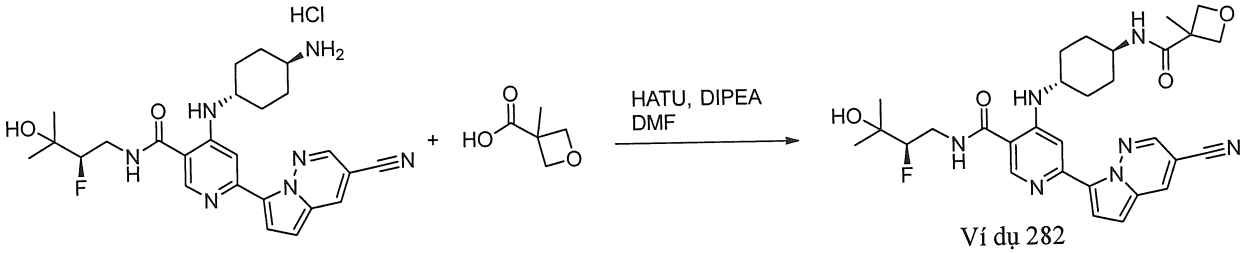
ES/MS: 587,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz,

1H), 4,53 - 4,27 (m, 1H), 4,03 - 3,71 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,28 - 2,07 (m, 4H), 1,67 - 1,49 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 33: Ví dụ 282:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(3-metyloxetan-3-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit



Ví dụ 282

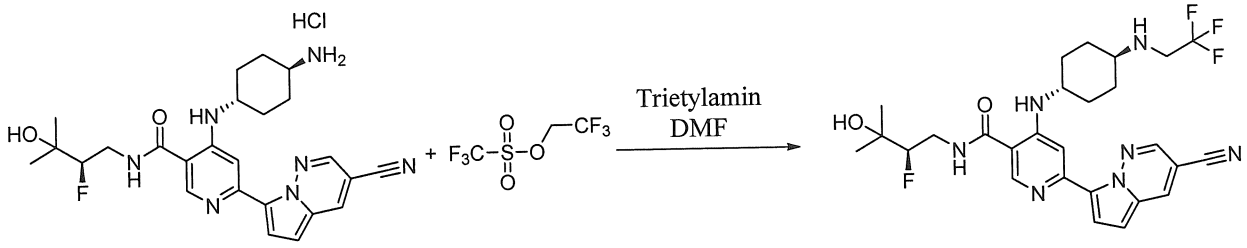
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(3-metyloxetan-3-carboxamido)xyclohexyl)amino) nicotinamit: Bình được nạp 4-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl) nicotinamit hydroclorua (được điều chế như được mô tả trong Quy trình 28) (8,0 mg, 0,017 mmol), axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (3,9 mg, 0,033 mmol), và HATU (13,3 mg, 0,035 mmol). Các chất rắn được hòa tan trong DMF (1,0 mL), và sau đó DIPEA (8,9 µL, 0,050 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 578,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,86 (m, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 3H), 4,03 - 3,73 (m, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 7H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 34: Ví dụ 289:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-((2,2,2-trifloetyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamit



Ví dụ 289

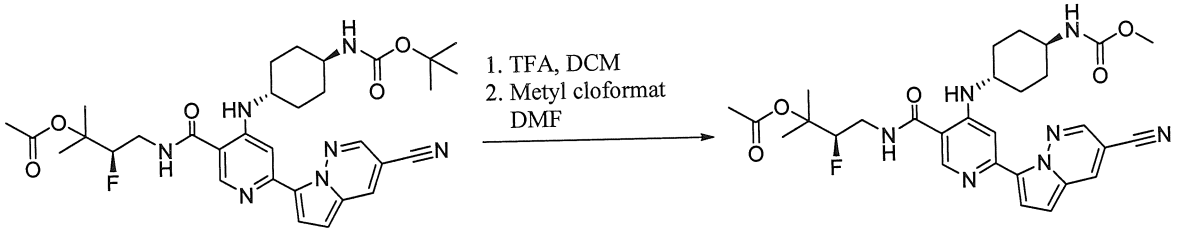
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-((2,2,2-trifloetyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamit: Dung dịch chứa 4-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (được điều chế như được mô tả trong Quy trình 28) (8,0 mg, 0,017 mmol) trong DMF được bổ sung trietylamin (9,3 µL, 0,067 mmol) sau đó là 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 562,2 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 1H), 4,03 - 3,81 (m, 2H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 35: Ví dụ 293:

(R)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((metoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamido)-3-flo-2-metylbutan-2-yl axeta



Ví dụ 293

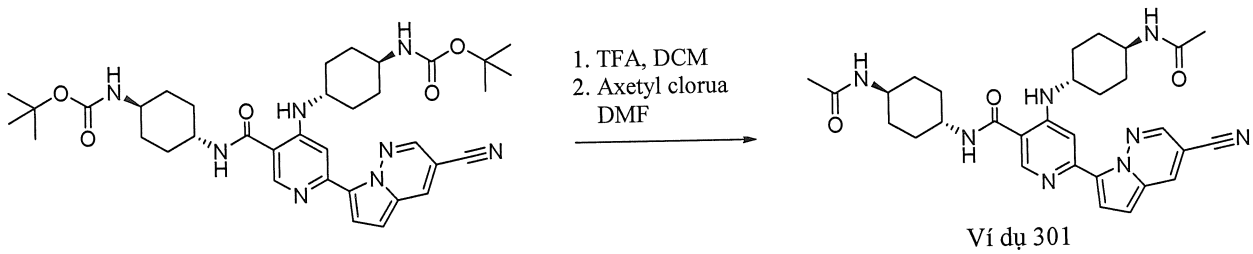
(R)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((metoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamido)-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat: Dung dịch chứa (R)-4-(4-(((1r,4R)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamido)-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol bằng (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat) (103,0 mg, 0,17 mmol) trong DCM (2,0 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (2,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được cô đặc trong chân không đến khô. Dung dịch chứa phần cặn thô trong DMF (1,5 mL) được bổ sung trietylamin (138,6 µL, 0,99 mmol) sau đó là metyl cloformat (38,4 µL, 0,50 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 580,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,83 (ddd, J = 49,0, 9,3, 1,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 10H).

Quy trình 36: Ví dụ 301:

N-((1s,4S)-4-axetamidoxyclohexyl)-4-(((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit



Ví dụ 301

N-((1s,4S)-4-axetamidoxyclohexyl)-4-(((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit: Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,4r)-4-((5-(((1s,4S)-4-((tert-

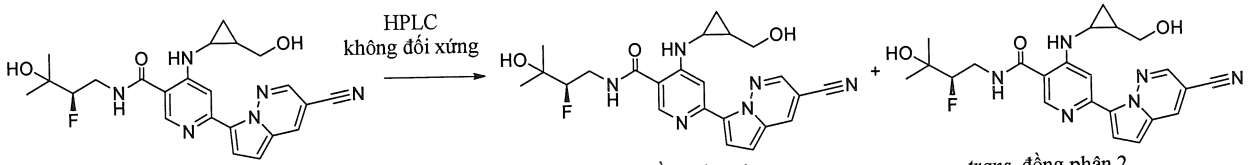
butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol bằng trans-N-Boc-1,4-xyclohexandiamin) (75,5 mg, 0,11 mmol) trong DCM (1,0 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được cô đặc trong chân không đến khô. Dung dịch chứa phần cặn thô trong DMF (1,0 mL) được bổ sung trietylamin (61,4 µL, 0,44 mmol) sau đó là axetyl clorua (15,7 µL, 0,22 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 557,2 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1, 0,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 3H), 1,99 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,65 - 1,29 (m, 8H).

Quy trình 37: Ví dụ 302 (đồng phân 1) và Ví dụ 303 (đồng phân 2):

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit



trans, hỗn hợp raxemic

trans, đồng phân 1
Ví dụ 302

trans, đồng phân 2
Ví dụ 303

Đồng phân 1 (Ví dụ 302) và đồng phân 2 (Ví dụ 303) của 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit: *trans*, raxemic 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol bằng *trans*, raxemic (2-aminoxyclopropyl)metanol) được tách thành hai đồng phân đối quang

phân biệt (*trans*, đồng phân 1 và *trans*, đồng phân 2) bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: IPA / MeCN) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

Ví dụ 302: ES/MS: 453,3 [M+H$^+$].

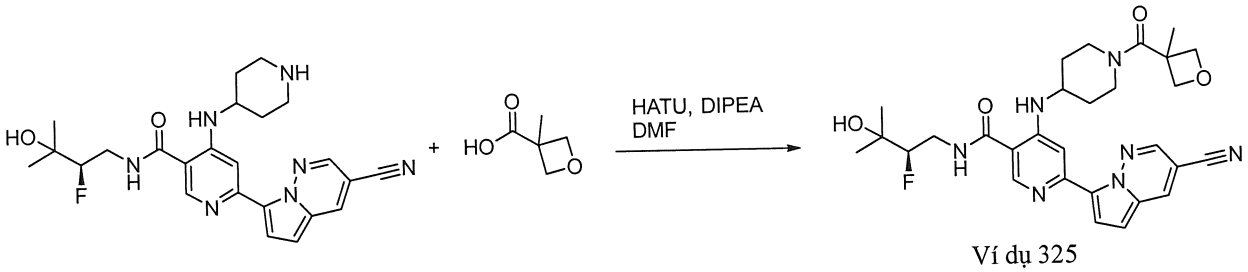
1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 2,73 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,14 - 0,99 (m, 2H).

Ví dụ 303: ES/MS: 453,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,14 - 0,99 (m, 2H).

Quy trình 38: Ví dụ 325:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(3-metyloxetan-3-carbonyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit



Ví dụ 325

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(3-metyloxetan-3-carbonyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit: Dung dịch chứa chất thô (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(piperidin-4-ylamino)nicotinamit (thu được như được mô tả trong Quy trình 14) (16,0 mg, 0,034 mmol), axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (8,0

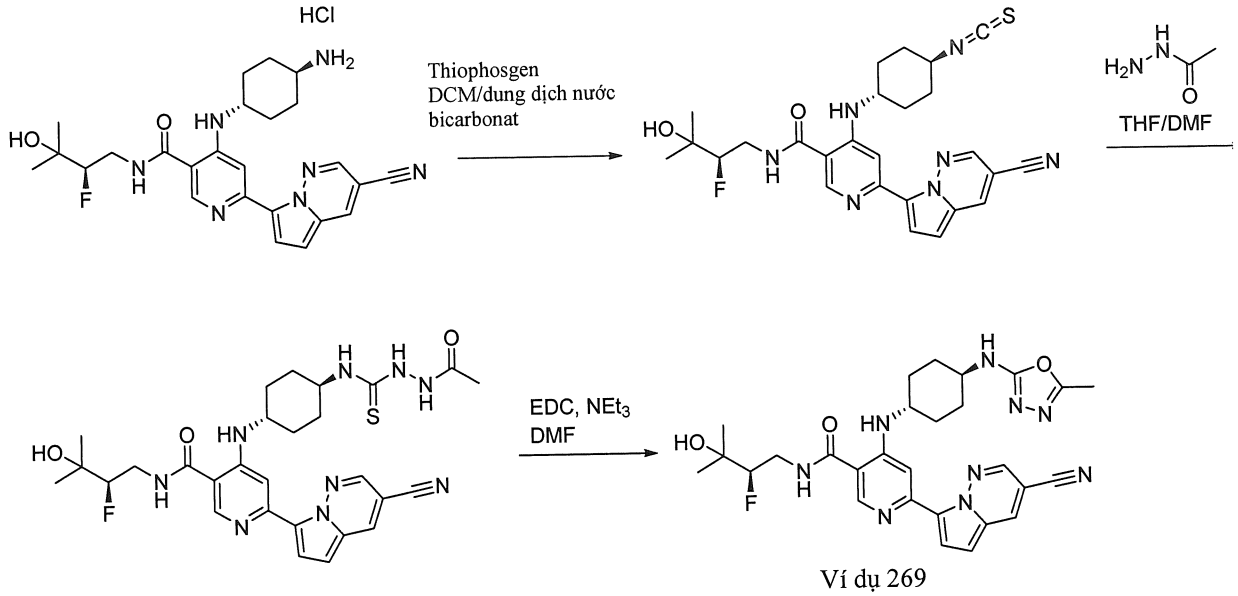
mg, 0,069 mmol), và HATU (27,4 mg, 0,072 mmol) trong DMF (2,0 mL) được bổ sung DIPEA (43,0 µL, 0,24 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 564,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 4H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 36,2, 14,4 Hz, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 5H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 39: Ví dụ 269:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,4R)-4-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamit



Ví dụ 269

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,4R)-4-isothioxyanatoxyclohexyl)amino)nicotinamit: Dung dịch chứa 4-(((1R,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (thu được như được mô tả trong Quy trình 28) (20,0 mg, 0,039 mmol) trong dung dịch hai pha

chứa DCM (1,0 mL) và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (1,0 mL) được bổ sung thiophosgen (3,3 µL, 0,043 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 522,3 [M+H$^+$].

4-(((1R,4R)-4-(2-axetylhydrazin-1-carbothioamido)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Dung dịch chứa chất thô 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,4R)-4-isothioxyanatoxyclohexyl)amino)nicotinamit (20,2 mg, 0,039 mmol) trong THF (2,0 mL) và DMF (0,1 mL) được bổ sung axylhydrazin (4,8 mg, 0,058 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 596,1 [M+H$^+$].

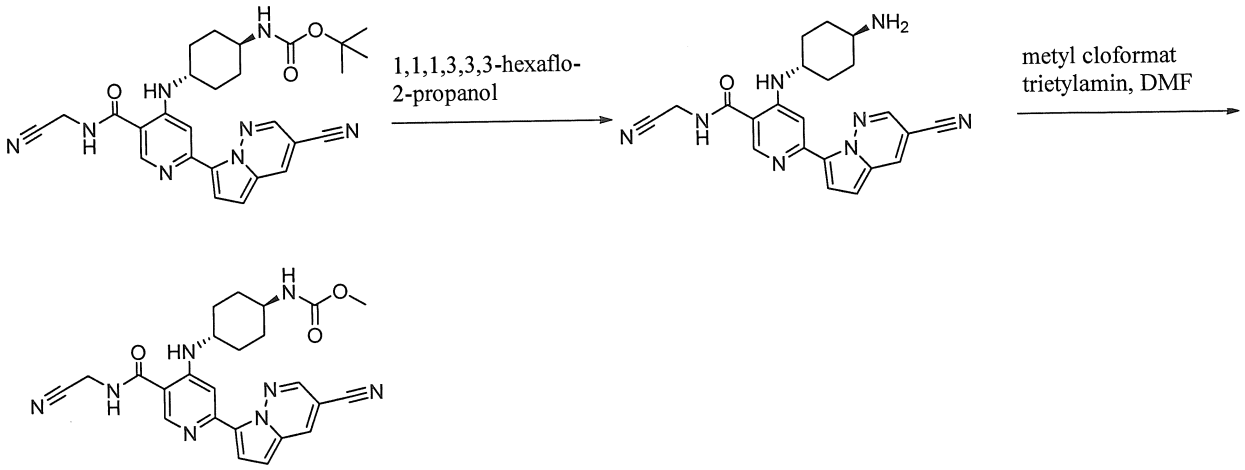
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,4R)-4-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamit: Dung dịch chứa chất thô 4-(((1R,4R)-4-(2-axetylhydrazin-1-carbothioamido)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (23,1 mg, 0,039 mmol) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung EDC (24,1 mg, 0,16 mmol) và trietylamin (43,3 µL, 0,31 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ sau đó được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất cuối cùng.

ES/MS: 562,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,2, 9,5, 2,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 4H), 1,72 - 1,53 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 40: Ví dụ 268:

Metyl ((1R,4R)-4-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat



Ví dụ 268

4-(((1R,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit: Tert-butyl ((1R,4R)-4-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat (14 mg, 0,02 mmol) được cho vào 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol (0,1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng nhiệt ở 150°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 415,2 [M+H$^+$].

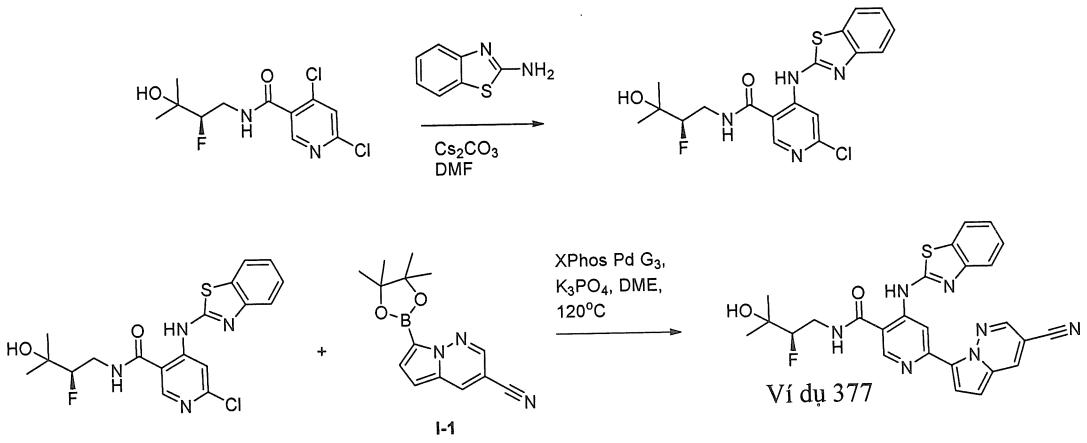
Metyl ((1R,4R)-4-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat: Metyl ((1R,4R)-4-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat được điều chế như được mô tả trong Quy trình 29 nhưng có sự thay thế 4-(((1R,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua bằng 4-(((1R,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit và axetyl clorua bằng metyl cloformat.

ES/MS: 473,3 [M+H$^+$].

1H NMR (499 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 2,22 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,56 (tt, J = 24,3, 12,1 Hz, 4H).

Quy trình 41: Ví dụ 377:

(R)-4-(benzo[b]thiophen-2-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



(R)-4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (50 mg, 0,17 mmol), 2-aminobenzothiazol (77 mg, 0,51 mmol), và xesi carbonat (195 mg, 0,60 mmol) trong dimetylformamit (1,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. EtOAc được bổ sung và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit. Dịch lọc được cô đặc và dầu thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn mong muốn được cô đặc và được hòa tan trong EtOAc. Sau khi được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc để tạo ra sản phẩm.

ES/MS: 409,3 ($M+H^+$).

(R)-4-(benzo[b]thiophen-2-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa (R)-4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (29 mg, 0,07 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (25 mg, 0,09 mmol), XPhos Pd G3 (6 mg), và 2M

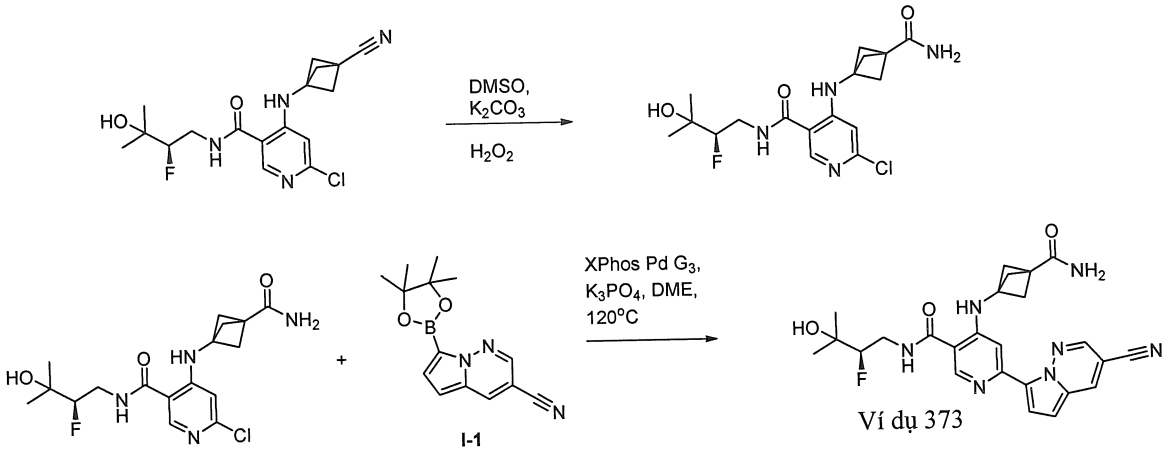
kali phosphat ba lần (0,15 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 516,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 (s, 1H), 8,66 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,0, 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 15,3, 9,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 42: Ví dụ 373:

(R)-4-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



(R)-6-clo-4-((3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: (R)-6-clo-4-((3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit được điều chế theo Ví dụ 2 có sử dụng (các) nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

(R)-4-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-4-((3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (36 mg, 0,10 mmol), kali carbonat (135 mg, 0,98 mmol), và dung dịch nước hydro peroxit 30% (0,1 mL, 0,98 mmol) trong DMSO (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch thu được được lọc và được

tinh chế bằng HPLC điều chế (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn mong muốn được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm.

ES/MS: 385,1 ($M+H^+$).

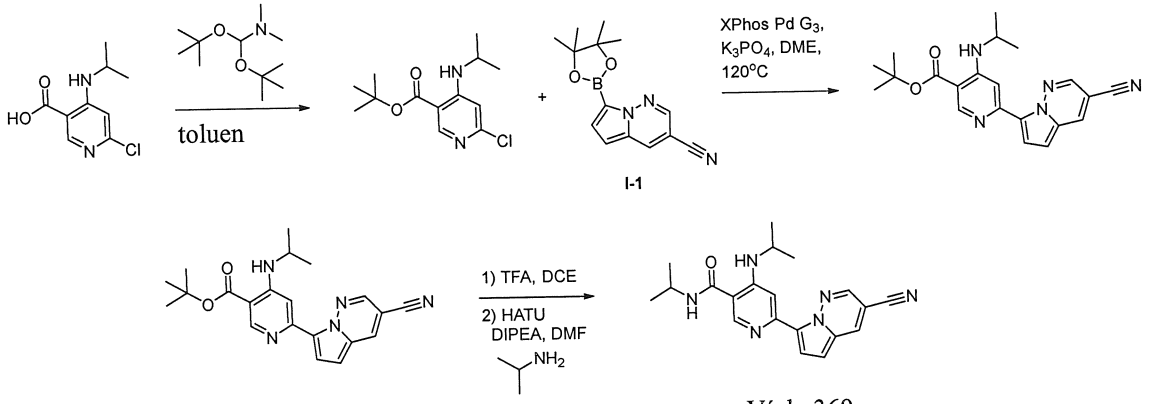
(R)-4-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa (R)-4-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (35 mg, 0,07 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (25 mg, 0,09 mmol), XPhos Pd G3 (5 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,064 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 492,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 15,8, 9,4 Hz, 1H), 2,61 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 43: Ví dụ 369:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-isopropyl-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 369

Axit 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinic: Axit 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinic được điều chế theo Quy trình 1 có sử dụng (các) nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Tert-butyl 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinat: Dung dịch chứa axit 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinic (1,35 g, 6,23 mmol) trong toluen (11 mL) được gia nhiệt đến 90°C. N,N-diemthylformamit di-tert-butyl axetal (7,63 g, 37,5 mmol) trong toluen (11 mL) được bổ sung từng giọt trong 2 giờ. Dung dịch thu được được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước lithi clorua 5% (3 lần). Các lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: EtOAc / hexan) để tạo ra este mong muốn.

ES/MS: 271,4 ($M+H^+$).

Tert-butyl 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino) nicotinat: Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinat (300 mg, 1,1 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (374 mg, 1,4 mmol), XPhos Pd G3 (76 mg), và 2M kali phosphat ba lần (1,0 ml) trong 10 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: EtOAc / hexan) để tạo ra este mong muốn.

ES/MS: 378,0 ($M+H^+$).

Tert-butyl 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino) nicotinat: Dung dịch chứa tert-butyl 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinat (399 mg, 1,06 mmol) trong DCE (6 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,8 mL, 10,5 mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt đến 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, và được cô đặc. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước, và được hòa tan trong hỗn hợp chứa diclometan và metanol. Dung dịch

này sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc. Sản phẩm thô thu được sau đó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 322,2 ($M+H^+$).

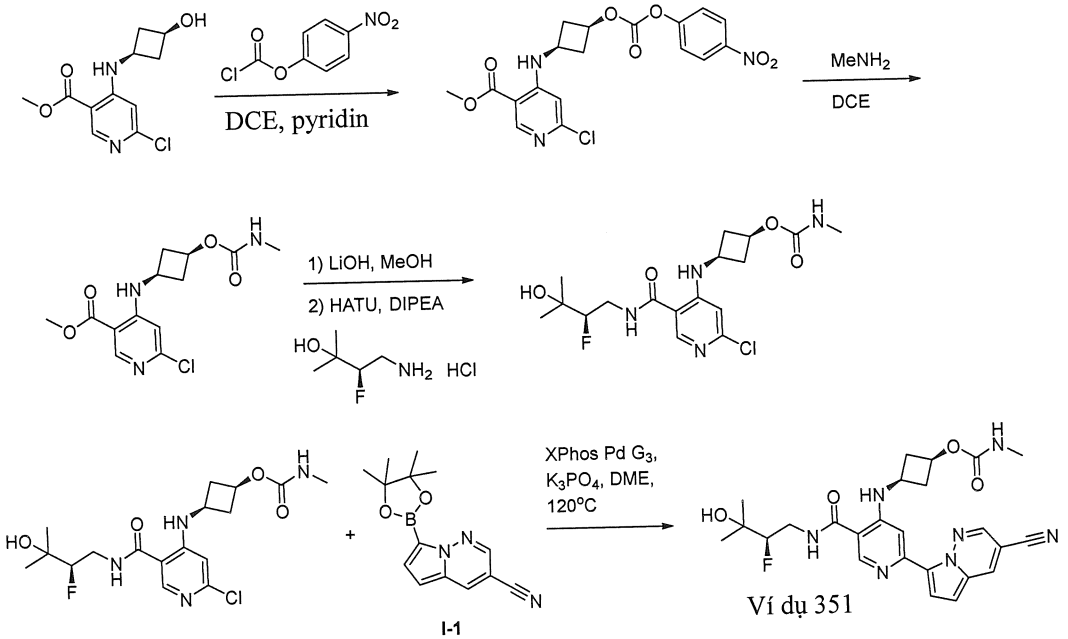
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-isopropyl-4-(isopropylamino) nicotinamit: Dung dịch chứa tert-butyl 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinat (10 mg, 0,03 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (14,6 mg, 0,04 mmol) và isopropylamin (0,02 mL, 0,23 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 363,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,21 (td, J = 7,4, 6,6, 5,6 Hz, 1H), 4,17 – 4,09 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Quy trình 44: Ví dụ 351:

(1S,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl metylcarbamat



Metyl 6-clo-4-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)nicotinat: Metyl 6-clo-4-(((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)nicotinat được điều chế theo Quy trình 1 có sử dụng (các) nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Metyl 6-clo-4-(((1S,3S)-3-(((4-nitrophenoxy)carbonyl)oxy)xyclobutyl) amino)nicotinat: Dung dịch chứa metyl 6-clo-4-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)nicotinat (151 mg, 0,58 mmol) trong DCE (3 mL) và pyridin (0,5 mL) được bổ sung 4-nitrophenyl cloformat (142 mg, 0,70 mmol). Phản ứng được khuấy trong 18 giờ và sau đó được lọc qua xelit. Dịch lọc sau đó được cô đặc và nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: EtOAc / hexan) để tạo ra carbonat mong muốn.

ES/MS: 422,2 ($M+H^+$).

Metyl 6-clo-4-(((1S,3S)-3-((metylcarbamoyl)oxy)xyclobutyl)amino) nicotinat: Dung dịch chứa metyl 6-clo-4-(((1S,3S)-3-(((4-nitrophenoxy)carbonyl)oxy)xyclobutyl)amino)nicotinat (60 mg, 0,14 mmol) trong DCE (1 mL) được bổ sung metylamin (2M trong THF, 0,15 mL, 0,3 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ và được pha loãng bằng diclometan. Sau khi được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat, lớp hữu cơ được làm khô bằng Ns_2SO_4 và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: EtOAc / hexan) để tạo ra carbamat mong muốn.

ES/MS: 314,2 ($M+H^+$).

(1S,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl metylcarbamat: Bắt đầu từ metyl 6-clo-4-(((1s,3s)-3-((metylcarbamoyl)oxy)xyclobutyl)amino)nicotinat, (1S,3s)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl metylcarbamat được điều chế theo Quy trình 1 có sử dụng (các) nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

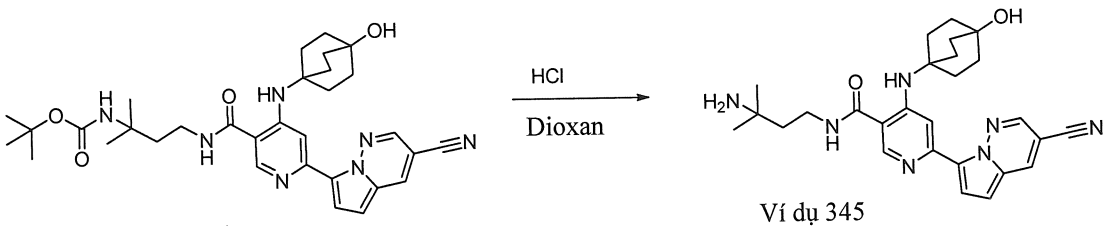
ES/MS: 510,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,07 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 – 3,83 (m,

1H), 3,58 – 3,40 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,19 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H). (1H được che khuất bởi dung môi)

Quy trình 45: Ví dụ 345:

N-(3-amino-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit



Ví dụ 345

Tert-butyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat: Tert-butyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat được điều chế theo Quy trình 1 có sử dụng (các) nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

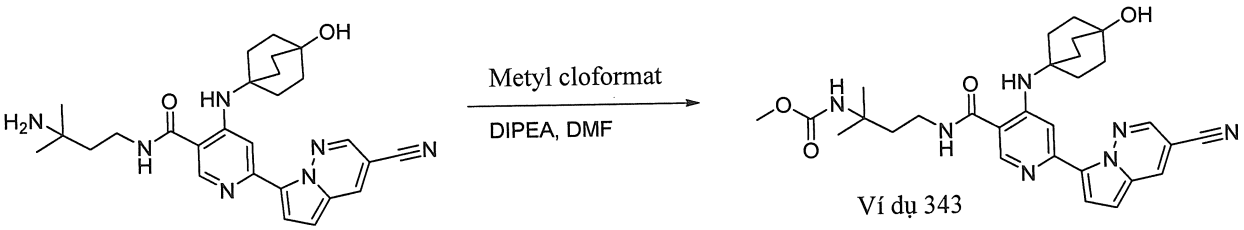
N-(3-amino-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit: Dung dịch chứa tert-butyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat (205 mg, 0,35 mmol) trong DCE (1,4 mL) được bổ sung HCl (4M trong dioxan, 0,9 mL, 3,6 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 488,6 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 2,32 – 2,18 (m, 6H), 2,02 – 1,83 (m, 8H), 1,41 (s, 6H).

Quy trình 46: Ví dụ 343:

Metyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat



Ví dụ 343

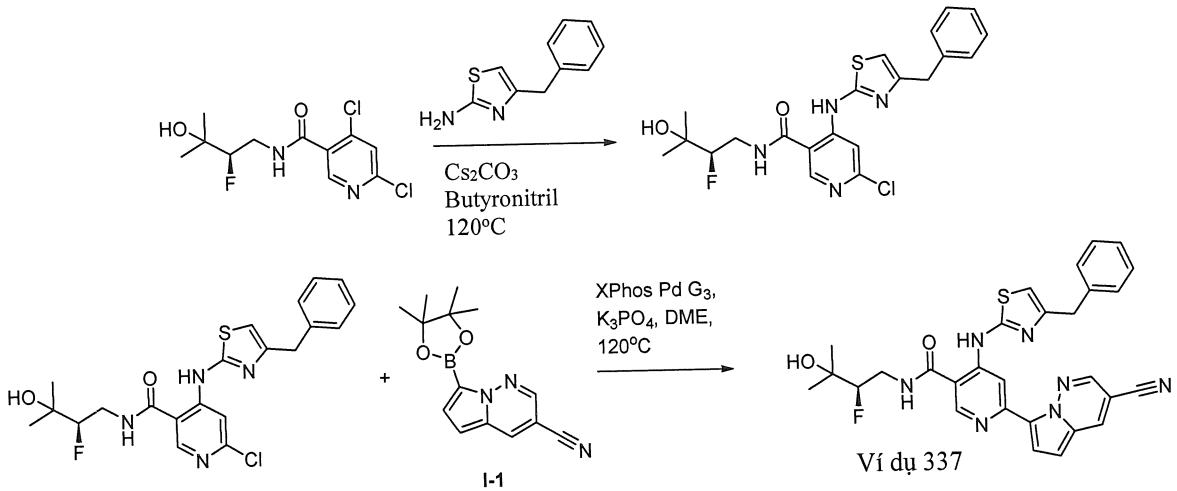
Metyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat: Dung dịch chứa N-(3-amino-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (25 mg, 0,045 mmol), trong DMF (0,5 mL) được bổ sung n-etyldiisopropylamin (0,075 mL, 0,43 mmol) và metyl cloformat (0,006 mL, 0,078 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 546,4 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,25 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H).

Quy trình 47: Ví dụ 337:

(R)-4-((4-benzylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



I-1

Ví dụ 337

(R)-4-((4-benzylthiazol-2-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Dung dịch chứa (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (50 mg, 0,17 mmol) trong butyronitril (2 mL) được bổ sung 4-benzylthiazol-2-amin (50 mg, 0,26 mmol) và xesi carbonat (110 mg, 0,34 mmol). Thể nhão thu được được gia nhiệt đến 120°C trong 18 giờ. Sau khi được làm nguội, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Phân đoạn sản phẩm thu được được cô đặc, được hòa tan trong MeOH và được trung hòa qua cột PL-HCO3-MP SPE. Cô đặc dịnh lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 450,0 ($M+H^+$).

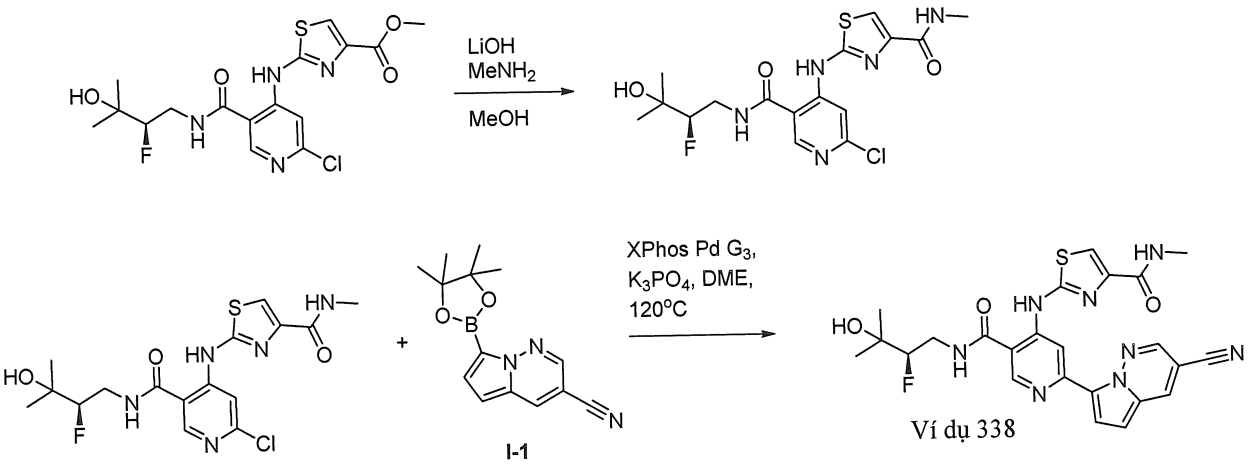
Metyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat: Hỗn hợp chứa (R)-4-((4-benzylthiazol-2-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (29 mg, 0,06 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (23 mg, 0,08 mmol), XPhos Pd G3 (4 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,1 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút, được pha loãng bằng MeOH và được cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: MeOH /CH_2Cl_2). Nguyên liệu thu được sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 566,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,68 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,4 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,47 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,98 (ddd, J = 36,1, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 48: Ví dụ 338:

(R)-2-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylthiazol-4-carboxamit



Metyl (R)-2-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)thiazol-4-carboxylat: Metyl (R)-2-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)thiazol-4-carboxylat được điều chế theo Quy trình 48 có sử dụng (các) nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

(R)-2-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylthiazol-4-carboxamit: Dung dịch chứa metyl (R)-2-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)thiazol-4-carboxylat (44 mg, 0,1 mmol) trong MeOH (0,5 mL) được bổ sung metylamin (2M trong THF, 0,3 mL, 0,6 mmol) và dung dịch nước lithi hydroxit (2,5M, 0,1 mL, 0,25 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) và các phân đoạn mong muốn được cô đặc đến khô. Muối trifloaxetat thu được được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat và được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat và được cô đặc để tạo ra amit mong muốn.

(R)-2-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylthiazol-4-carboxamit: Hỗn hợp chứa (R)-2-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylthiazol-4-carboxamit (10 mg, 0,02 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (12 mg, 0,05

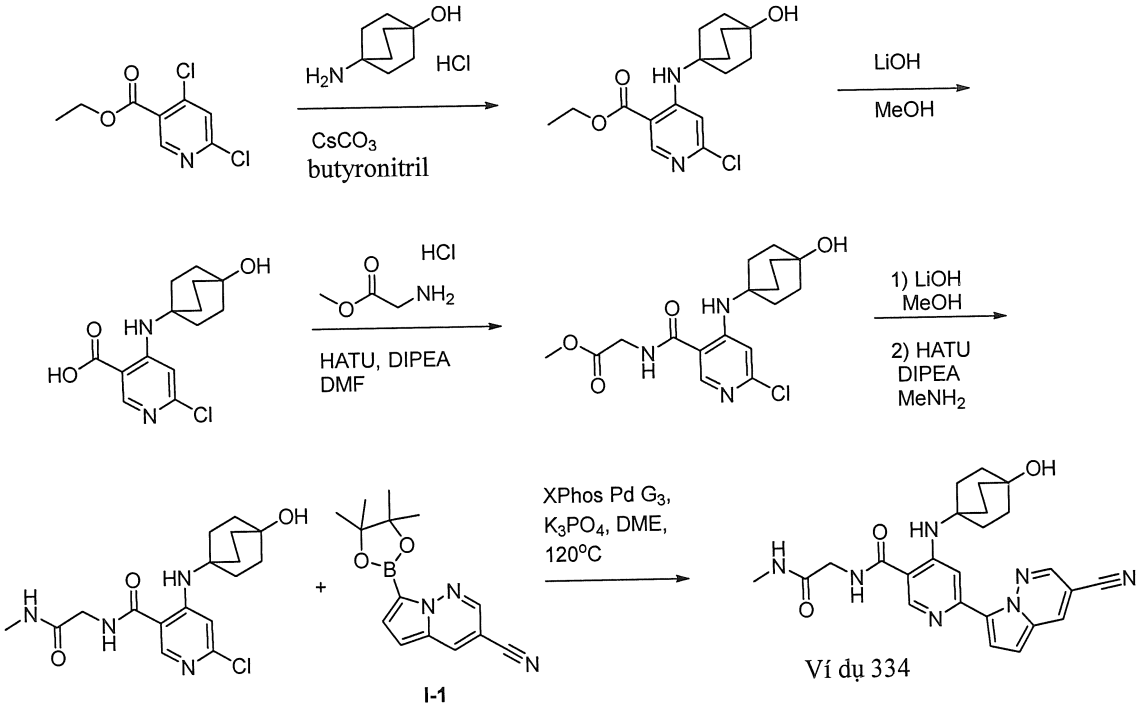
mmol), XPhos Pd G3 (3 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,05 ml) trong 0,5 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút, được pha loãng bằng MeOH, được lọc và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thu được sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 523,1 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,32 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 35,4, 13,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,39 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 49: Ví dụ 334:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(metylamino)-2-oxoetyl)nicotinamit



Etyl 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinat: Dung dịch chứa etyl 4,6-diclonicotinat (1,86 g, 8,45 mmol) trong butryonitril (24 mL) được bổ sung 1-aminobixyclo[2.2.2]octan-4-ol hydroclorua (1 g, 5,63 mmol) và xesi carbonat (3,67 g, 11,3 mmol). Thể nhão thu được được bịt kín và được gia

nhiệt đến 120°C trong 24 giờ. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: MeOH /CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 325,6 ($M+H^+$).

Axit 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinic: Dung dịch chứa etyl 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinat (1,37 g, 4,22 mmol) trong EtOH (40 mL) được bổ sung lithi hydroxit (2,5M trong H_2O, 4,25 mL, 10,6 mmol). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được trung hòa bằng axit clohydric 2M (5,3 mL). Dung dịch thu được được cô đặc đến khô và được pha loãng bằng nước ở 0°C. Chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng nước. Sản phẩm thu được được làm khô trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 297,5 ($M+H^+$).

Metyl (6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl) glyxinat: Dung dịch chứa axit 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinic (300 mg, 1,0 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung glyxin metyl este hydroclorua (190 mg, 1,5 mmol), HATU (577 mg, 1,5 mmol), và DIPEA (0,5 mL, 2,9 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl 50% (2 lần). Các lớp nước thu được được chiết ngược bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: MeOH /CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 368,6 ($M+H^+$).

6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(metylamino)-2-oxoetyl)nicotinamit: Dung dịch chứa metyl (6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl)glyxinat (343 mg, 0,93 mmol) trong MeOH (9 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2,5M (0,95 mL,

2,38 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được trung hòa bằng axit hydroclorua 2M. Dung dịch thu được được cô đặc đến khô và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch chứa axit thô (38 mg, 0,1 mmol) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung metylamin (2M trong THF, 0,2 mL, 0,4 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), và DIPEA (0,05 mL, 0,32 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl 50% (2 lần). Các lớp nước thu được được chiết ngược bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký SiO_2 (dung môi rửa giải: MeOH /CH_2Cl_2) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 367,1 ($M+H^+$).

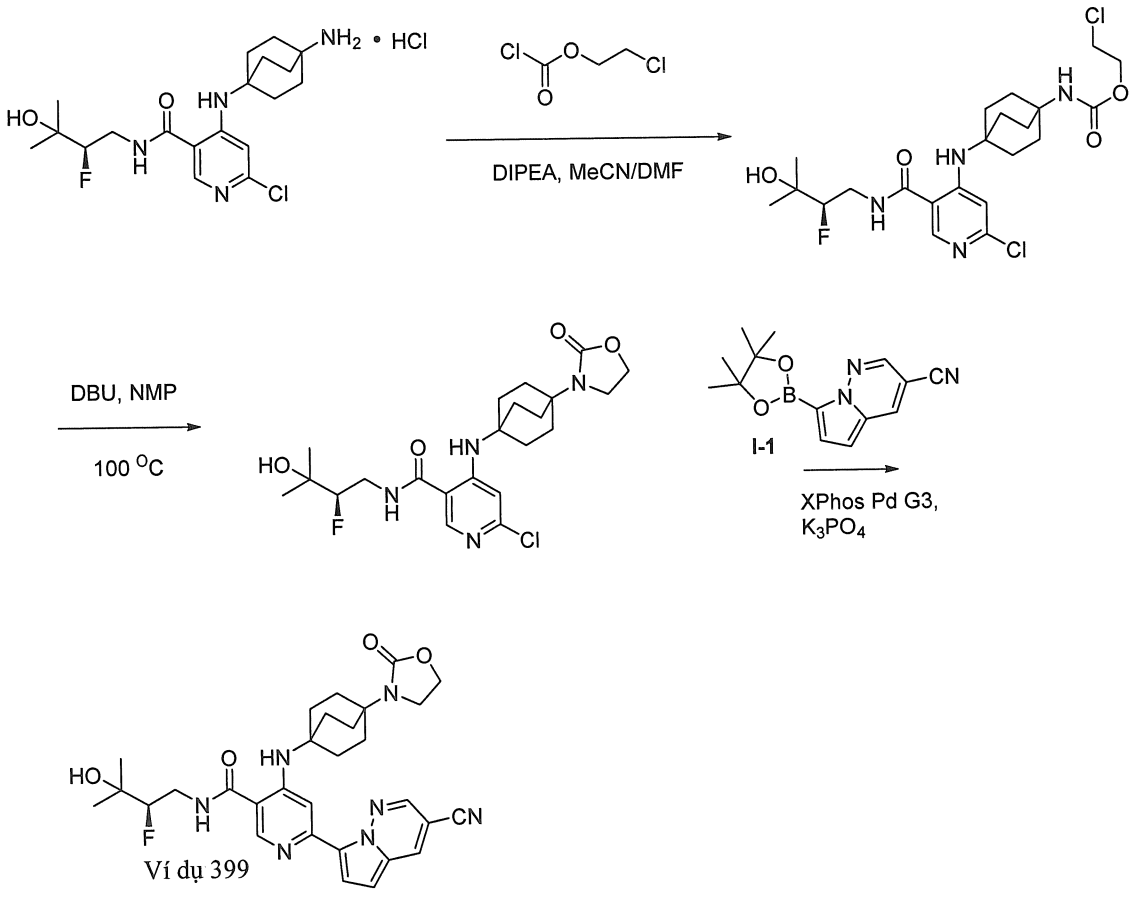
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(metylamino)-2-oxoetyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(metylamino)-2-oxoetyl)nicotinamit (15 mg, 0,04 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (10 mg, 0,04 mmol), XPhos Pd G3 (3 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,04 ml) trong 0,75 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút, được pha loãng bằng MeOH, được lọc và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thu được sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 474,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,30 – 2,17 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 10,1, 5,9 Hz, 6H).

Quy trình 50: Ví dụ 399:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxooxazolidin-3-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit



2-cloetyl (R)-(4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat:

Huyền phù chứa (R)-4-((4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (150 mg, 0,34 mmol) và DIPEA (1,57 mL, 9 mmol) trong MeCN (3 mL) và DMF (1 mL) được bổ sung 2-cloetyl cloformat (98,5 mg, 0,69 mmol). Sau đó phản ứng được khuấy trong 1 giờ, được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 505,2 (M+H+).

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxooxazolidin-3-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit:

2-cloetyl (R)-(4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl) pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (40 mg, 0,08 mmol) được

hòa tan trong DMF (4 mL), và dung dịch này được bổ sung DBU (60,3 mg, 0,4 mmol). Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 469,2 (M+H+).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxooxazolidin-3-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

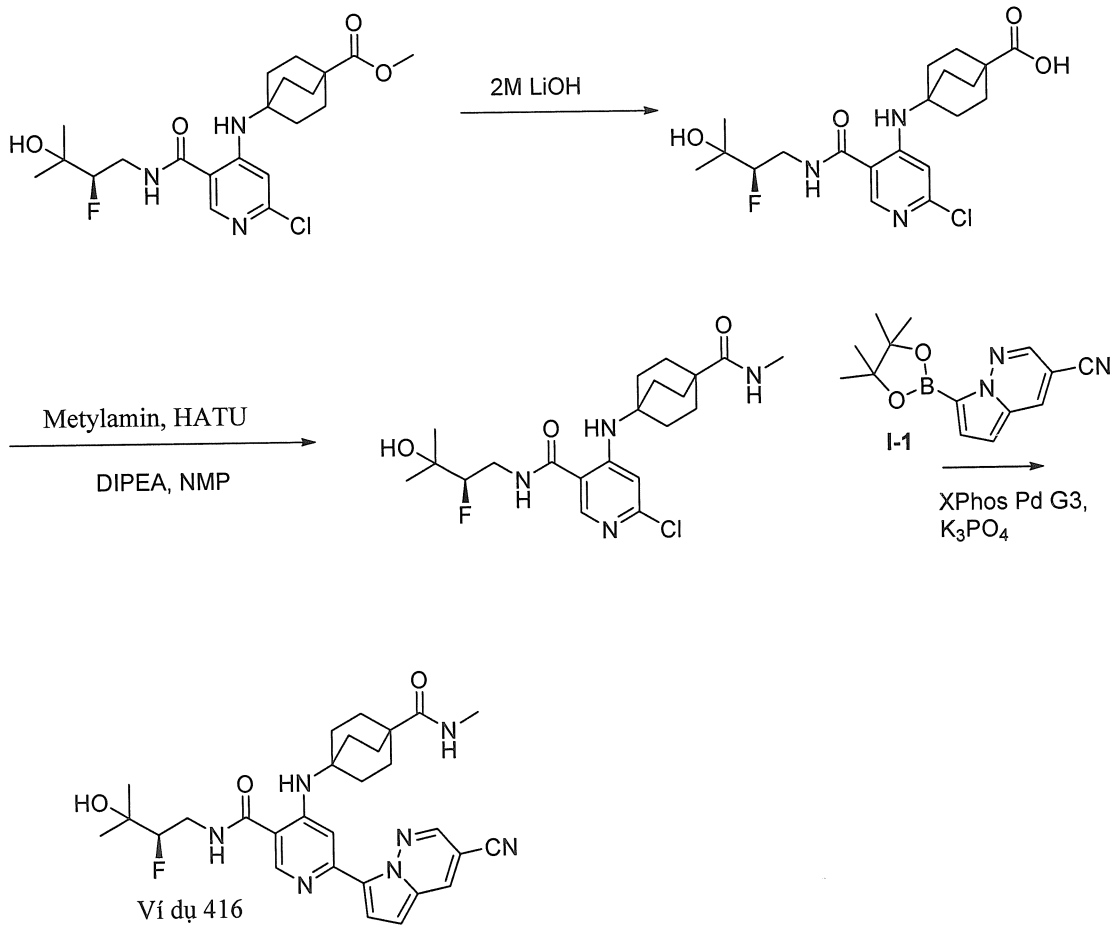
Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxooxazolidin-3-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (37 mg, 0,08 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (43 mg, 0,16 mmol), XPhos Pd G3 (7 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,08 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 453,2 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 4,46 – 4,24 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 8,9, 6,8 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 30,8, 14,6, 3,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,56 (m, 2H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 2,11 (s, 12H), 1,28 – 1,19 (m, 6H).

Quy trình 51: Ví dụ 416:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit



Axit (R)-4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic:

Metyl (R)-4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (800 mg, 2 mmol) được hòa tan trong 2 mL THF và 1 mL MeOH. Lithi hydroxit (43,5 mg, 2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và 1N HCl được bổ sung. Sản phẩm được chiết vào etyl axetat. Sau khi loại bỏ dung môi trong áp suất giảm, sản phẩm thô được thu và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 428,4 (M+H+).

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylcarbamoyl) bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit:

Hỗn hợp chứa axit (R)-4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic (30 mg,

0,07 mmol), metylamin (2M trong THF, 11 mg, 0,35 mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat (53,3 mg, 0,14 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,09 ml, 0,49 mmol) trong 1 mL DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat (2x). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô trực tiếp được sử dụng trong bước tiếp theo.

ES/MS: 441,3 (M+H+).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

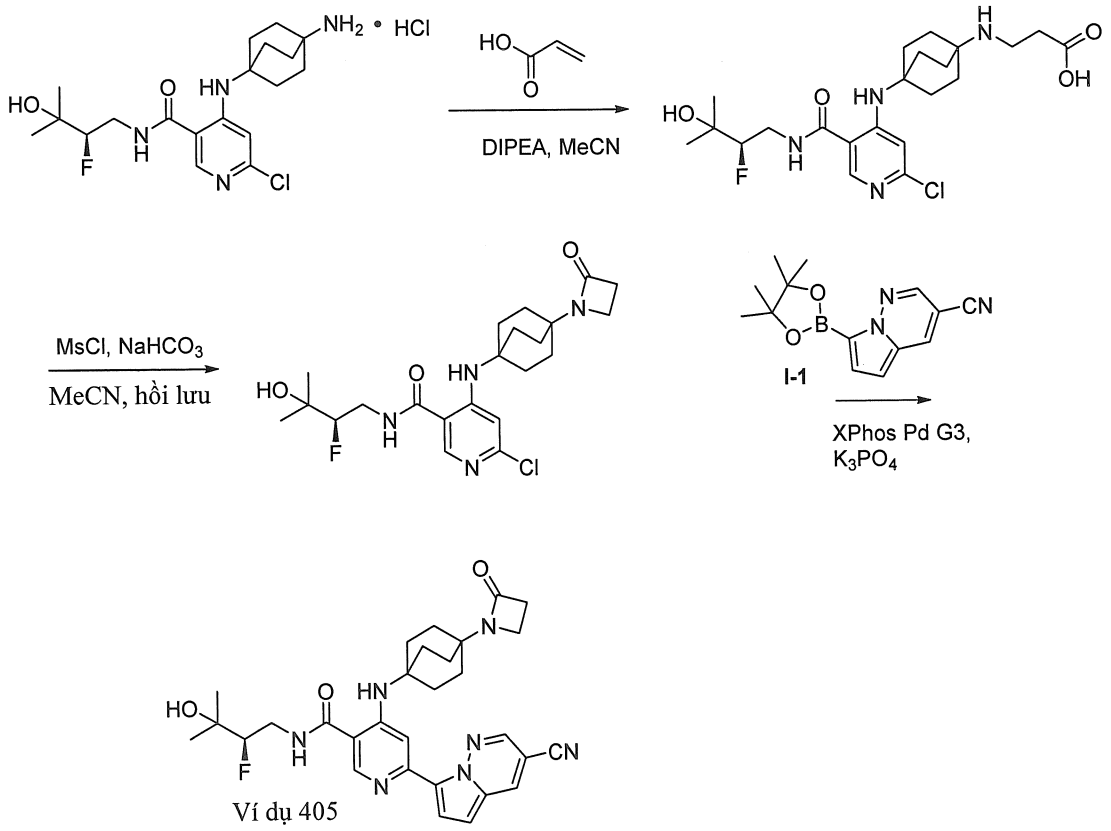
Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (31 mg, 0,07 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (38 mg, 0,14 mmol), XPhos Pd G3 (7 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,07 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, sau đó được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 548,4 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 48,7, 9,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 36,5, 14,5 Hz, 1H), 3,72 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 2,73 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,18 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 2,02 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 52: Ví dụ 405:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxoazetidin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit



Axit (R)-3-((4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)propanoic:

Dung dịch chứa (R)-4-((4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (300 mg, 0,69 mmol) trong MeCN (4 mL) được bổ sung axit acrylic (497 mg, 6,9 mmol) và diisopropyletylamin (891 mg, 6,9 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được làm khô bằng chân không cao qua đêm để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 471,2 (M+H+).

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxoazetidin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit:

Huyền phù chứa axit (R)-3-((4-((2-clo-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)propanoic (250 mg, 0,53 mmol) và natri bicarbonat (1646 mg, 26,5 mmol) trong MeCN (30 mL) được bổ sung metansulfonyl clorua (608 mg, 5,3 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu qua đêm, được làm nguội xuống nhiệt độ trong

phòng và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 453,3 (M+H+).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxoazetidin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit:

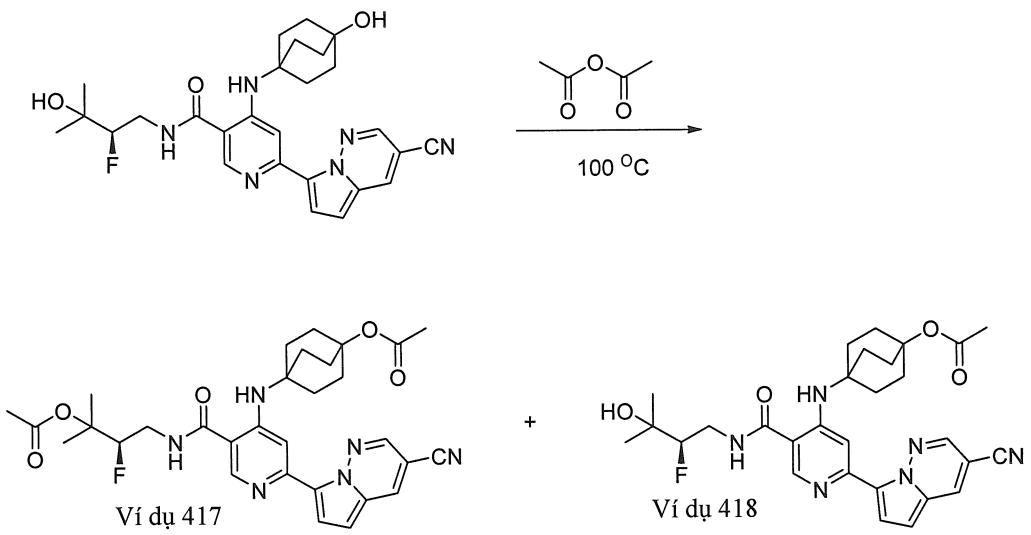
Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxoazetidin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (12 mg, 0,026 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (14,3 mg, 0,053 mmol), XPhos Pd G3 (3 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,03 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, sau đó được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 560,4 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 – 8,69 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 15,7, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,19 (dt, J = 24,1, 6,2 Hz, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 53: Ví dụ 417 và Ví dụ 418:

4-((3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat và 4-((5-(((R)-3-axetoxy-2-flo-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat



4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat và 4-((5-(((R)-3-axetoxy-2-flo-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (130 mg, 0,26 mmol) trong axetic anhydrit (3 mL), được gia nhiệt đến 100°C trong 8 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra các sản phẩm dưới dạng các muối trifloaxetat.

4-((5-(((R)-3-axetoxy-2-flo-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat:

Ví dụ 417: ES/MS: 591,4 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 36,8, 14,6, 2,0 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 16,3, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 12H), 2,01 (s, 3H), 1,56 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

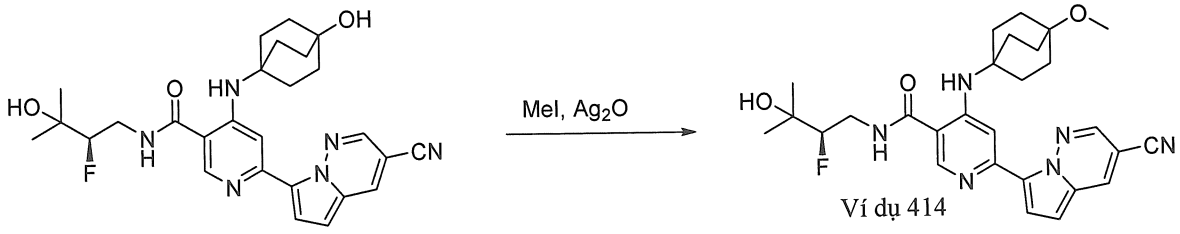
4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat:

Ví dụ 418: ES/MS: 548,4 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,55 – 3,38 (m, 1H), 2,28 (s, 12H), 1,97 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 54: Ví dụ 414:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metoxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit



Ví dụ 414

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metoxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit:

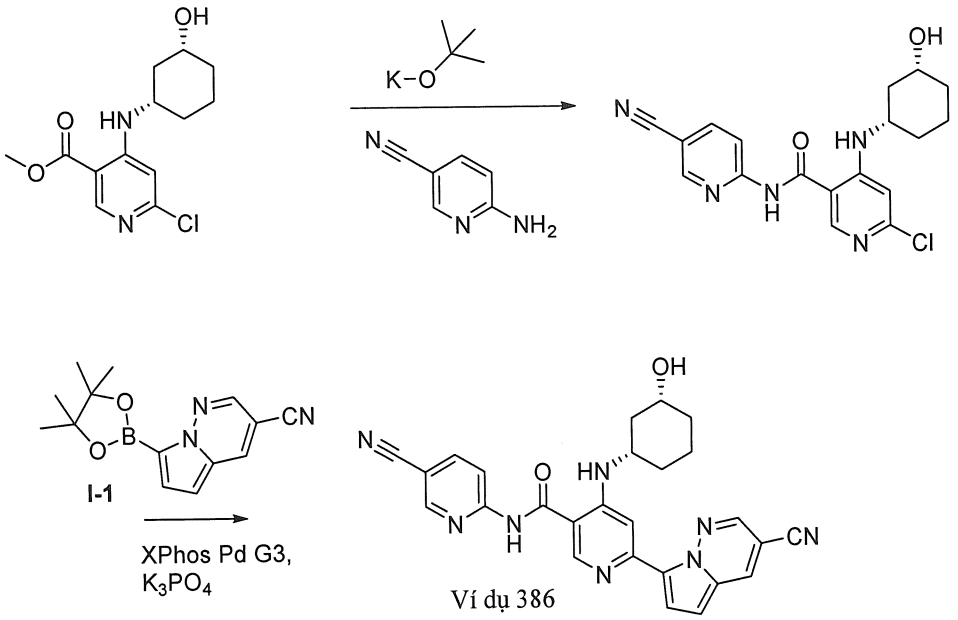
Huyền phù chứa 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (25 mg, 0,049 mmol) trong axetonitril (1 mL) được bổ sung iodometan (70 mg, 0,5 mmol) và bạc (I) oxit (22,9, 0,1 mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 521,2 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,38 – 8,23 (m, 2H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,74 – 4,41 (m, 1H), 4,13 – 3,91 (m, 1H), 3,73 – 3,39 (m, 1H), 2,30 – 2,11 (m, 6H), 1,88 (dq, J = 7,5, 4,5, 4,0 Hz, 6H), 1,33 – 1,22 (m, 6H).

Quy trình 55: Ví dụ 386:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(5-xyanopyridin-2-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit



6-clo-N-(5-xyanopyridin-2-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino) nicotinamit

Dung dịch chứa metyl 6-clo-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinat (78 mg, 0,27 mmol) và 6-aminonicotinonitril (33 mg, 0,27 mmol) trong THF (1 mL) được bổ sung kali tert-butoxit (33,8 mg, 0,3 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, được axit hóa bằng 1N HCl và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 372,2 (M+H+).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(5-xyanopyridin-2-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit:

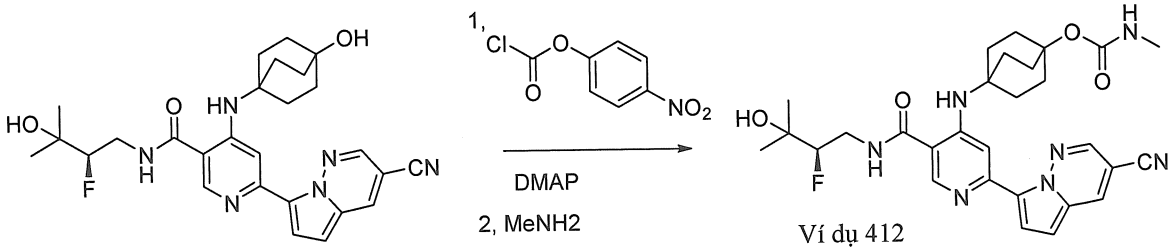
Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxoazetidin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (13 mg, 0,035 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (18,8 mg, 0,7 mmol), XPhos Pd G3 (5 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,035 ml) trong 1 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, sau đó được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 479,3 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 9,6, 5,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,18 – 1,84 (m, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 4H), 1,46 – 1,23 (m, 2H).

Quy trình 56: Ví dụ 412:

(R)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl metylcarbamat



(R)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl metylcarbamat:

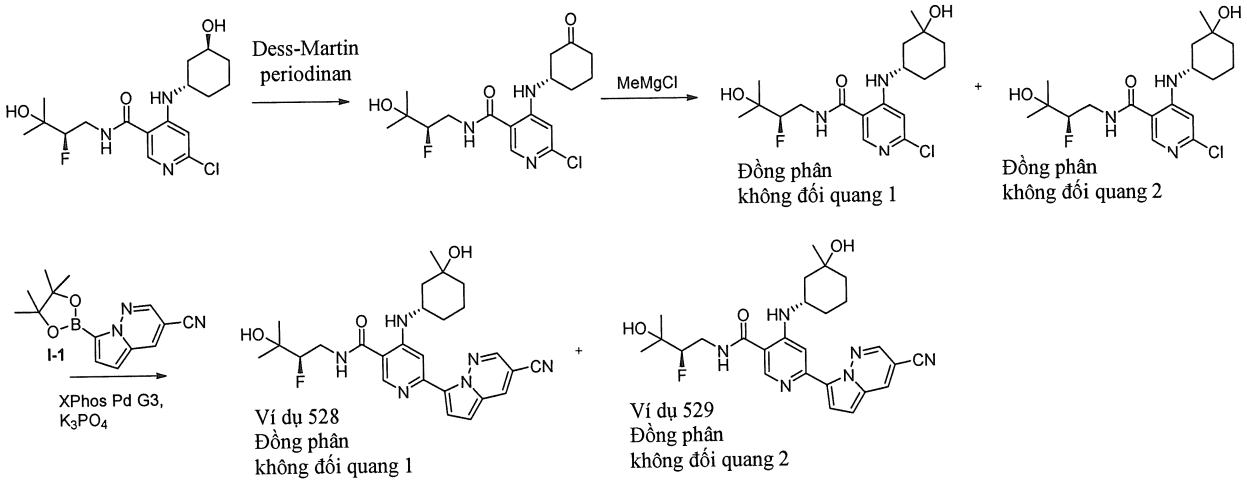
Dung dịch chứa (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit (100 mg, 0,2 mmol), 4-nitrophenyl carbonocloridat (120 mg, 0,6 mmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (73 mg, 0,6 mmol) trong DCM (1 mL) và pyridin (2 mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Metylamin được bổ sung vào hỗn hợp. Dung môi được loại bỏ và nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 564,5 (M+H+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 57: Ví dụ 528 và Ví dụ 529:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S)-3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit



6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-3-oxoxyclohexyl)amino)nicotinamit: 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit (0,30 g, 0,80 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL) sau đó Dess-Martin periodinan (0,41 g, 0,96 mmol) được bổ sung dưới dạng phần duy nhất và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) và được chiết 2 lần bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 372,2 $[M+H^+]$.

6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S)-3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit: 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-3-oxoxyclohexyl)amino)nicotinamit (0,20 g, 0,54 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và được giảm nhiệt độ xuống 0°C bằng cách sử dụng bể nước đá/nước. MeMgCl (3,0M trong THF, 0,72 mL, 2,2 mmol) sau đó được bổ sung từng giọt ở 0°C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được dừng cẩn thận bằng nước (1 mL) được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (10 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL) và các chất hữu cơ kết hợp được

làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra các sản phẩm mong muốn bằng cách rửa giải một đồng phân không đối quang dưới dạng hỗn hợp với keton ban đầu không phản ứng và đồng phân không đối quang thứ hai được phân tách tinh khiết.

ES/MS: 388,3 [$M+H^+$]

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S)-3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit (Ví dụ 528 và Ví dụ 529): Từng đồng phân của 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S)-3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit tạo thành một cách riêng rẽ các hợp chất cuối cùng (Ví dụ 528 và Ví dụ 529) như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S)-3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

Ví dụ 528: ES/MS: 495,4 [$M+H^+$].

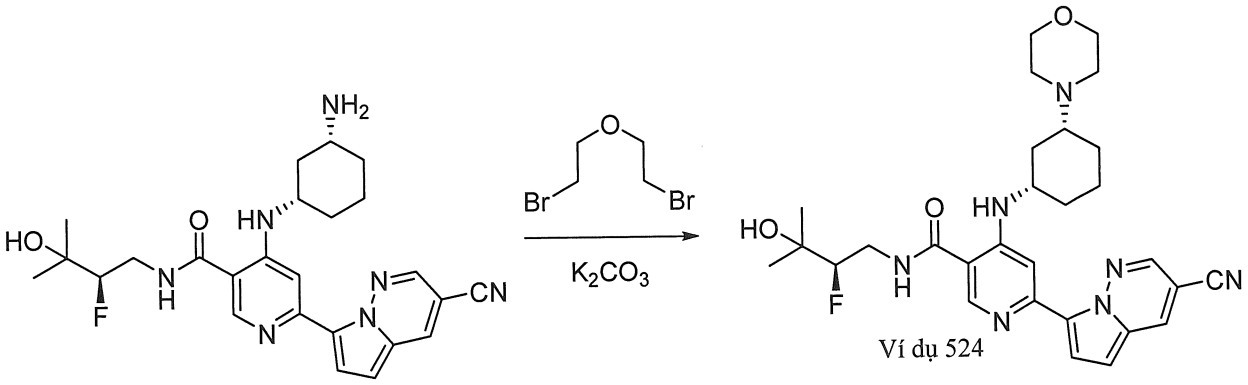
1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Ví dụ 529: ES/MS: 495,4 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 3H), 1,30 - 1,25 (m, 9H).

<u>Quy trình 58: Ví dụ 524:</u>

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-morpholinoxyclohexyl)amino)nicotinamit



Ví dụ 524

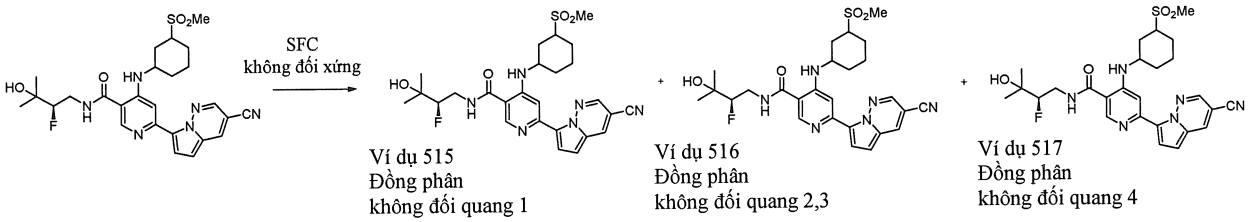
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-morpholinoxyclohexyl)amino)nicotinamit: 4-(((1S,3R)-3-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (27 mg, muối TFA, 0,045 mmol) (thu được như được mô tả trong Quy trình 14 nhưng có sự thay thế tert-butyl ((1R,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat cho (1R,3r,5S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat) được hòa tan trong axetonitril (1 mL) sau đó kali carbonat (31 mg, 0,23 mmol) và 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (13 mg, 0,057 mmol) được bổ sung. Lọ phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chia tách giữa EtOAc và nước. Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết 2 lần nữa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau đó được kết hợp, được làm khô, được lọc và được cô đặc với phần cặn thô thu được được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

ES/MS: 550,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,23 - 3,98 (m, 4H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 4H), 3,58 - 3,42 (m, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,79 - 1,38 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 59: Ví dụ 515, Ví dụ 516, và Ví dụ 517:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit



6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit: 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit (140 mg, 0,26 mmol) dưới dạng hỗn hợp chứa 4 đồng phân không đối quang (thu được như được mô tả trong Quy trình 2 nhưng có sự thay thế 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit cho 2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit) được tinh chế bằng cách sử dụng SFC không đối xứng để tạo ra hai đồng phân không đối quang tinh khiết và hai đồng phân không đối quang ở dạng hỗn hợp.

Ví dụ 515: ES/MS: 543,5 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Ví dụ 516: ES/MS: 543,4 [$M+H^+$].

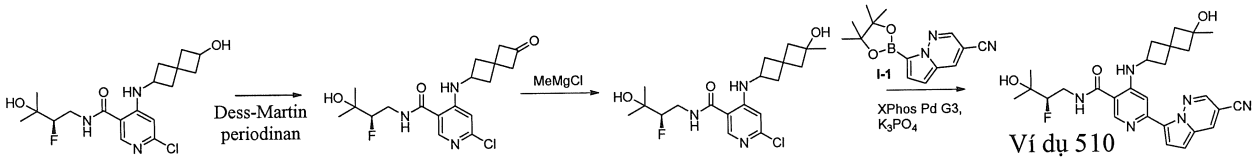
Ví dụ 517: ES/MS: 543,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 2H), 3,62 - 3,41 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m,

1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,01 (m, 3H), 1,80 - 1,41 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 60: Ví dụ 510:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit



(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit: (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit (0,20 g, 0,52 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL) sau đó Dess-Martin periodinan (0,26 g, 0,62 mmol) được bổ sung dưới dạng phần duy nhất và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) và được chiết 2 lần bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 384,3 $[M+H^+]$.

(R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit: (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit (0,14 g, 0,37 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và được giảm nhiệt độ xuống 0°C bằng cách sử dụng bể nước đá/nước. Sau đó MeMgCl (3,0M trong THF, 0,43 mL, 1,3 mmol) được bổ sung từng giọt ở 0°C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được dừng cẩn thận bằng nước (1 mL) được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (10 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 400,4 [M+H$^+$]

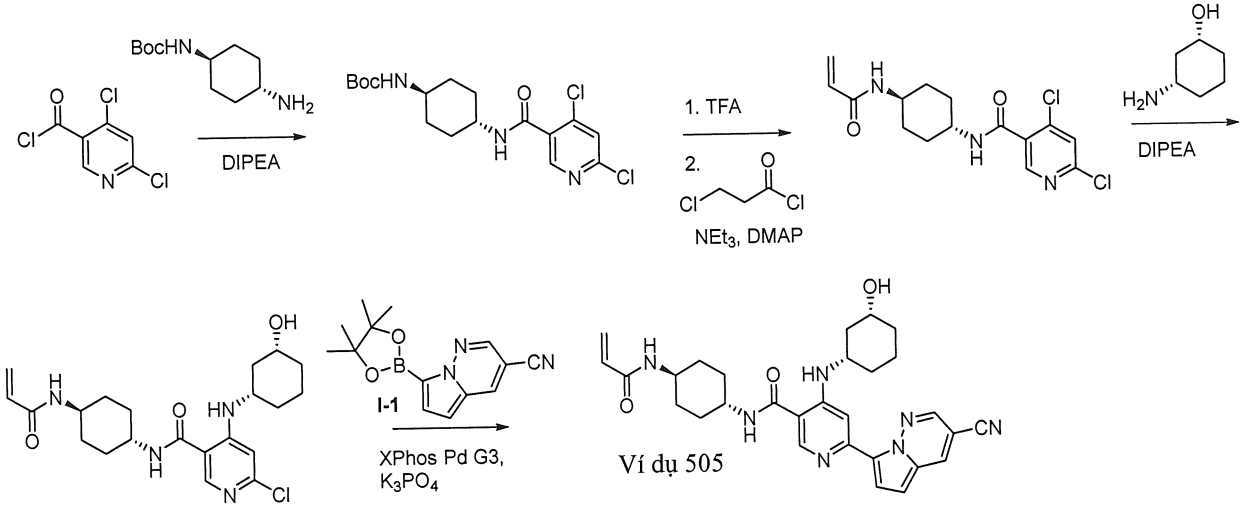
(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit (Ví dụ 510): (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit được tạo thành hợp chất cuối cùng (Ví dụ 510) như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

ES/MS: 507,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,03 - 3,82 (m, 1H), 3,59 - 3,37 (m, 1H), 2,82 - 2,62 (m, 2H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 61: Ví dụ 505:

N-((1r,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit



Tert-butyl ((1r,4r)-4-(4,6-diclonicotinamido)xyclohexyl)carbamat: 4,6-diclonicotinoyl clorua (11,0 g, 52,1 mmol) được hòa tan trong DCM (150 mL) và được bổ sung từng giọt trong 1 giờ vào dung dịch chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-

aminoxyclohexyl)carbamat (11,7 g, 54,7 mmol) trong DCM (100 mL) ở 0°C. Sau 10 phút hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào phễu tách và được rửa bằng 0,1N HCl (30 mL) sau đó là nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ với hexan/DCM (1:1) để tạo ra hợp chất mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

N-((1r,4r)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4,6-diclonicotinamit: Tert-butyl ((1r,4r)-4-(4,6-diclonicotinamido)xyclohexyl)carbamat (0,30 g, 0,77 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (1 mL) và được khuấy ở 25°C. Sau 10 phút hỗn hợp phản ứng trực tiếp được cô đặc đến khô. Chất trung gian amin sau đó được cho vào DCM (6 mL) tiếp theo đó trimetylamin (0,32 mL, 2,3 mmol) và DMAP (4,7 mg, 0,038 mmol) được bổ sung và dung dịch thu được được giảm nhiệt độ xuống 0°C. 3-clopropanoyl clorua (0,081 mL, 0,85 mmol) sau đó được bổ sung tiếp theo đó bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm lên đến 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 342,1 [$M+H^+$].

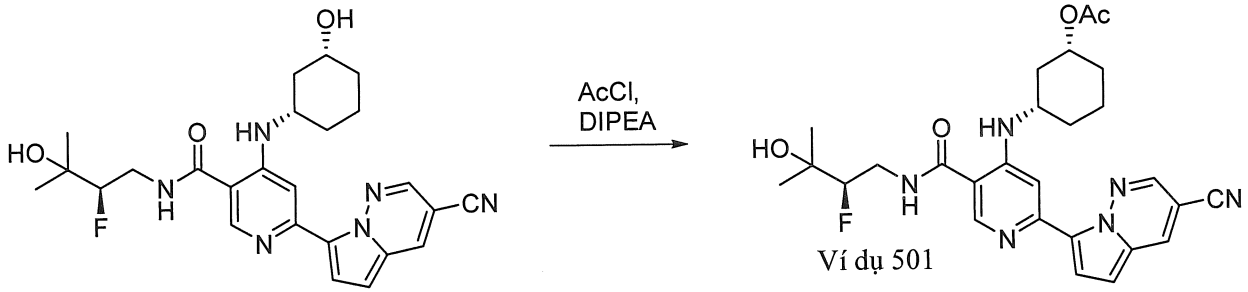
N-((1r,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit (Ví dụ 505): N-((1r,4r)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4,6-diclonicotinamit được tạo thành sản phẩm cuối cùng (Ví dụ 505) như được mô tả trong 2 bước cuối cùng của Quy trình 2 nhưng có sự thay thế N-((1r,4r)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4,6-diclonicotinamit cho (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit.

ES/MS: 528,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,14 (m, 2H), 5,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 6H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 4H), 1,62 - 1,30 (m, 4H).

Quy trình 62: Ví dụ 501:

(1R,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl axetat



Ví dụ 501

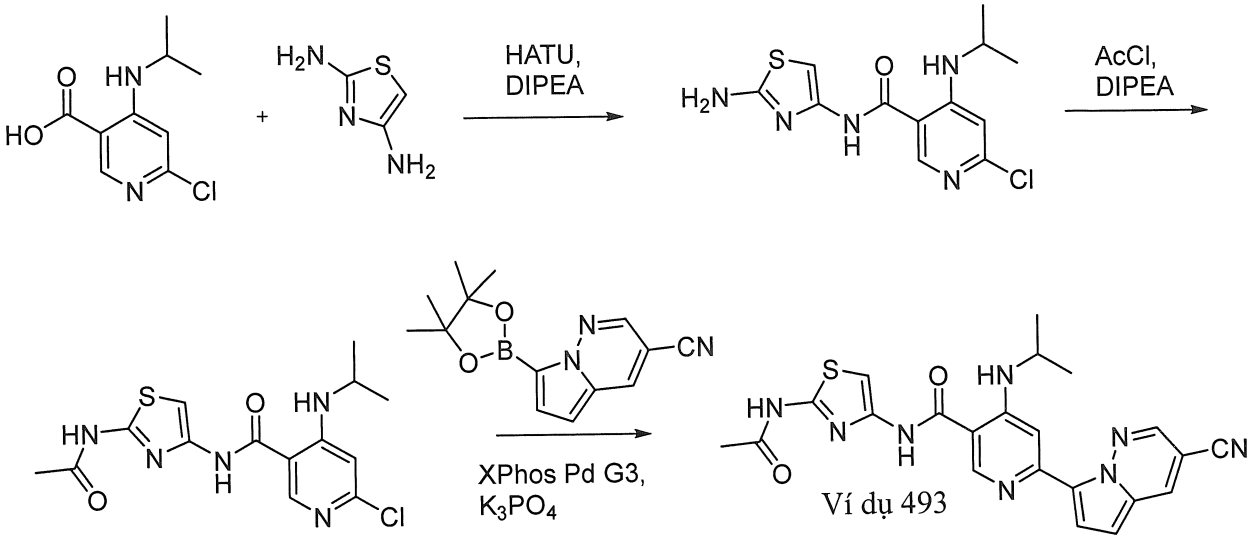
N-((1r,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit (Ví dụ 501): 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit (Ví dụ 2, 48 mg, 0,10 mmol) được hòa tan trong THF (1 mL) ở 25°C. Dung dịch này được bổ sung DIPEA (0,087 mL, 0,50 mmol) sau đó là axetic anhydrit (0,094 mL, 1,0 mmol). Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (3 mL), và được chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 523,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95 - 1,70 (m, 5H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 63: Ví dụ 493:

N-(2-axetamidothiazol-4-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



N-(2-aminothiazol-4-yl)-6-clo-4-(isopropylamino)nicotinamit: Hỗn hợp chứa axit 6-clo-4-(isopropylamino)nicotinic (0,15 g, 0,70 mmol), 2,4-diamino thiazol hydroclorua (0,21 g, 1,4 mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat (0,32 g, 0,84 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,40 ml, 2,3 mmol) trong 20 mL DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung, và sản phẩm được chiết vào etyl axetat. Dung dịch etyl axetat được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan).

ES/MS: 312,1 ($M+H^+$).

N-(2-axetamidothiazol-4-yl)-6-clo-4-(isopropylamino)nicotinamit: N-(2-aminothiazol-4-yl)-6-clo-4-(isopropylamino)nicotinamit (50 mg, 0,16 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL) ở 25°C. Dung dịch này được bổ sung DIPEA (0,084 mL, 0,48 mmol) sau đó là axetyl clorua (0,013 mL, 0,18 mmol). Sau 30 phút hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (3 mL, và được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 354,3 ($M+H^+$).

N-(2-axetamidothiazol-4-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (Ví dụ 493): N-(2-axetamidothiazol-4-yl)-6-clo-4-(isopropylamino)nicotinamit được tạo thành sản phẩm cuối cùng (Ví dụ 493) như

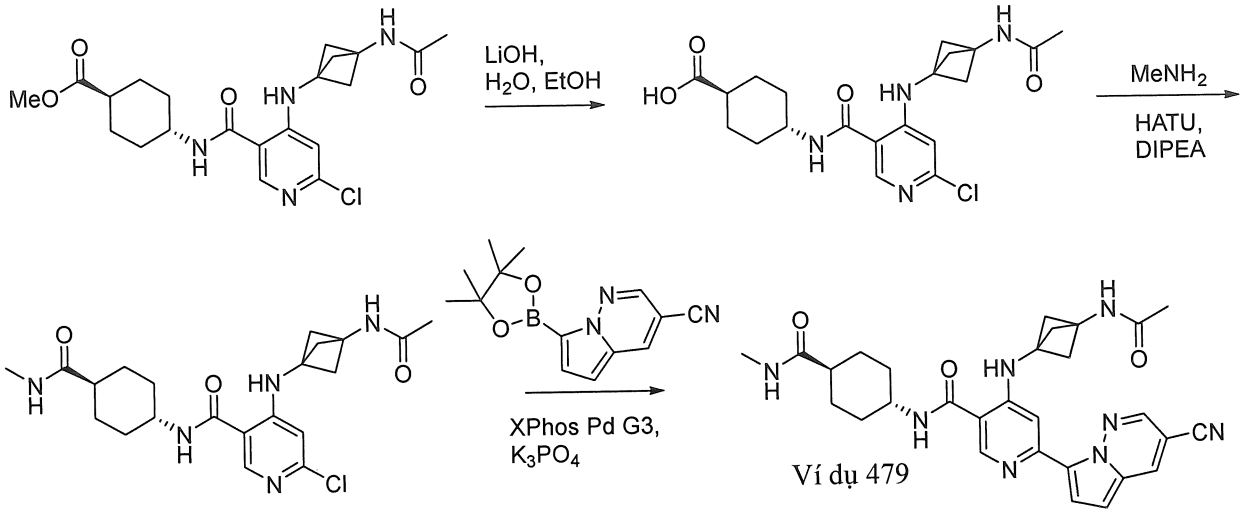
được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế N-(2-axetamidothiazol-4-yl)-6-clo-4-(isopropylamino)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

ES/MS: 461,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Quy trình 64: Ví dụ 479:

4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit



Axit (1r,4r)-4-(4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clonicotinamido)xyclohexan-1-carboxylic: Metyl (1r,4r)-4-(4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clonicotinamido)xyclohexan-1-carboxylat (0,097 g, 0,22 mmol) (thu được như được mô tả trong các bước từ 1 đến 3 của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit cho 3-metyloxetan-3-amin và metyl (1r,4r)-4-aminoxyclohexan-1-carboxylat cho (R)-4-amino-3-flo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua) được hòa tan trong etanol (2 mL) sau đó lithi hydroxit (16 mg, 0,69 mmol) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong nước (0,8 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ tại thời điểm này etanol được loại bỏ, dung dịch nước còn lại được điều chỉnh đến

pH 3-4 bằng cách sử dụng 1,0M HCl và sản phẩm mong muốn được thu bằng cách lọc.

ES/MS: 421,3 ($M+H^+$).

4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clo-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa axit (1r,4r)-4-(4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clonicotinamido)xyclohexan-1-carboxylic (23 mg, 0,055 mmol), metylamin hydroclorua (4,4 mg, 0,066 mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat (25 mg, 0,066 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,03 ml, 0,16 mmol) trong 1 mL DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Nước được bổ sung, và sản phẩm được chiết vào etyl axetat. Dung dịch etyl axetat được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan).

ES/MS: 434,2 ($M+H^+$).

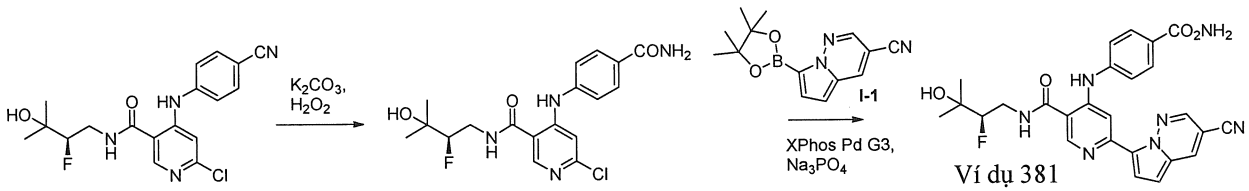
4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit (Ví dụ 479): 4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clo-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit được tạo thành sản phẩm cuối cùng (Ví dụ 479) như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế 4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-clo-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

ES/MS: 541,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,92 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,31 (m, 2H).

Quy trình 65: Ví dụ 381:

(R)-4-((4-((aminooxy)carbonyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



(R)-4-((4-carbamoylphenyl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: (R)-6-clo-4-((4-xyanophenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (80 mg, 0,21 mmol) (được tổng hợp như được mô tả trong Quy trình 24) được hòa tan trong DMSO (2 mL). Kali carbonat (0,29 g, 2,1 mmol) và 30% H_2O_2 (0,22 mL, 2,1 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm qua đêm ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được chia tách giữa EtOAc và nước, lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

ES/MS: 395,17 [$M+H^+$].

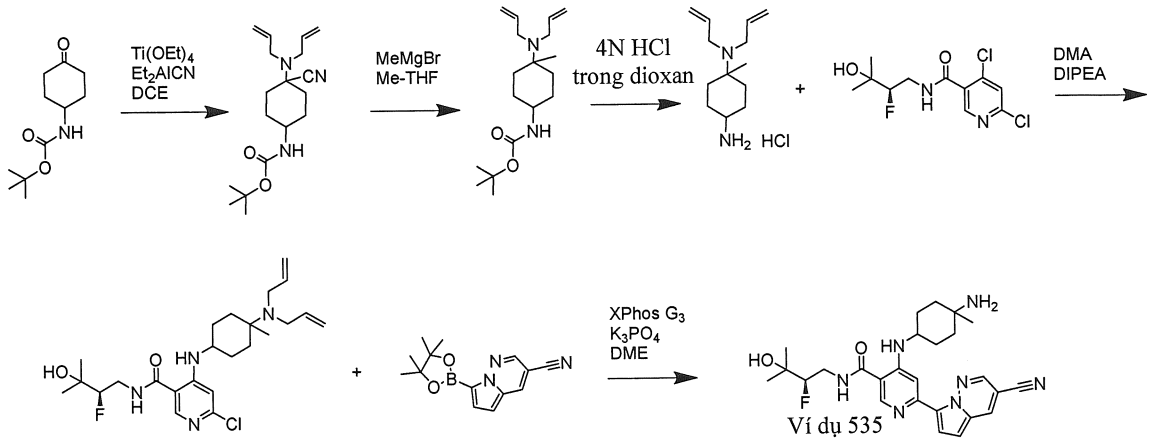
(R)-4-((4-((aminooxy)carbonyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 381): (R)-4-((4-((aminooxy)carbonyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit được tổng hợp theo cách giống như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 1 nhưng có sự thay thế (R)-4-((4-carbamoylphenyl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit cho (R)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit.

ES/MS: 502,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 49,1, 7,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 36,2, 15,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,35 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 66: Ví dụ 535:

(R)-4-((4-amino-4-metylxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



Tert-butyl (4-xyano-4-(diallylamino)xyclohexyl)carbamat: Huyền phù chứa N-4-boc-aminoxyclohexanon (3,54 g, 16,6 mmol) và diallylamin (2,04 ml, 16,6 mmol) trong 0,5M DCE (33 ml) ở 0°C được bổ sung titan (iv) etoxit (3,79 g, 16,6 mmol). Hỗn hợp này được khuấy và được làm ấm chậm đến nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Dung dịch trong màu nâu hơi đỏ lại được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch dietyl nhôm xyanua 1M, 1,0M trong toluen (19,92 ml) được bổ sung kèm khuấy mạnh. Hỗn hợp này được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 40 mL diclometan và 40 mL etyl axetat. Xelit (4g) được bổ sung, và hỗn hợp lại được làm lạnh xuống 0°C. Nước (10 mL) được bổ sung chậm kèm khuấy mạnh. Sau khi khuấy 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, natri sulfat khan được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua đệm xelit, sau đó được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan).

1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 5,87 (dtt, *J* = 16,7, 10,3, 6,2 Hz, 2H), 5,30 – 5,06 (m, 4H), 4,46 (s, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,32 (tt, *J* = 6,3, 1,4 Hz, 4H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 2H), 1,84 (dddd, *J* = 31,7, 11,2, 8,7, 3,6 Hz, 1H), 1,72 – 1,46 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

Tert-butyl (4-(diallylamino)-4-metylxyclohexyl)carbamat: Tert-butyl (4-xyano-4-(diallylamino)xyclohexyl)carbamat (0,2 g, 0,63 mmol) được hòa tan trong 0,2M 2-metyltetrahyrofuran (3,2 ml) và được làm lạnh trong bể nước đá trước khi metylmagie bromua (3,4M trong MeTHF, 0,58 ml, 1,97 mmol) được bổ sung. Hỗn

hợp này được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm này LC/MS chỉ ra phản ứng gần hoàn thành. Sau khi được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, hỗn hợp được làm nguội trong bể nước đá và được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô.

ES/MS: 309,1 [$M+H^+$].

(R)-6-clo-4-((4-(diallylamino)-4-metylxyclohexyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Tert-butyl (4-(diallylamino)-4-metylxyclohexyl)carbamat (0,14 g, 0,47 mmol) được xử lý bằng dung dịch hydro clorua, (4,0M trong 1,4-dioxan, 1,17 ml, 4,68 mmol) trong 0,2M 1,4-dioxan (2,33 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dietyl ete và sản phẩm kết tủa được phân tách bằng cách lọc chân không, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô trong chân không trong 1 giờ để tạo ra N1,N1-diallyl-1-metylxyclohexan-1,4-diamin hydroclorua (119,44 mg, 0,49 mmol). Hỗn hợp này được bổ sung (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (120 mg, 0,41 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,29 ml, 1,63 mmol) trong DMA (0,4 ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Dung dịch sản phẩm đã được rửa giải được bazơ hóa bằng natri bicarbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm dưới dạng bazơ tự do.

ES/MS: 467,5 [$M+H^+$].

(R)-4-((4-amino-4-metylxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

Hỗn hợp chứa (R)-6-clo-4-((4-(diallylamino)-4-metylxyclohexyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (90 mg), boronat este (78 mg), XPhos Pd G3 (17 mg), 2M kali phosphat ba lần (0,2 ml) và 0,15M DME (1,22 ml) được khử khí trong 1 phút, sau đó được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 125°C trong 25

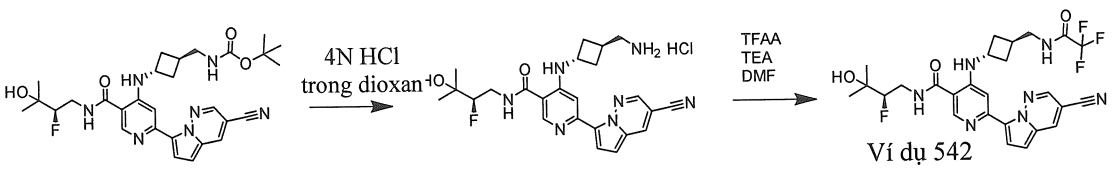
phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 494,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 2,23 - 1,71 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 67: Ví dụ 542:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((2,2,2-trifloaxetamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit



Ví dụ 542

4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Dung dịch chứa tert-butyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat (475 mg, Ví dụ 549) trong 6 mL 1,4-dioxan được xử lý bằng 3,5 mL dung dịch hydro clorua 4M trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp này được khuấy trong 7 giờ. Dietyl ete được bổ sung để kết tủa hoàn toàn muối, mà được thu gom bằng cách lọc chân không và được làm khô trong chân không. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho hầu hết các ví dụ, nhưng có thể được tinh chế thêm bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 466,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz,

1H), 4,59 - 4,29 (m, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,7, 2,1 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,74 (tt, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 2,55 (ddd, J = 12,7, 7,4, 4,3 Hz, 2H), 2,41 (ddd, J = 13,2, 9,2, 6,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((2,2,2-trifloaxetamido)metyl)xyclobutyl)amino) nicotinamit: Hỗn hợp chứa 4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (13,5 mg), trifloaxetic anhydrit (0,012 mL) và trietylamin (0,015 mL) trong DMF (0,15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Cần bổ sung thêm trifloaxetic anhydrit để hoàn thành phản ứng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 562,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J = 11,8, 7,7, 3,8 Hz, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 68: Ví dụ 545:

Metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat

Ví dụ 545

Metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat: Huyền phù chứa 4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (430 mg) trong 17 mL diclometan được xử lý bằng 8,5 mL dung dịch natri bicarbonat bão hòa và sau đó bằng metyl cloformat (2,65 ml, dung

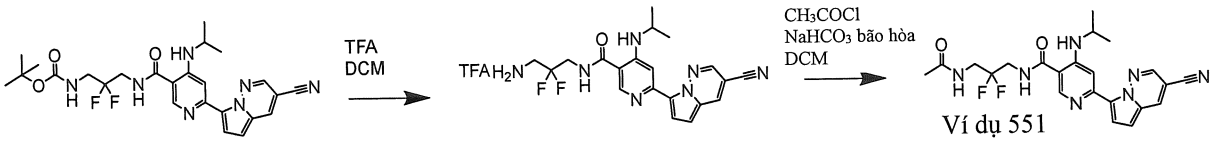
dịch 5% trong DCM) ở nhiệt độ trong phòng kèm khuấy mạnh. Phản ứng được hoàn thành trong 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM. Pha nước được loại bỏ và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 524,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 2H), 2,34 - 2,15 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 69: Ví dụ 551:

N-(3-axetamido-2,2-diflopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit



Ví dụ 551

N-(3-amino-2,2-diflopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit trifloaxetat: Dung dịch chứa tert-butyl (3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamido)-2,2-diflopropyl)carbamat (172 mg) trong 3 mL DCM và 1 mL axit trifloaxetic được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào natri bicarbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm bổ sung thu được bằng cách sấy thăng hoa pha nước và sau đó chiết các chất rắn bằng metanol. Sản phẩm thô thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất giả định bằng 100%, khi mà khối lượng lớn do tạp nhiễm muối vô cơ. Phân đoạn chứa sản phẩm được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 414,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 - 8,51 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 3H), 2,97 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

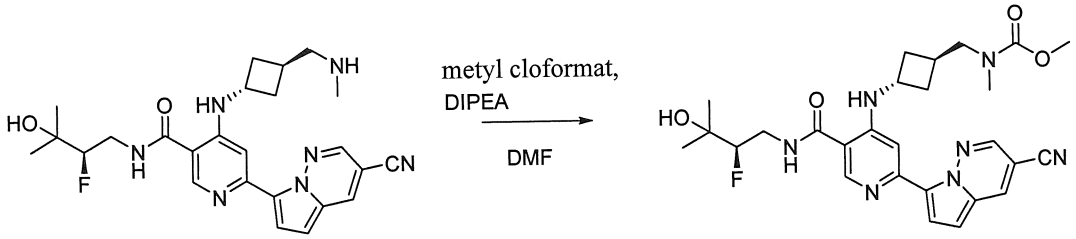
N-(3-axetamido-2,2-diflopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit: Hỗn hợp chứa N-(3-amino-2,2-diflopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit (50% tinh khiết, 33 mg,), 1,1M natri bicarbonat (181,41 µl), và 0,1M DCM (399,1 µl) được khuấy mạnh khi bổ sung axetyl clorua (4,27 µl). Bổ sung thêm axetyl clorua để phản ứng hoàn thành. Sản phẩm được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 456,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,85 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Quy trình 70: Ví dụ 620:

Metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl) (metyl)carbamat



Metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl) (metyl)carbamat (Ví dụ 620): Dung dịch chứa 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((metylamino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit (120 mg, 0,25 mmol, được điều chế như được mô tả trong Quy trình 75 nhưng có sự thay thế 2,0M CH_3NH_2 trong

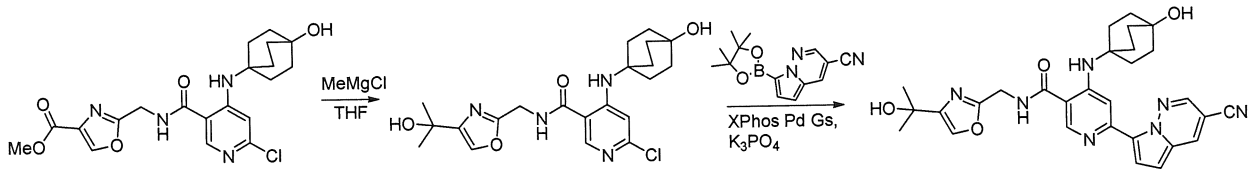
THF cho $CF_3CH_2NH_2$) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DIPEA (0,22 mL, 1,25 mmol) và metyl cloformat (47 mg, 0,50 mmol). Sau 10 phút hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm cuối cùng dưới dạng muối TFA.

ES/MS: 538,3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,25 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 1H), 3,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).

Quy trình 71: Ví dụ 622:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)oxazol-2-yl)metyl)nicotinamit



6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)oxazol-2-yl)metyl)nicotinamit: Dung dịch chứa metyl 2-((6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)metyl)oxazol-4-carboxylat (88 mg, 0,20 mmol, được điều chế như được mô tả trong Quy trình 1 với nguyên liệu ban đầu thích hợp) trong THF (5 mL) được bổ sung từng giọt metylmagie clorua (3,0M trong Et_2O, 0,34 mL, 1,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút hỗn hợp phản ứng được dừng bằng cách bổ sung chậm nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 435,6 $[M+H]^+$

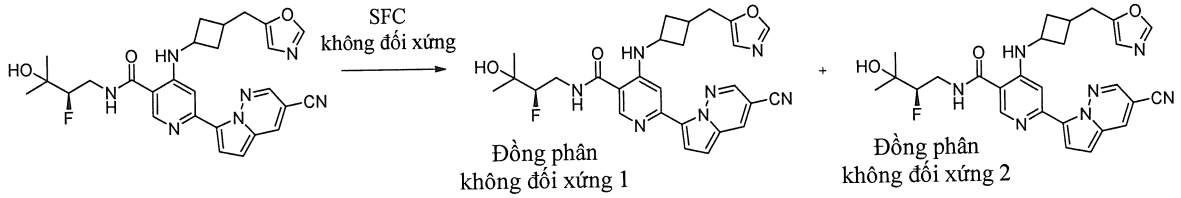
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)oxazol-2-yl)metyl)nicotinamit (Ví dụ 622): 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)oxazol-2-yl)metyl)nicotinamit được điều chế như được mô tả trong bước cuối cùng của Quy trình 2 nhưng có sự thay thế 6-clo-N((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S, 3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino) nicotinamit bằng 6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)oxazol-2-yl)metyl)nicotinamit.

ES/MS: 542,4 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 6H), 2,09 – 1,82 (m, 6H), 1,50 (s, 6H).

Quy trình 72: Ví dụ 638 và Ví dụ 640:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit



(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit: (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit (20 mg, 0,039 mmol) dưới dạng hỗn hợp của hai đồng phân được chia tách bằng cách sử dụng cột SFC OJ-H, đồng dung môi: 30% MeOH/DEA.

Đồng phân không đối quang 1 Ví dụ 638:

ES/MS: 518,4 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 2H), 4,08 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,08 - 2,95 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

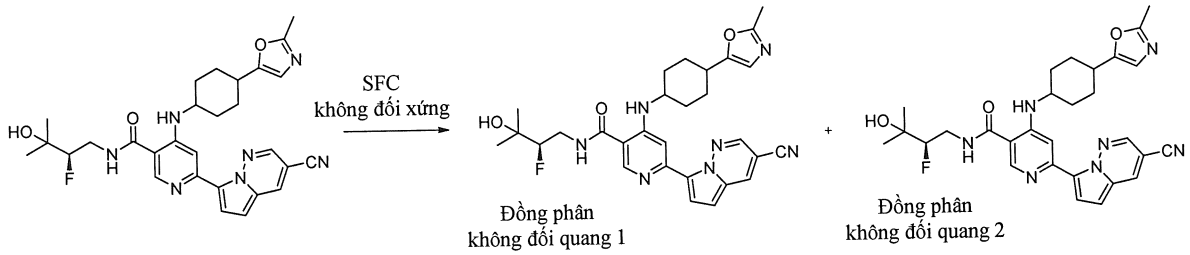
Đồng phân không đối quang 2 Ví dụ 640:

ES/MS: 518,4 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 4,08 - 3,79 (m, 1H), 3,65 - 3,41 (m, 1H), 2,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,48 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 73: Ví dụ 645 và Ví dụ 646:

(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit



(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit: (R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit (49 mg, 0,090 mmol) dưới dạng hỗn hợp của hai đồng phân được tách bằng cách sử dụng cột SFC OD-H, đồng dung môi: 30% EtOH.

Đồng phân không đối quang 1 Ví dụ 645:

ES/MS: 546,5 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,05 - 3,82 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 6H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

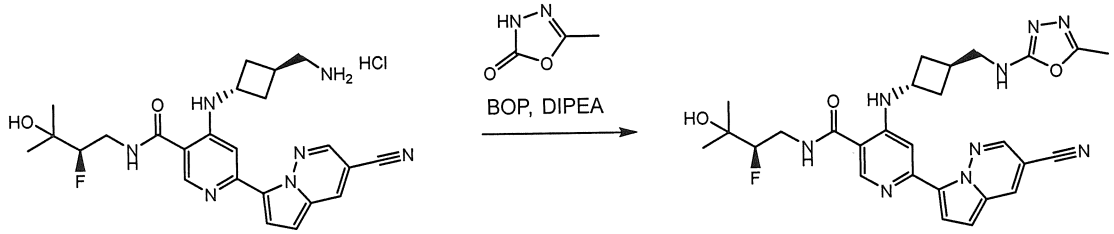
Đồng phân không đối quang 2 Ví dụ 646:

ES/MS: 546,4 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 2H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 - 2,13 (m, 4H), 1,83 - 1,52 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 74: Ví dụ 694:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)metyl)xyclobutyl)amino) nicotinamit



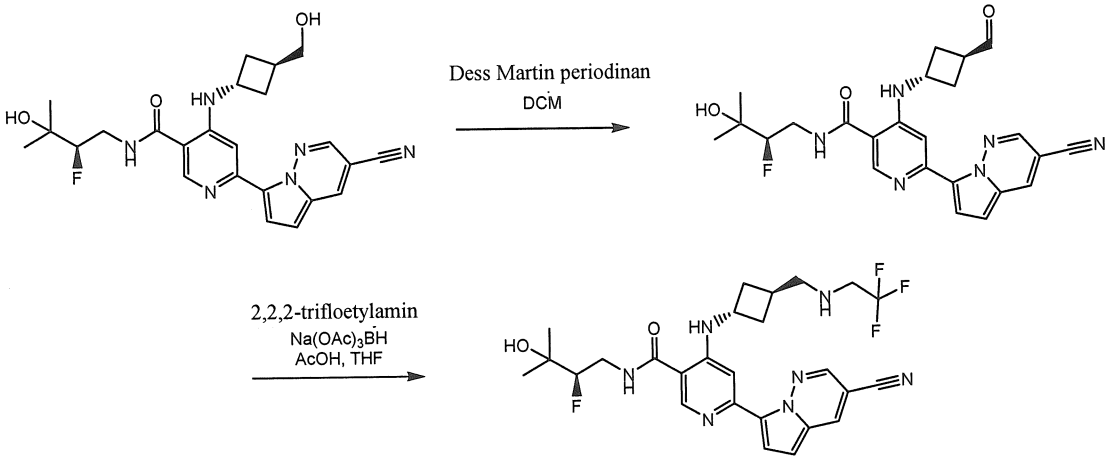
Dung dịch chứa 4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (33 mg, 0,07 mmol), 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (6,58 mg, 0,07 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (68,7 µl, 0,39 mmol) trong DMF (200 µl) được xử lý bằng (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (30,53 mg, 0,07 mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào nước lạnh và được chiết vào etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 548,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,31 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,36 (m, 3H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,50 (ddd, J = 12,4, 7,4, 3,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 75: Ví dụ 700:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit



6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-formylxyclobutyl)amino)nicotinamit. Huyền phù chứa 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit, được điều chế trong quy trình 2, (120 mg, 0,257 mol) trong DCM (1 mL) được bổ sung Dess Martin periodinan (130,92 mg, 0,31 mol). Nghiền bằng sóng âm trong vài phút tạo thành dung dịch. Sau 30 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được hoàn thành bằng LCMS. Phản ứng được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng natri bicarbonat bão hòa, và sau đó được chiết ngược bằng etyl axetat. Sản phẩm thô đã cô đặc và làm khô được chạy sắc ký sử dụng 100% etyl axetat để tạo ra sản phẩm. ES/MS: 465,4 (M+H$^+$).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)

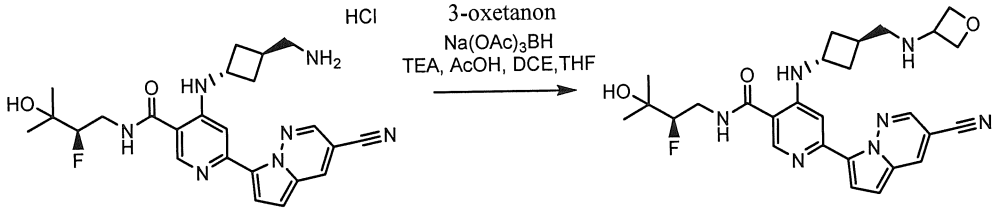
nicotinamit (Ví dụ 700). Dung dịch chứa 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-formylxyclobutyl)amino) nicotinamit (30 mg, 0,06 mmol) và 2,2,2-trifloetylamin hydroclorua (7,14 mg, 0,07 mmol) trong DCM (0,33 mL) được bổ sung AcOH (2 giọt). Sau 1 giờ, natri triaxetoxyborohydrua (27 mg, 0,13 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng gradien của etyl axetat tăng trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

ES/MS: 548,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 2H), 3,94 (qd, J = 9,1, 4,0 Hz, 3H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 1,99 (q, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 1,5 Hz, 6H).

Quy trình 76: Ví dụ 702:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((oxetan-3-ylamino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit



6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((oxetan-3-ylamino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit. Hỗn hợp chứa 4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (31,9 mg, 0,06 mmol), 3-oxetanon (0,02 ml, 0,32 mmol) và trietylamin (0,01 ml, 0,06 mmol) trong 0,2M DCE (0,32 ml) và 0,2M THF (0,32 ml) được bổ sung axit axetic băng (0,02 ml, 0,33 mmol) và phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri xyanoborohydrua (20,17 mg, 0,32 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 55°C qua đêm. Natri bicarbonat bão hòa được bổ sung và sản phẩm được chiết vào DCM, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc,

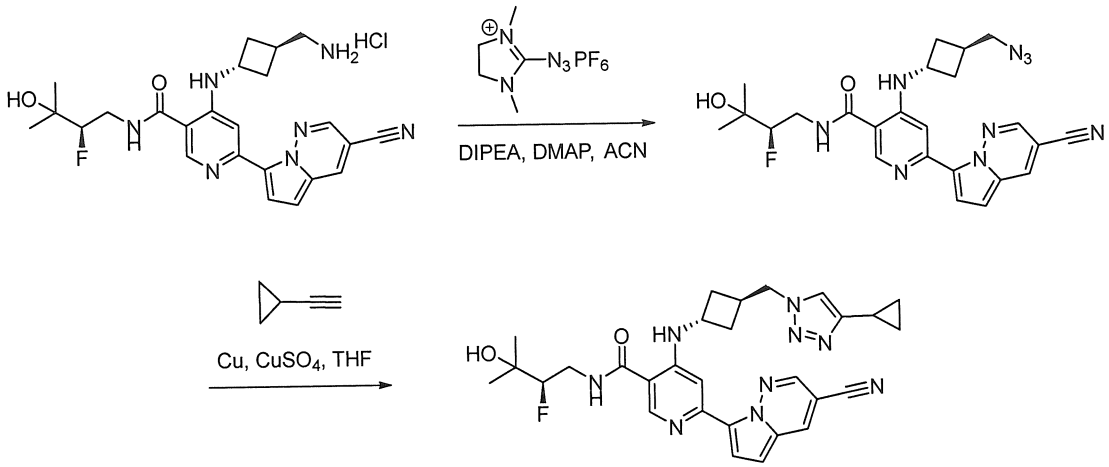
được cô đặc và được tinh chế bằng RP-HPLC HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 522,3 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 3H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,72 - 3,39 (m, 2H), 3,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,67 - 2,39 (m, 4H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 77: Ví dụ 704:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-((4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl) nicotinamit



4-(((1r,3R)-3-(azidometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit. Hỗn hợp được làm lạnh đột ngột bằng bể nước đá chứa 4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit hydroclorua (50 mg, 0,1 mmol), DMAP (14,6 mg, 0,12 mmol) và N-etyldiisopropylamin (34,7 µl, 0,2 mmol) trong 0,9 mL axetonitril được bổ sung hexaflo-l6-phosphan, muối 2-azido-1,3-dimetyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium (ADMP, 34,08 mg, 0,12 mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến 30°C và được khuấy qua đêm, sau đó trong 1 giờ ở 40°C. Dung dịch

này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được sử dụng mà không cần xử lý thêm.

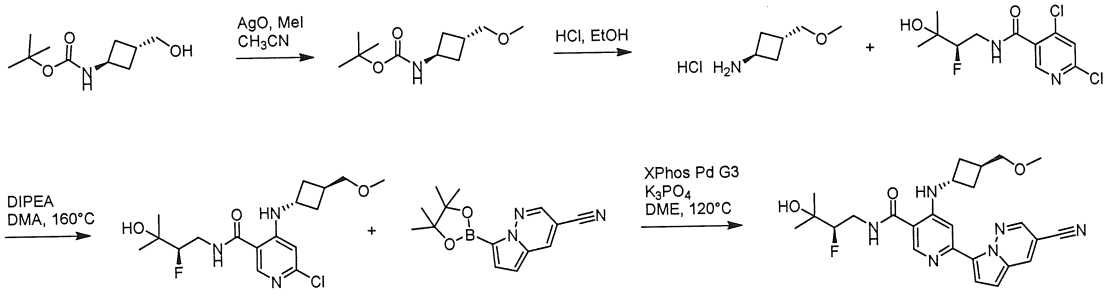
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-((4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 704). Một nửa dung dịch chứa 4-(((1r,3R)-3-(azidometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit từ bước trên đây được pha loãng bằng 1 mL THF. Dung dịch này được bổ sung 0,5M 10% $CuSO_4$ (0,1 ml), đồng (9 mg), và cuối cùng là etynylxyclopropan, 0,4M trong THF (0,12 ml). Sau khi được khuấy qua đêm, hỗn hợp được cô đặc, sau đó được pha loãng bằng 1,8 mL metanol để tinh chế bằng RP-HPLC HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 558,2 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,21 (m, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 1H), 1,27 (m, 7H), 1,02 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,70 (m, 2H).

Quy trình 78: Ví dụ 706:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit



Tert-butyl ((1r,3r)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)carbamat. Hỗn hợp chứa tert-butyl ((1r,3r)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)carbamat (230 mg, 1,14 mmol), 11 mL axetonitril, bạc oxit (141,55 mg, 1,14 mmol), và iodometan (11,49 ml, 97,14 mmol) được gia nhiệt ở 40°C trong 26 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và sau đó được làm khô tiếp trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

(1r,3r)-3-(metoxymetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua. Tert-butyl ((1r,3r)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)carbamat (246 mg, 1 mmol) và 1,25M HCl trong EtOH (4,57 ml) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc và dietyl ete được bổ sung. Hỗn hợp này được nghiền nhanh bằng sóng âm và chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ dietyl ete để tạo ra sản phẩm.

6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit. (R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit 1 (50 mg, 0,17 mmol), (1r,3r)-3-(metoxymetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (70% tinh khiết, 44,04 mg, 0,2 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,12 ml, 0,68 mmol) và DMA (0,17 ml) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 160°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chạy sắc ký sử dụng từ 25% đến 100% etyl axetat trong gradien hexan để thu được sản phẩm.

ES/MS: 374,3 [$M+H^+$].

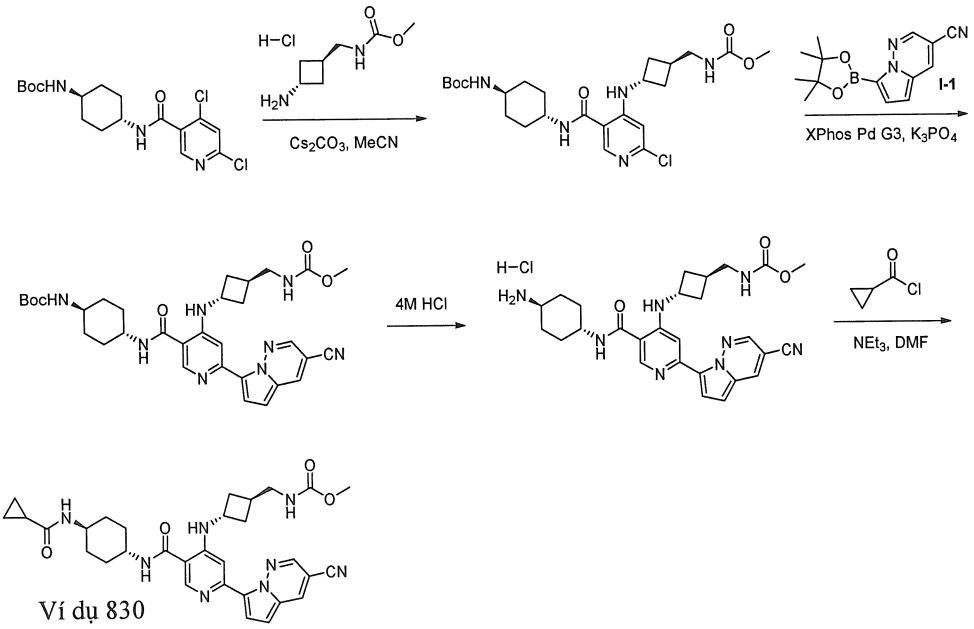
6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit (Ví dụ 706). 6-clo-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit (19 mg, 0,058 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (20,52 mg, 0,076 mmol), XPhos Pd G3 (4,44 mg, 0,01 mmol), 2M kali phosphat ba lần (0,05 ml), và 0,15M DME (0,32 ml) được khử khí cùng nhau trong 1 phút, sau đó được gia nhiệt ở 120°C bằng vi sóng trong 15 phút. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng RP-HPLC HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA).

ES/MS: 481,3 [$M+H^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,35 (m, 2H), 4,07 - 3,87 (m, 1H), 3,59 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,54 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,33 - 1,31 (m, 6H).

Quy trình 79: Ví dụ 830:

Metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((1r,4R)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat



Ví dụ 830

Tert-butyl ((1R,4r)-4-(6-clo-4-(((1r,3R)-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl) xyclobutyl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)carbamat: Lọ vi sóng được nạp tert-butyl ((1r,4r)-4-(4,6-diclonicotinamido)xyclohexyl)carbamat (thu được như được mô tả trong Quy trình 61) (60,0 mg, 0,16 mmol), metyl (((1r,3r)-3-aminoxyclobutyl)metyl)carbamat hydroclorua (45,1 mg, 0,23 mmol), và xesi carbonat (201,4 mg, 0,62 mmol). Butyronitril (1,0 mL) được bổ sung vào lọ này, và lọ được bịt kín và được gia nhiệt bằng nhiệt ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, được pha loãng bằng MeOH, được lọc qua nút xelit, và được cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: MeOH/DCM) để tạo ra sản phẩm.

ES/MS: 510,2 [$M+H^+$].

Tert-butyl ((1R,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)carbamat:

Lọ vi sóng được nạp tert-butyl ((1R,4r)-4-(6-clo-4-(((1r,3R)-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)carbamat (44,5 mg, 0,087 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (30,5 mg, 0,11 mmol), XPhos Pd G3 (7,4 mg, 0,0087 mmol), và kali phosphat (37,0 mg, 0,17 mmol). DME (1,5 mL) và nước (0,35 mL) được bổ sung, và dung dịch được khử khí bằng sục khí agon trong 60 giây. Lọ này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 125°C trong 25 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, được pha loãng bằng MeOH, được lọc qua nút xelit, và được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 617,4 [M+H$^+$].

Metyl (((1R,3r)-3-((5-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat hydroclorua: Chất thô tert-butyl ((1R,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamido) xyclohexyl)carbamat (53,5 mg, 0,087 mmol) được cho vào 4M HCl trong dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Et_2O (3,0 mL) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế.

ES/MS: 517,4 [M+H$^+$].

Metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((1r,4R)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl) metyl)carbamat (Ví dụ 830): Chất thô metyl (((1R,3r)-3-((5-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat hydroclorua (44,8 mg, 0,087 mmol) được cho vào DMF (1,0 mL). Trietylamin (48,4 µL, 0,35 mmol) được bổ sung sau đó là xyclopropancarbonyl clorua (12,6 µL, 0,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được lọc và trực tiếp được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

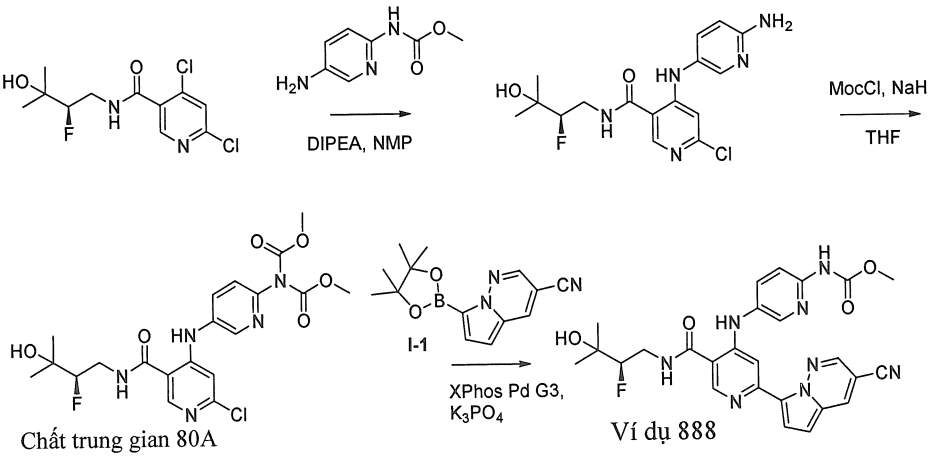
ES/MS: 585,8 [M+H$^+$].

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 - 8,71 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 1H), 4,05

- 3,81 (m, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 4H), 3,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,52 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,17 - 1,89 (m, 4H), 1,67 - 1,29 (m, 5H), 0,90 - 0,79 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H).

Quy trình 80: Ví dụ 888:

Metyl (R)-(5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)carbamat:



Chất trung gian 80A

Ví dụ 888

(R)-4-((6-aminopyridin-3-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl) nicotinamit

(R)-4,6-diclo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (50 mg, 0,169 mmol) và metyl (5-aminopyridin-2-yl)carbamat (38 mg, 0,227 mmol) được bổ sung vào lọ sau đó là NMP (1,5 mL) và DIPEA (0,075 mL, 0,431 mmol). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 160°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô đặc, sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để tạo ra sản phẩm.

ES/MS: 368,1 (M^+).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 35,9, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Chất trung gian 80A: Dung dịch chứa (R)-4-((6-aminopyridin-3-yl)amino)-6-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (50 mg, 0,033 mmol) trong THF (2 ml), được bổ sung NaH (1,58 mg, 60% 0,045 mmol). Sau 10 phút, metyl cloformat (0,01 ml, 0,13 mmol) được bổ sung. Sau 1 giờ, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ES/MS: 484,1 (M^+).

Metyl (R)-(5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)carbamat (Ví dụ 888):

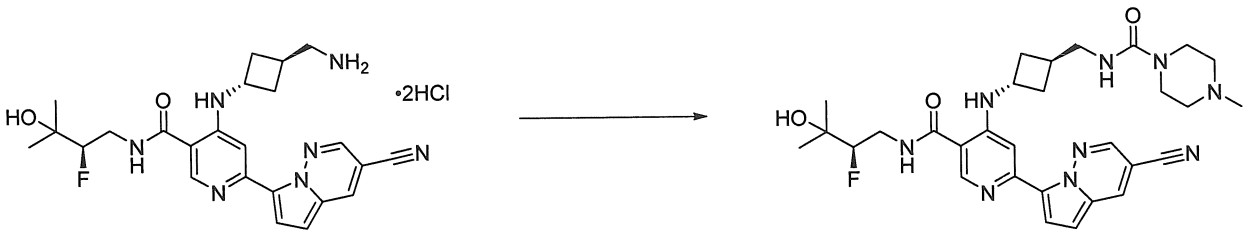
Chất trung gian 80A (0,014 g, 0,05 mmol) và 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (0,013 g, 0,027 mmol) được bổ sung vào lọ vi sóng sau đó là DME (1,5 mL), XPhos Pd G3 (2,6 mg, 0,003 mmol) và K_3PO_4 (0,5M trong nước, 0,15 mL, 0,075 mmol). Hỗn hợp thu được được xối bằng agon trong 2 phút, được bịt kín và được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp và được làm khô lạnh để tạo ra sản phẩm cuối cùng dưới dạng muối TFA.

ES/MS: 533,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 48,9, 9,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,89 (m, 1H), 3,83 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 1,32 (d, J = 9,6 Hz, 6H).

Quy trình 81: Ví dụ 793:

N-(((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit



N-(((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit (Ví dụ 793): Thể nhão chứa 4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit bis-hydroclorua (14 mg, 0,03 mmol) trong THF (0,3 mL) ở 0°C được bổ sung 4-nitrophenyl cloformat (8 mg, 0,04 mmol) và N-etyldiisopropylamin (0,04 mL, 0,23 mmol). Dung dịch thu được sau đó được khuấy trong 1 giờ ở 0°C trước khi 1-metylpiperazin (15 uL, 0,14 mmol) được bổ sung. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và được pha loãng bằng DMF. Chất bay hơi được loại bỏ trong chân không và dung dịch thu được được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

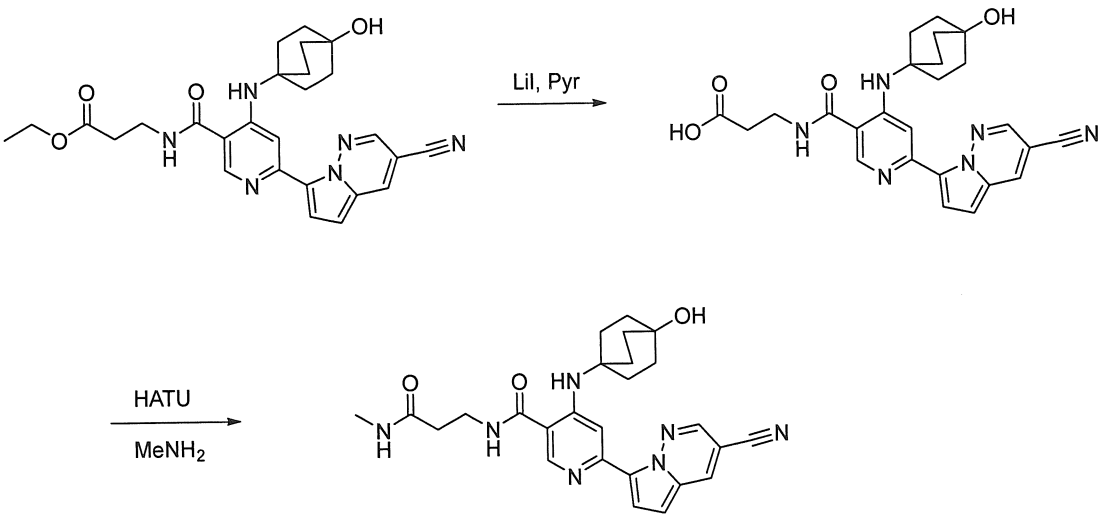
ES/MS: 592,4 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 – 8,70 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,33 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,27 – 3,02 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,57 (td, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 2,47 (ddt, J = 11,3, 7,6, 3,5 Hz, 2H), 2,25 (dtd, J = 12,7, 7,1, 2,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

19F NMR (376 MHz, Metanol-d4) δ -195,76 (ddd, J = 51,1, 36,6, 16,3 Hz).

Quy trình 82: Ví dụ 803:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(3-(metylamino)-3-oxopropyl)nicotinamit



Etyl 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)propanoat: Etyl 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)propanoat được điều chế theo Quy trình 3 có sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Axit 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)propanoic: Etyl 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)propanoat (180 mg, 0,36 mmol) và lithi iodua (482 mg, 3,6 mmol) được kết hợp trong pyridin (3,5 mL) và được gia nhiệt đến 180°C (MW) trong 45 phút và sau đó 30 phút. Dung dịch thu được được pha loãng bằng dung dịch nước axit clohydric 1N và được chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2/MeOH (10:1). Lớp nước thu được sau đó được lọc và kết tủa thu được được kết hợp với các lớp hữu cơ đã thu gom và được cô đặc đến khô. Muối hydroclorua thô thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

ES/MS: 475,4 ($M+H^+$).

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(3-(metylamino)-3-oxopropyl)nicotinamit (Ví dụ 803): Dung dịch chứa hydroclorua của axit 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)propanoic (47 mg, 0,09 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung metylamin (2M trong THF, 0,23 mL, 0,46 mmol) và HATU (45 mg, 0,118 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ

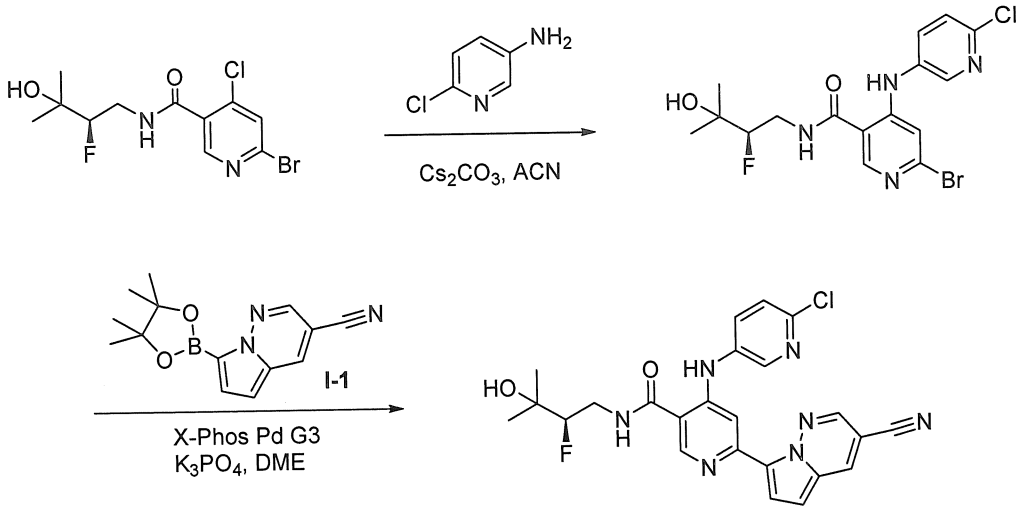
trong phòng trong 1 giờ và hỗn hợp được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 488,5 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (dd, J = 10,4, 5,7 Hz, 6H), 1,93 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H).

Quy trình 83: Ví dụ 965:

(R)-4-((6-clopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



(R)-6-bromo-4-((6-clopyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit: Hỗn hợp chứa (R)-6-bromo-4-clo-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (100 mg, 0,29 mmol), 6-clopyridin-3-amin (49 mg, 0,38 mmol) và xesi carbonat (192 mg, 0,60 mmol) được bổ sung 2,0 mL ACN. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C qua đêm sau đó hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chia tách giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau đó được lọc và được cô đặc. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA). Các phân đoạn sản phẩm được kết hợp, được cô đặc và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicarbonat và được chiết bằng etyl axetat (3x) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bazơ tự do.

ES/MS: 433,1 và 431,5 [M+H$^+$].

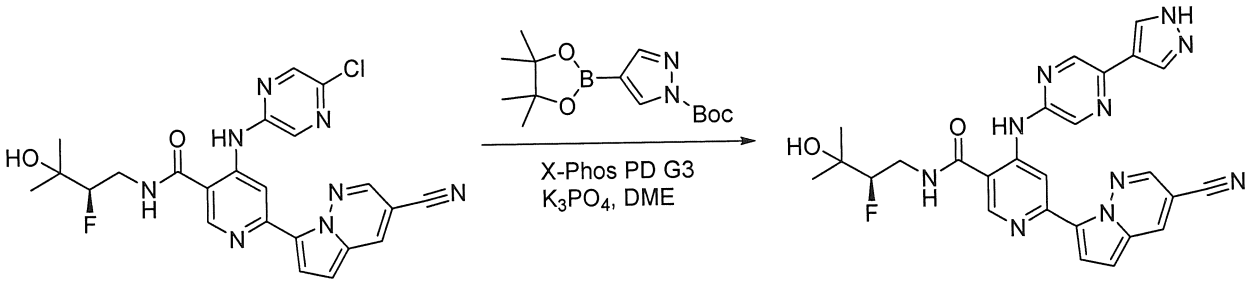
(R)-4-((6-clopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 965): Hỗn hợp chứa (R)-6-bromo-4-((6-clopyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (57 mg, 0,13 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (51 mg, 0,19 mmol), XPhos Pd G3 (11 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,14 ml) trong 1,3 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 50°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 494,3 (M+H$^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 84: Ví dụ 972:

(R)-4-((5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



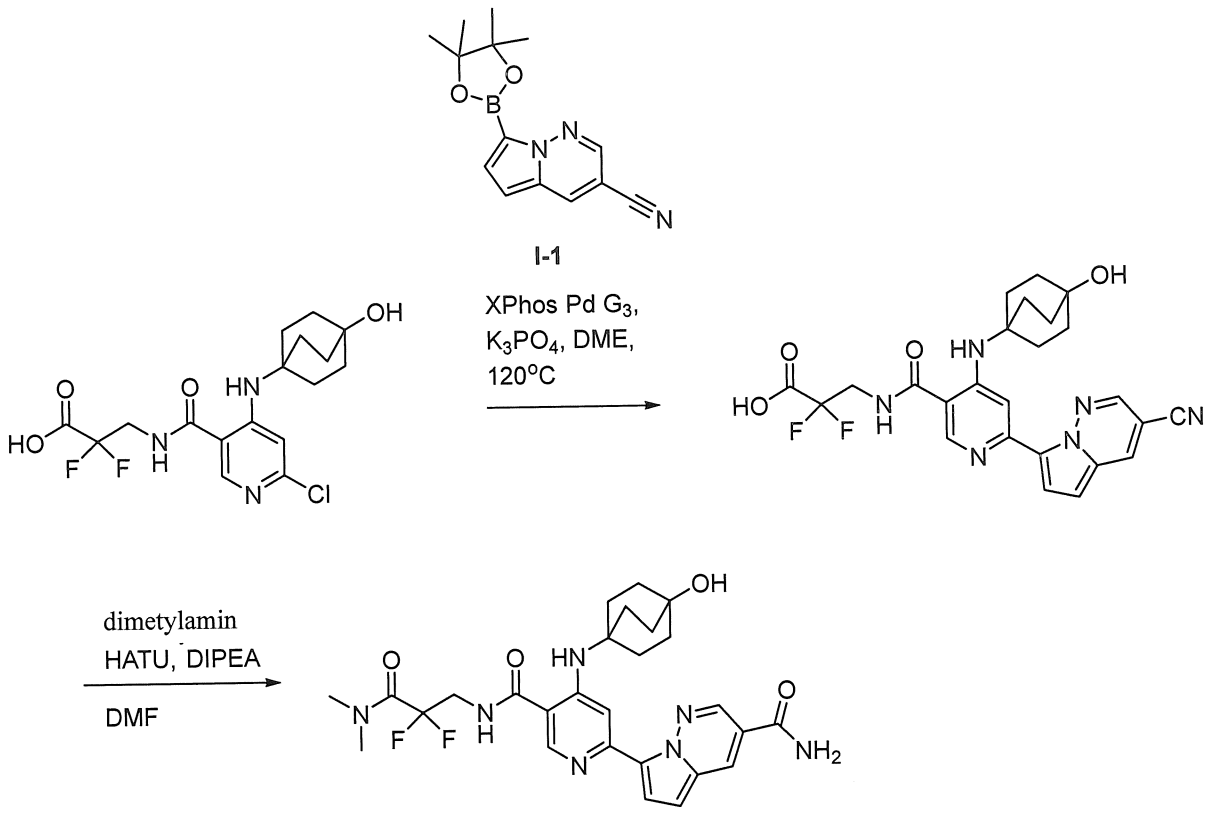
(R)-4-((5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (Ví dụ 972): Hỗn hợp chứa (R)-4-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (15 mg, 0,03 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (18 mg, 0,06 mmol), XPhos Pd G3 (3 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,03 ml) trong 0,3 mL

DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 527,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,3, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,1, 14,7, 1,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).

Quy trình 85: Ví dụ 962:



Axit 3-(6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2,2-diflopropanoic: Được điều chế theo cách giống như (6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl)glyxin trong Quy trình 49 nhưng có sự thay thế metyl 3-amino-2,2-diflopropanoat.

Axit 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2,2-diflopropanoic: Hỗn hợp chứa axit 3-(6-clo-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2,2-diflopropanoic (140 mg, 0,34 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril (**I-1**) (126 mg, 0,47 mmol), XPhos Pd G3 (29 mg), và 2M kali phosphat ba lần (0,34 ml) trong 1,7 mL DME được khử khí bằng agon trong 3 phút, được đậy nắp và được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

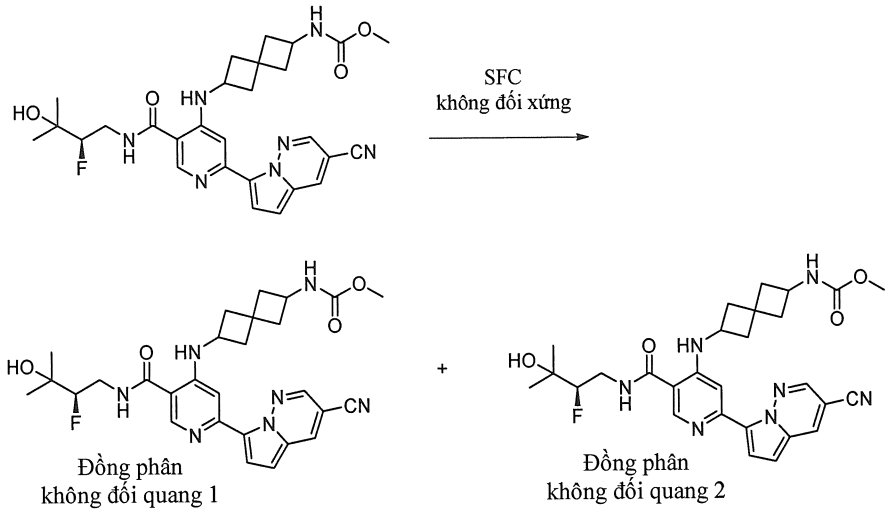
ES/MS: 511,3 ($M+H^+$).

7-(5-((3-(dimetylamino)-2,2-diflo-3-oxopropyl)carbamoyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 962): Dung dịch chứa axit 3-(6-(3-carbamoylpyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2,2-diflopropanoic (83 mg, 0,15 mmol) trong DMF (0,75 mL) được bổ sung 2M dimetylamin (0,15 ml), HATU (85 mg, 0,22 mmol), và DIPEA (0,13 mL, 0,76 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Ngoài sự ghép cặp HATU mong đợi, sự thủy phân của nhóm nitril cũng được quan sát thấy và do vậy sản phẩm được phân tách. Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl 50% (2 lần). Các lớp nước thu được được chiết ngược bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc đến khô. Nguyên liệu thô sau đó được tinh chế bằng RP-HPLC (dung môi rửa giải: nước / MeCN *0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat.

ES/MS: 556,2 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,26 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 2,02 (s, 1H), 1,90 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,36 (dd, J = 6,7, 3,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 5H), 0,92 - 0,84 (m, 1H).

Quy trình 86: Ví dụ 756 và Ví dụ 757:



Metyl (R)-(6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)carbamat:

Metyl (R)-(6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)carbamat (14 mg) dưới dạng hỗn hợp của hai đồng phân được tách bằng cách sử dụng cột SFC AD-H, đồng dung môi: 30% IPA/DEA.

Đồng phân không đối quang 1 Ví dụ 756:

ES/MS: 550,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58 - 3,37 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, J = 11,4 Hz, 1H), 2,60 (ddt, J = 17,5, 11,8, 6,7 Hz, 2H), 2,35 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

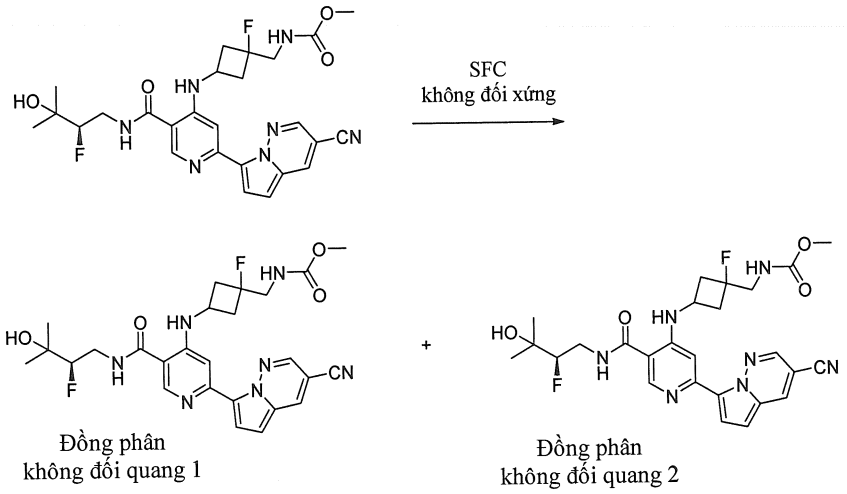
Đồng phân không đối quang 2 Ví dụ 757:

ES/MS: 550,3 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 - 3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,60 (ddt, J = 17,2,

11,7, 6,5 Hz, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Quy trình 87: Ví dụ 764 và Ví dụ 765:



Metyl (R)-((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-floxyclobutyl)metyl)carbamat:

Metyl (R)-((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-floxyclobutyl)metyl)carbamat (160 mg) dưới dạng hỗn hợp của hai đồng phân được tách bằng cách sử dụng cột IC SFC, đồng dung môi: 50% EtOH/DEA.

Đồng phân không đối quang 1 Ví dụ 764:

ES/MS: 542,4 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,31 (m, 1H), 4,09 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (dt, J = 24,8, 7,7 Hz, 3H), 2,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,51 - 2,16 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Đồng phân không đối quang 2 Ví dụ 765:

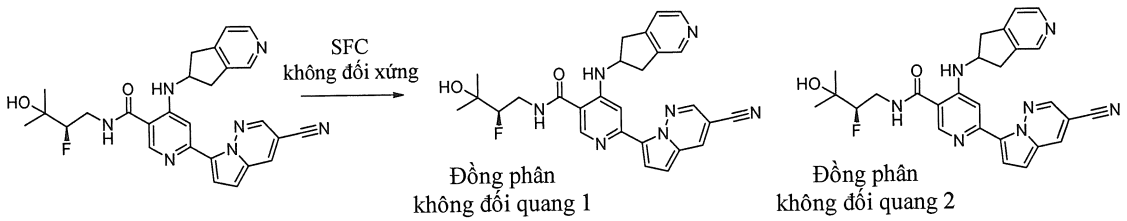
ES/MS: 542,4 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 -

3,40 (m, 3H), 2,89 (ddd, J = 19,0, 14,3, 8,4 Hz, 2H), 2,42 (ddd, J = 19,8, 14,1, 5,7 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Quy trình 88: Ví dụ 676 và Ví dụ 677:

6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-6-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit



6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-6-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl) nicotinamit: 6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-6-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit (75 mg, 0,15 mmol) dưới dạng hỗn hợp của hai đồng phân được tách bằng cách sử dụng SFC OD-H column, đồng dung môi: 30% MeOH/DEA.

Đồng phân không đối quang 1 Ví dụ 676:

ES/MS: 500,4 ($M+H^+$).

1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,73 (m, 2H), 8,72 - 8,59 (m, 3H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,04 (tt, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,73 (m, 3H), 3,58 - 3,35 (m, 3H), 1,25 (d, J = 1,7 Hz, 6H).;

Đồng phân không đối quang 2 Ví dụ 677:

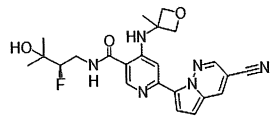
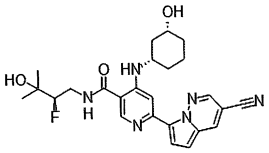
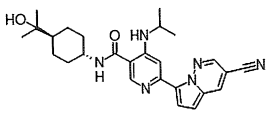
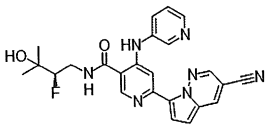
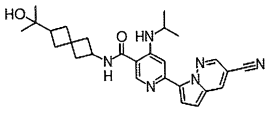
ES/MS: 500,3 ($M+H^+$).

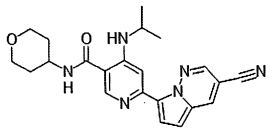
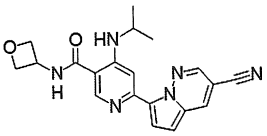
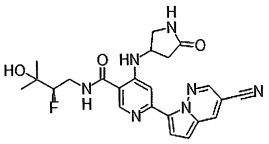
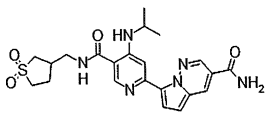
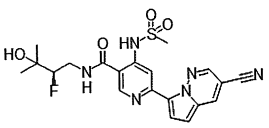
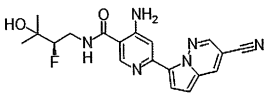
1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 - 8,71 (m, 2H), 8,71 - 8,58 (m, 3H), 8,15 - 7,88 (m, 3H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,03 (ddd, J = 12,3, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,73 (m, 3H), 3,60 - 3,33 (m, 3H), 1,25 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

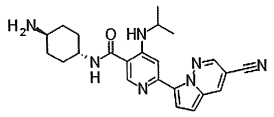
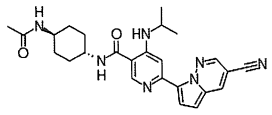
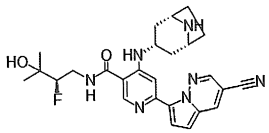
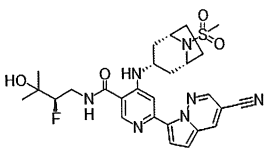
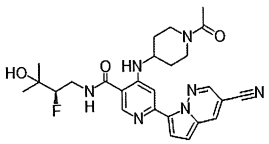
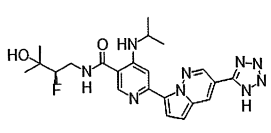
Bảng hợp chất

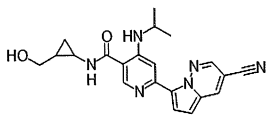
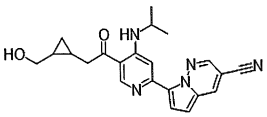
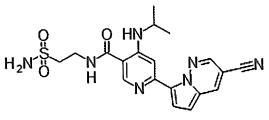
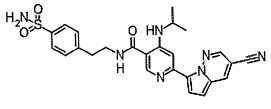
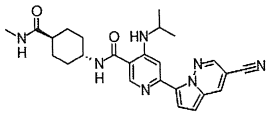
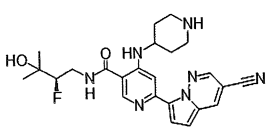
Các hợp chất sau đây được điều chế theo các ví dụ và các quy trình được mô tả ở đây (và được thể hiện trong Bảng 1 ở phần Ví dụ/Quy trình) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp và hóa học nhóm bảo vệ thích hợp theo yêu cầu.

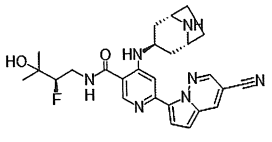
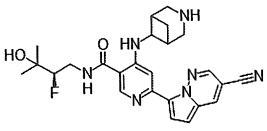
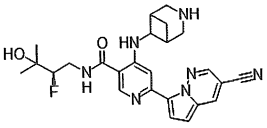
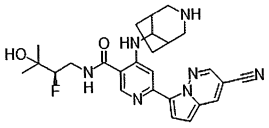
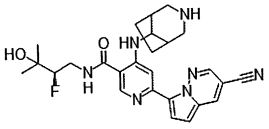
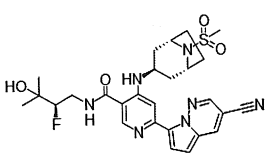
Bảng 1

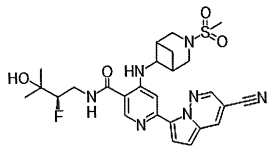
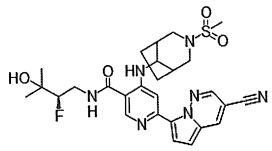
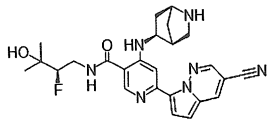
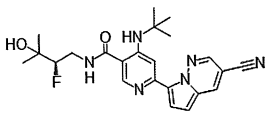
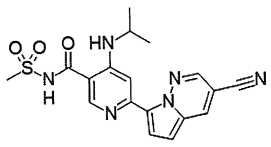
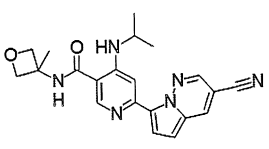
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	1	453,2	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit
	2	481,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	3	461,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	4	460,2	4	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit
	5	473,3	5	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

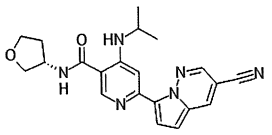
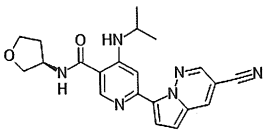
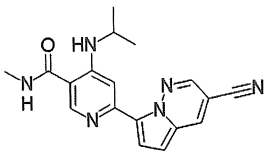
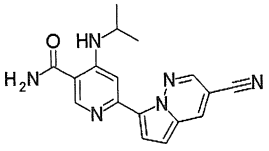
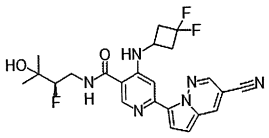
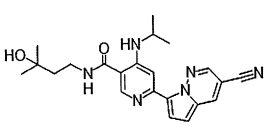
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	6	405,4	6	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit
	7	377,2	7	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(oxetan-3-yl)nicotinamit
	8	466,3	8	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)nicotinamit
	9	471,2	9	7-(5-(((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit
	10	461,1	10	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylsulfonamido)nicotinamit
	11	383,2	11	(R)-4-amino-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

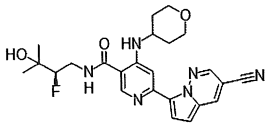
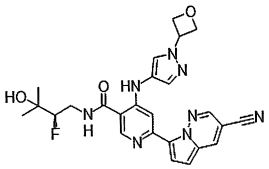
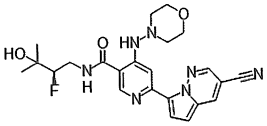
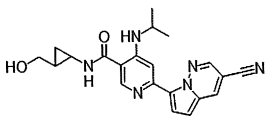
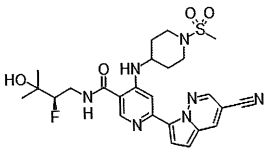
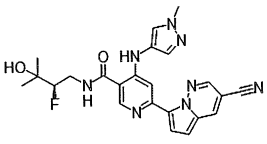
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	12	418,3	12	N-((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	13	460,3	13	N-((1r,4r)-4-axetamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	14	492,3	14	4-(((1R,3r,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	15	570,2	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3r,5S)-8-(metylsulfonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)nicotinamit
	16	508,3	16	(R)-4-((1-axetylpiperidin-4-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	17	468,3	17	(R)-6-(3-(1H-tetrazol-5-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

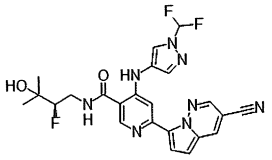
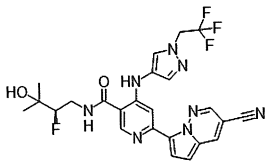
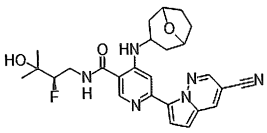
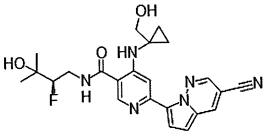
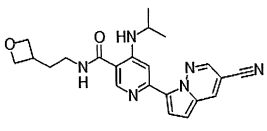
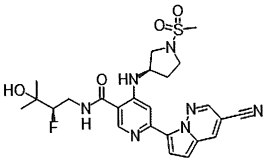
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Đồng phân không đối quang 1	18	391,1	18	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	19	391,2	18	7-(5-(2-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)axetyl)-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carbonitril
	20	428,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(2-sulfamoyletyl)nicotinamit
	21	504,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(4-sulfamoylphenetyl)nicotinamit
	22	460,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit
	23	466,2	14	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(piperidin-4-ylamino)nicotinamit

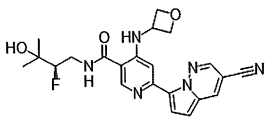
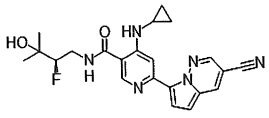
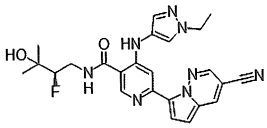
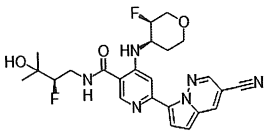
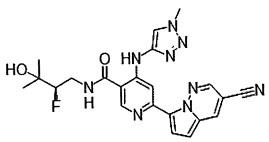
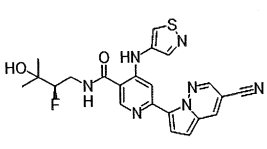
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	24	492,2	14	4-(((1R,3s,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	25	478,2	14	4-(3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	26	478,2	14	4-(3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	27	492,2	14	4-(3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	28	492,2	14	4-(3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	29	570,3	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3s,5S)-8-(metylsulfonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)nicotinamit

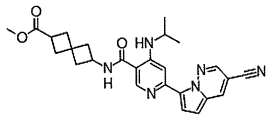
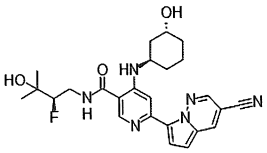
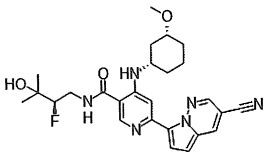
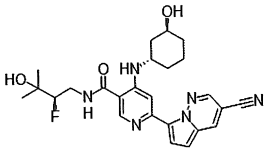
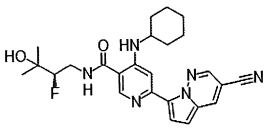
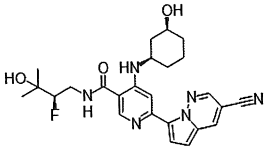
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	30	556,2	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)amino)nicotinamit
	31	570,3	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)amino)nicotinamit
	32	478,2	14	4-(((1S,4S,5S)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	33	439,2	8	(R)-4-(tert-butylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	34	399,2	6	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(metylsulfonyl)nicotinamit
	35	391,2	7	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(3-metyloxetan-3-yl)nicotinamit

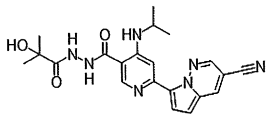
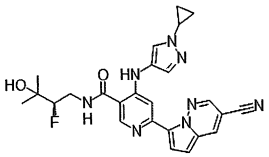
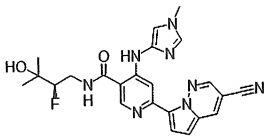
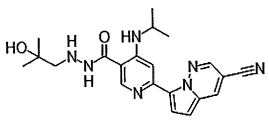
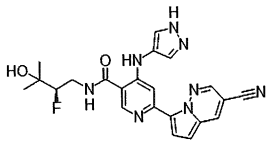
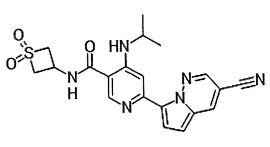
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	36	391,3	6	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit
	37	391,3	6	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)nicotinamit
	38	335,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-metylnicotinamit
	39	321,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	40	473,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	41	407,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

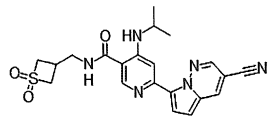
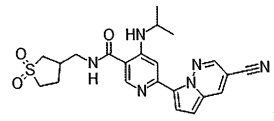
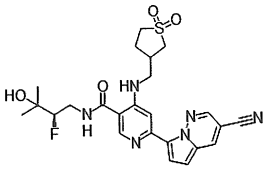
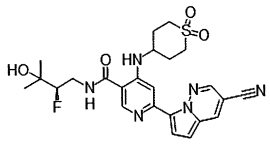
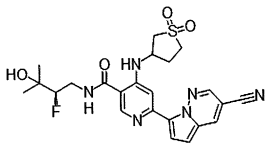
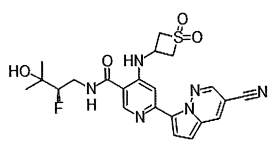
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	42	453,2	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinamit
	43	505,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	44	468,2	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(morpholinoamino)nicotinamit
 Hỗn hợp	45	391,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	46	544,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	47	463,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit

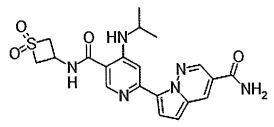
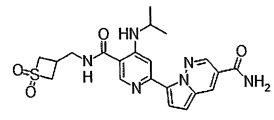
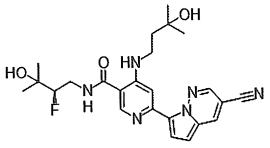
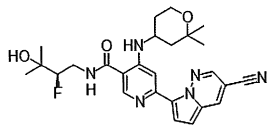
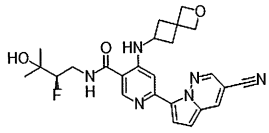
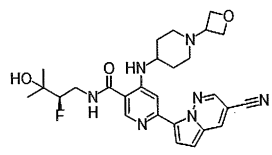
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	48	499,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	49	531,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	50	493,3	1	4-(8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	51	453,2	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit
	52	405,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(2-(oxetan-3-yl)etyl)nicotinamit
	53	530,5	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)amino)nicotinamit

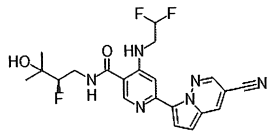
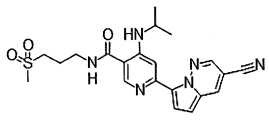
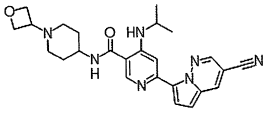
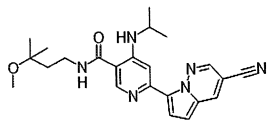
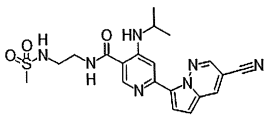
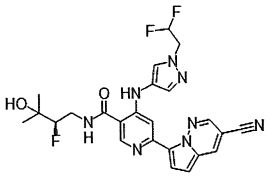
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	54	439,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(oxetan-3-ylamino)nicotinamit
	55	423,4	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(xyclopropylamino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	56	477,5	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	57	485,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3R,4R)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinamit
	58	464,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino)nicotinamit
	59	466,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isothiazol-4-ylamino)nicotinamit

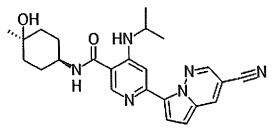
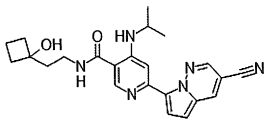
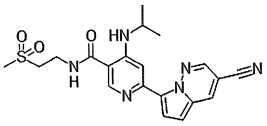
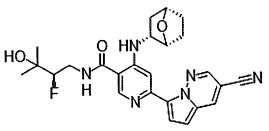
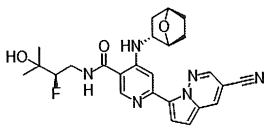
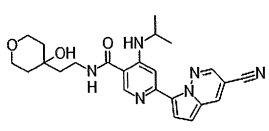
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	60	473,3	1	metyl 6-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamido)spiro[3.3]heptan-2-carboxylat
	61	481,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	62	495,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-metoxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	63	481,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	64	465,4	2*	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(xyclohexylamino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	65	481,3	2*	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit

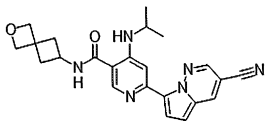
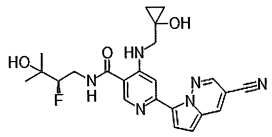
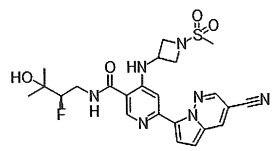
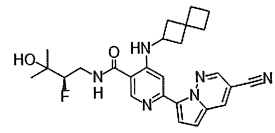
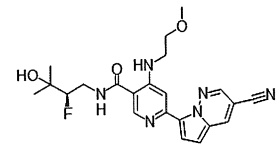
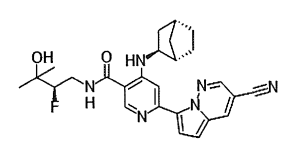
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	66	422,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-4-(isopropylamino)nicotinohydrazit
	67	489,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	68	463,2	2*	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)amino)nicotinamit
	69	408,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N'-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-(isopropylamino)nicotinohydrazit
	70	449,2	2	(R)-4-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	71	425,1	8	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(1,1-dioxidothietan-3-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

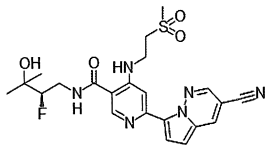
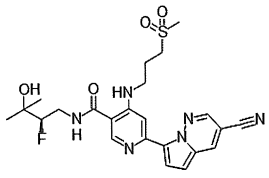
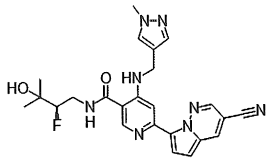
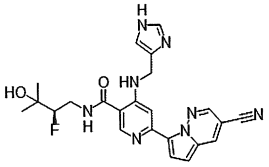
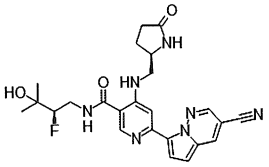
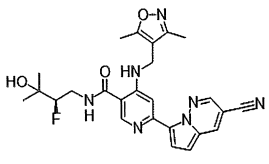
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	72	439,2	8	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1,1-dioxidothietan-3-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	73	453,2	8	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	74	515,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	75	515,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	76	501,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	77	487,1	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1,1-dioxidothietan-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

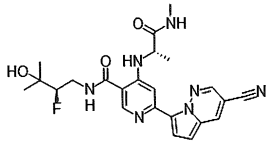
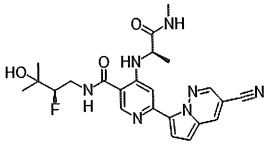
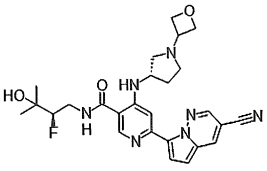
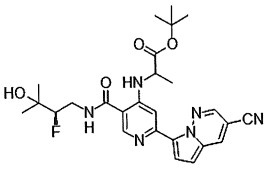
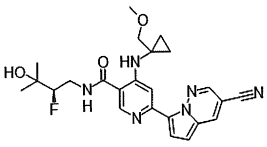
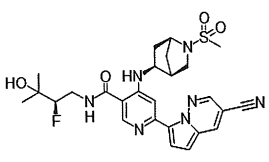
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	78	443,2	9	7-(5-((1,1-dioxidothietan-3-yl)carbamoyl)-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit
	79	457,2	9	7-(5-(((1,1-dioxidothietan-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-(isopropylamino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit
	80	469,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)nicotinamit
	81	495,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	82	479,4	2	(R)-4-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	83	522,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit

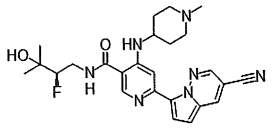
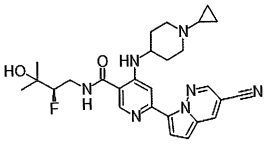
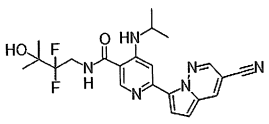
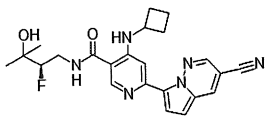
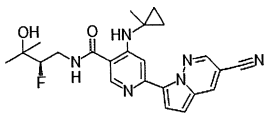
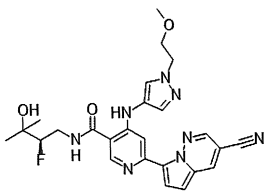
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	84	447,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2,2-difloetyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	85	441,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(3-(metylsulfonyl)propyl)nicotinamit
	86	460,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)nicotinamit
	87	421,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(3-metoxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	88	442,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(2-(metylsulfonamido)etyl)nicotinamit
	89	513,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

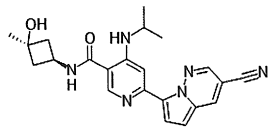
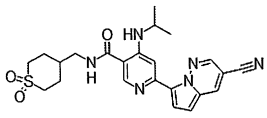
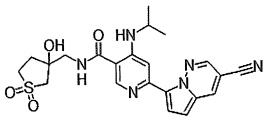
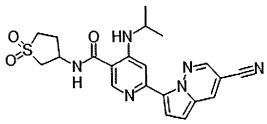
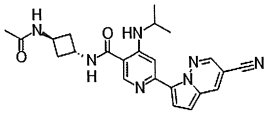
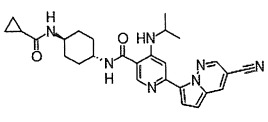
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	90	433,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1s,4s)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	91	419,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(1-hydroxyxyclobutyl)etyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	92	427,2	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)nicotinamit
	93	479,3	2	4-(((1R,2R,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	94	479,3	2	4-(((1S,2R,4R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	95	449,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

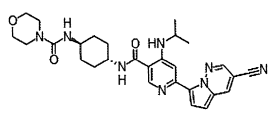
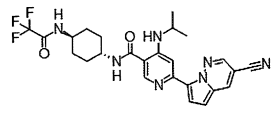
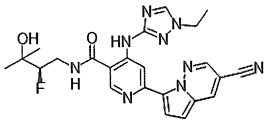
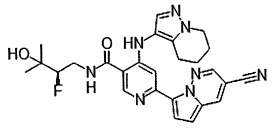
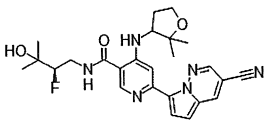
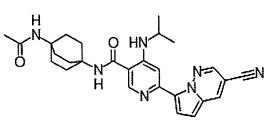
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	96	417,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)nicotinamit
	97	453,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1-hydroxyxyclopropyl)metyl)amino)nicotinamit
	98	516,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)amino)nicotinamit
	99	477,4	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(spiro[3.3]heptan-2-ylamino)nicotinamit
	100	441,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-metoxyetyl)amino)nicotinamit
	101	477,4	1	4-(((1S,2S,4R)-bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

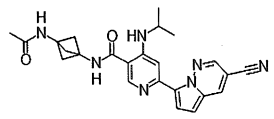
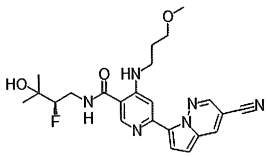
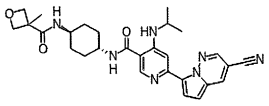
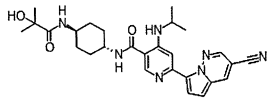
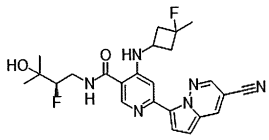
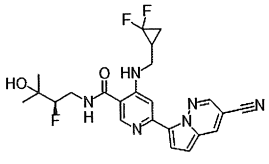
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	102	489,2	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)nicotinamit
	103	503,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)propyl)amino)nicotinamit
	104	477,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)amino)nicotinamit
	105	463,2	2	(R)-4-(((1H-imidazol-4-yl)metyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	106	480,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((R)-5-oxopyrolidin-2-yl)metyl)amino)nicotinamit
	107	492,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((3,5-dimetylisoxazol-4-yl)metyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

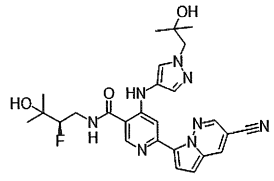
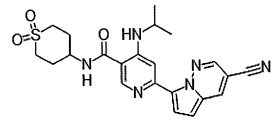
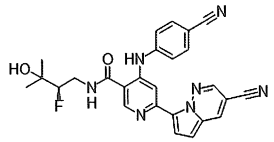
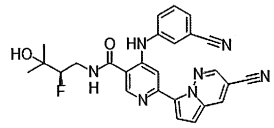
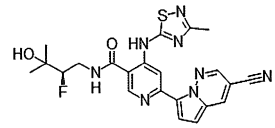
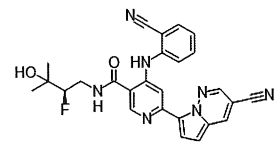
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	108	468,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-1-(metylamino)-1-oxopropan-2-yl)amino)nicotinamit
	109	468,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-1-(metylamino)-1-oxopropan-2-yl)amino)nicotinamit
	110	508,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)amino)nicotinamit
	111	511,2	2	tert-butyl (2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)alaninat
	112	467,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit
	113	556,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,4S,5S)-2-(metylsulfonyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)amino)nicotinamit

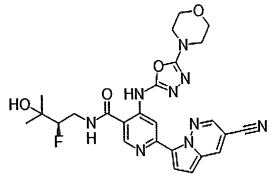
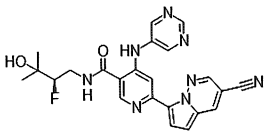
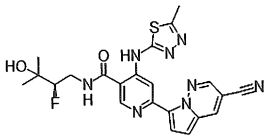
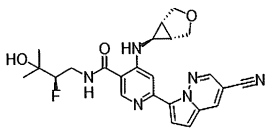
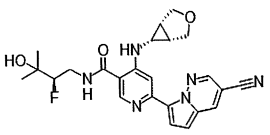
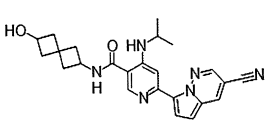
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	114	480,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	115	506,4	8	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	116	443,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,2-diflo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	117	437,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(xyclobutylamino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	118	437,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metylxyclopropyl)amino)nicotinamit
	119	507,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit

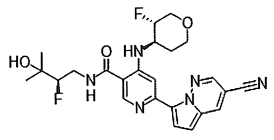
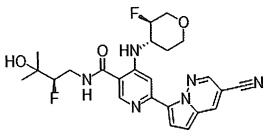
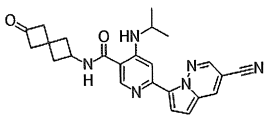
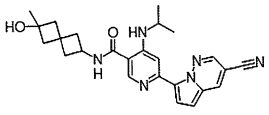
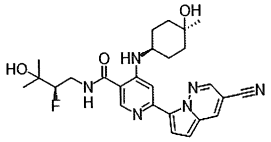
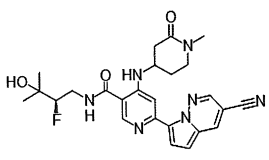
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	120	405,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	121	467,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	122	469,1	23	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((3-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)metyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	123	439,1	23	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	124	432,3	12	N-((1r,3r)-3-axetamidoxyclobutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	125	486,3	12	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

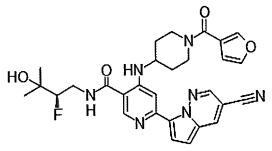
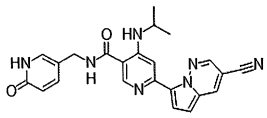
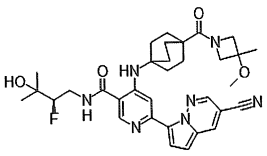
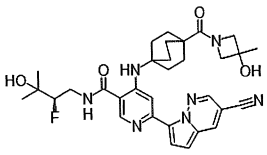
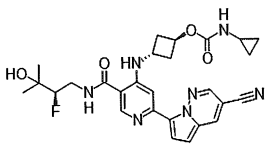
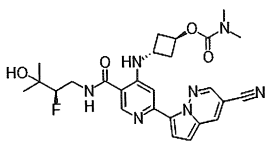
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	126	531,3	12	N-((1r,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamido)xyclohexyl)morpholin-4-carboxamit
	127	514,2	12	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifloaxetamido)xyclohexyl)nicotinamit
	128	478,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-etyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	129	503,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	130	481,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2,2-dimetyltetrahydrofuran-3-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	131	486,3	12	N-(4-axetamidobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

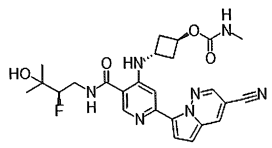
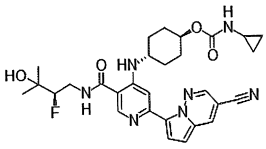
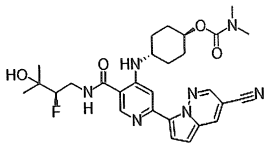
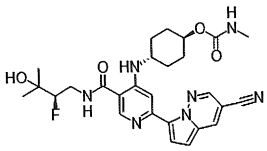
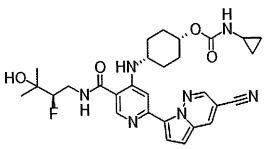
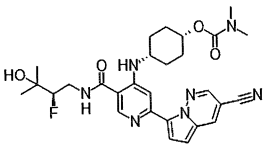
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	132	444,2	12	N-(3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	133	455,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metoxypropyl)amino)nicotinamit
	134	516,3	22	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-((1r,4r)-4-(3-metyloxetan-3-carboxamido)xyclohexyl)nicotinamit
	135	504,3	22	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(2-hydroxy-2-metylpropanamido)xyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	136	469,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-flo-3-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit
	137	473,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((2,2-difloxyclopropyl)metyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

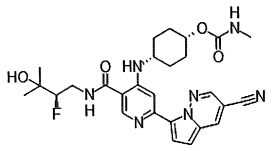
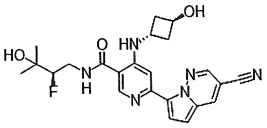
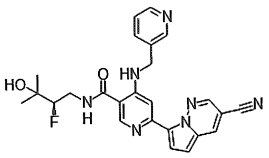
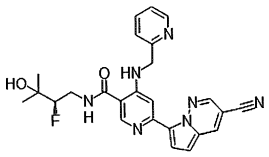
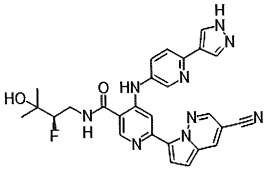
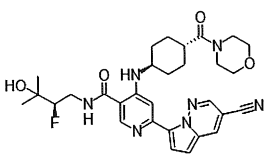
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	138	521,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	139	453,2	23	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	140	484,2	24	(R)-4-((4-xyanophenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	141	484,2	24	(R)-4-((3-xyanophenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	142	481,1	21	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino)nicotinamit
	143	484,3	24	(R)-4-((2-xyanophenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

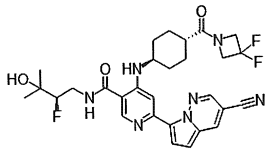
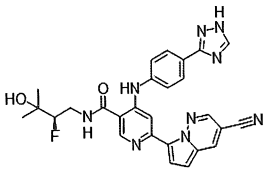
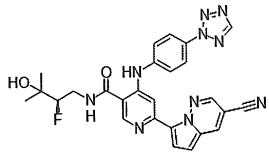
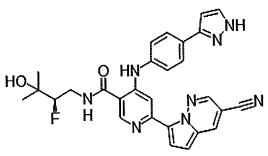
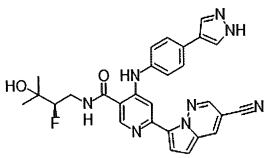
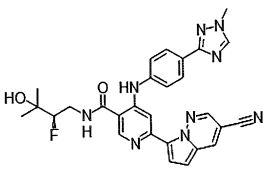
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	144	536,2	21	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-morpholino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)nicotinamit
	145	461,1	21	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyrimidin-5-ylamino)nicotinamit
	146	481,1	21	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)nicotinamit
	147	465,2	2	4-(((1R,5S,6r)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	148	465,3	2	4-(((1R,5S,6s)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	149	431,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

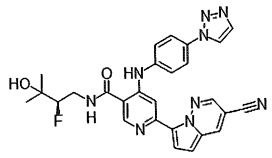
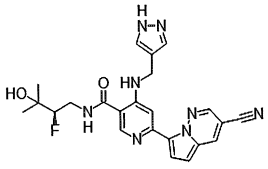
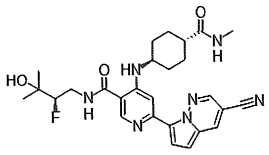
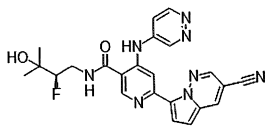
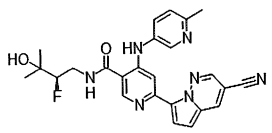
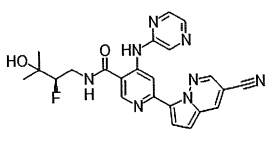
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	150	485,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3S,4R)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinamit
	151	485,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)nicotinamit
	152	429,3	19	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(6-oxospiro[3.3]heptan-2-yl)nicotinamit
	153	445,3	20	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	154	495,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,4S)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit
	155	494,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-2-oxopiperidin-4-yl)amino)nicotinamit

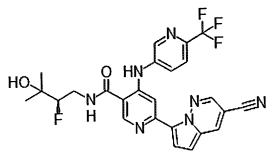
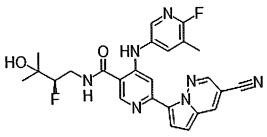
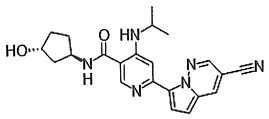
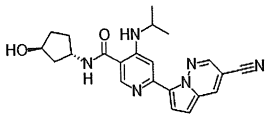
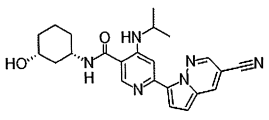
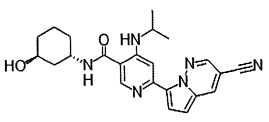
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	156	560,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(furan-3-carbonyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	157	428,2	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)nicotinamit
	158	619,1	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(3-metoxy-3-metylazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	159	604,7	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	160	536,1	56	(1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl xyclopropylcarbamat
	161	524,1	56	(1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl dimetylcarbamat

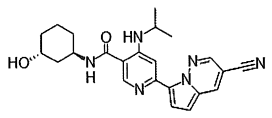
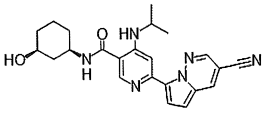
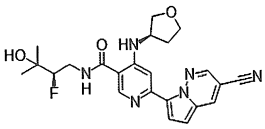
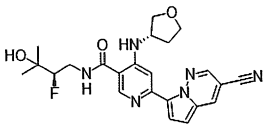
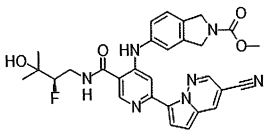
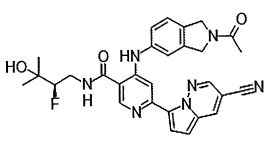
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	162	510,2	56	(1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl metylcarbamat
	163	564,1	56	(1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl xyclopropylcarbamat
	164	552,2	56	(1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl dimetylcarbamat
	165	538,1	56	(1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl metylcarbamat
	166	564,3	56	(1S,4s)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl xyclopropylcarbamat
	167	552,2	56	(1S,4s)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl dimetylcarbamat

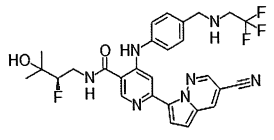
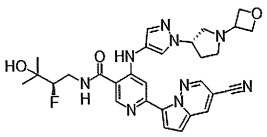
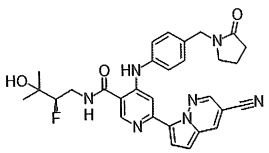
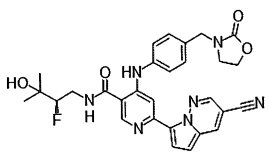
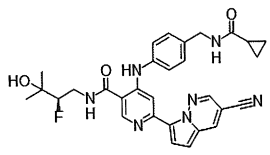
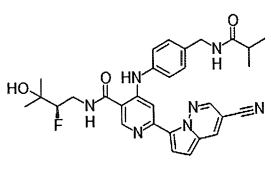
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	168	538,2	56	(1S,4s)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl metylcarbamat
	169	453,1	27	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)nicotinamit
	170	474,6	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((pyridin-3-ylmetyl)amino)nicotinamit
	171	474,5	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((pyridin-2-ylmetyl)amino)nicotinamit
	172	526,4	2	(R)-4-((6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	173	578,3	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(morpholin-4-carbonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit

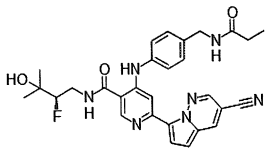
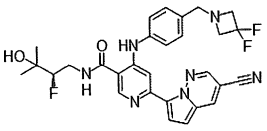
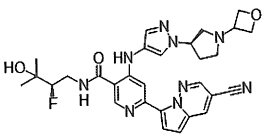
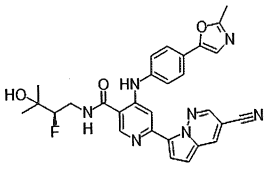
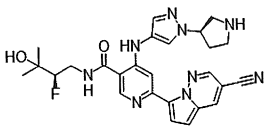
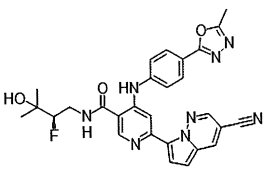
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	174	419,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	175	526,2	2	(R)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	176	527	27	(R)-4-((4-(2H-tetrazol-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	177	525,4	2	(R)-4-((4-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	178	525,3	2	(R)-4-((4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	179	540,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)amino)nicotinamit

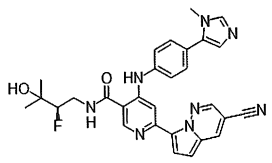
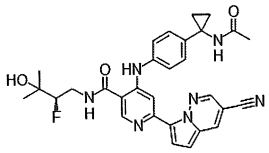
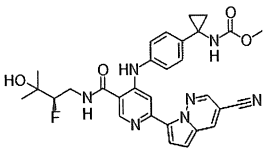
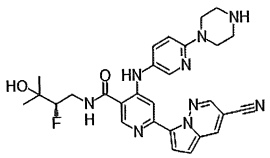
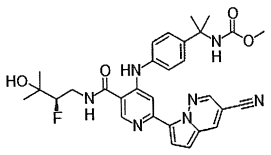
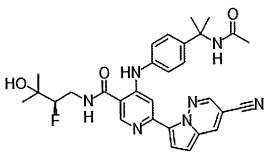
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	180	526,1	27	(R)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	181	462,9	27	(R)-4-(((1H-pyrazol-4-yl)metyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	182	522,2	27	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	183	461,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridazin-4-ylamino)nicotinamit
	184	474,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-metylpyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	185	461,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyrazin-2-ylamino)nicotinamit

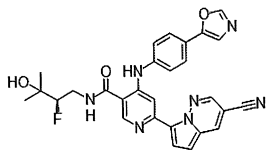
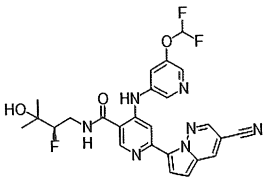
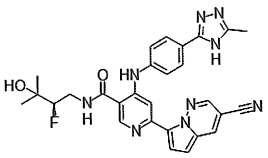
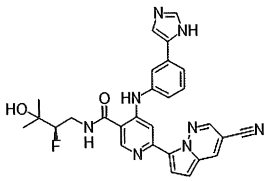
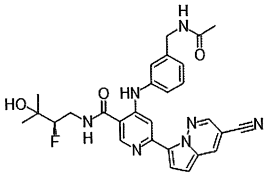
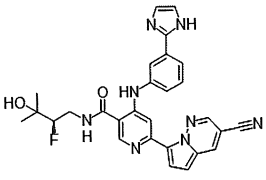
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	186	528,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	187	492,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-flo-5-metylpyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	188	405,3	43	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	189	405,3	43	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	190	419,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	191	419,5	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

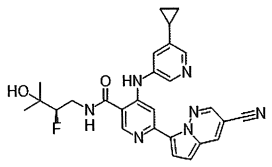
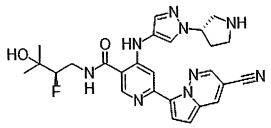
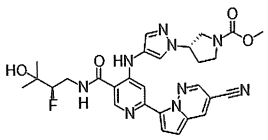
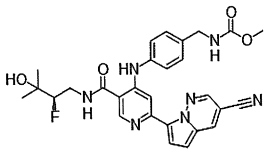
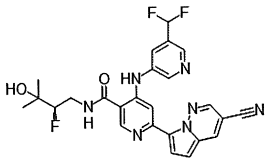
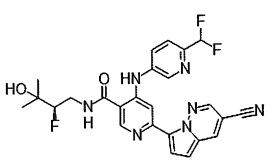
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	192	419,5	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1R,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	193	419,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	194	453,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)nicotinamit
	195	453,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)nicotinamit
	196	558,3	16	(R)-metyl 5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)isoindolin-2-carboxylat
	197	542,2	16	(R)-4-((2-axetylisoindolin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

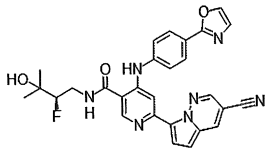
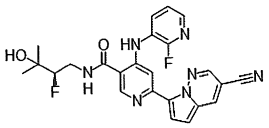
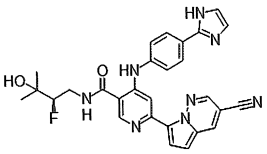
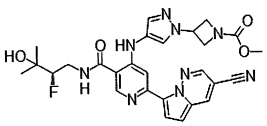
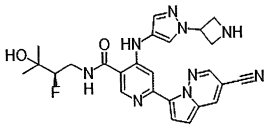
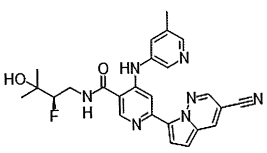
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	198	570,3	14	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)phenyl)amino)nicotinamit
	199	574,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((S)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	200	556,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-((2-oxopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)amino)nicotinamit
	201	558,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-((2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)phenyl)amino)nicotinamit
	202	556,3	16	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(xyclopropancarboxamidometyl)phenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	203	558,3	16	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(isobutyramidometyl)phenyl)amino)nicotinamit

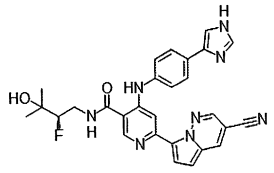
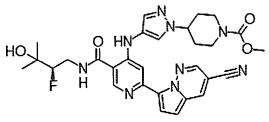
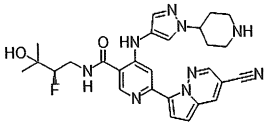
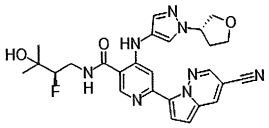
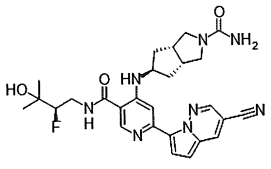
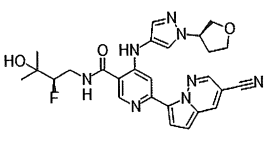
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	204	544,3	16	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(propionamidometyl)phenyl)amino)nicotinamit
	205	564,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	206	574,3	26	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	207	540,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	208	518,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	209	541,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)nicotinamit

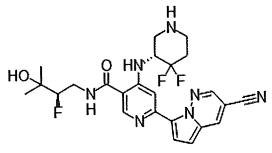
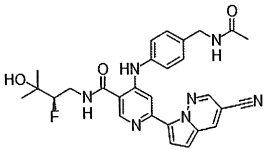
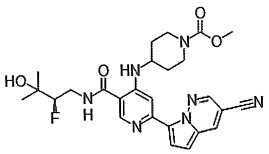
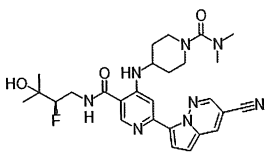
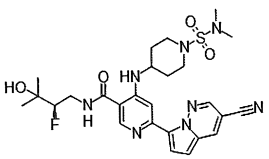
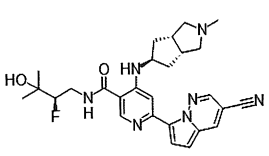
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	210	539,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	211	556,2	2	(R)-4-((4-(1-axetamidoxyclopropyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	212	572,3	2	(R)-metyl (1-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)phenyl)xyclopropyl)carbamat
	213	544,3	14	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	214	574,3	2	(R)-metyl (2-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)phenyl)propan-2-yl)carbamat
	215	558,2	2	(R)-4-((4-(2-axetamidopropan-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

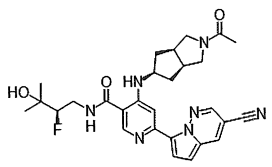
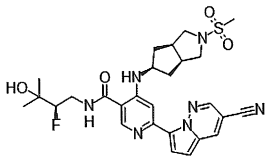
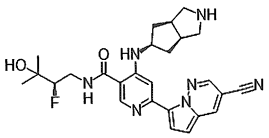
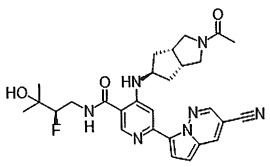
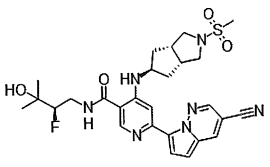
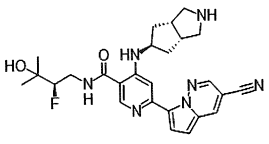
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	216	526,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	217	526,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-(diflometoxy)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	218	540,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	219	525,2	2	(R)-4-((3-(1H-imidazol-5-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	220	525,1	2	(R)-4-((3-(axetamidometyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	221	525,1	2	(R)-4-((3-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

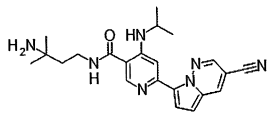
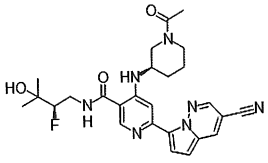
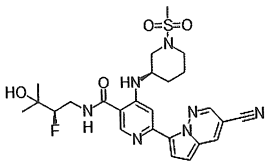
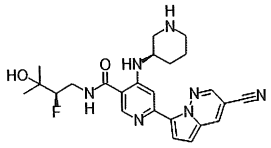
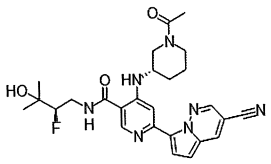
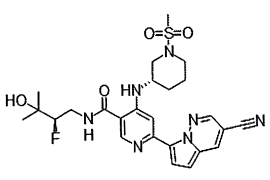
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	222	500,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-xyclopropylpyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	223	518,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((S)-pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	224	576,3	16	(S)-metyl 3-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat
	225	546,2	2	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)benzyl)carbamat
	226	510,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-(diflometyl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	227	510,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-(diflometyl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

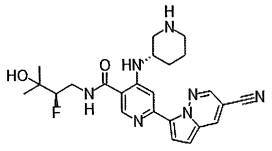
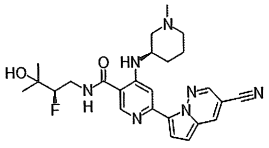
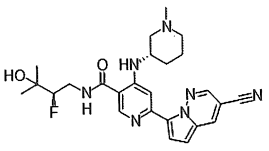
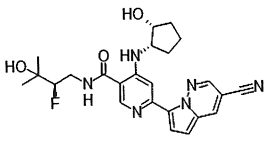
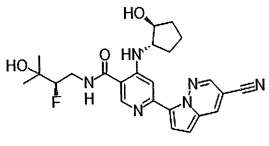
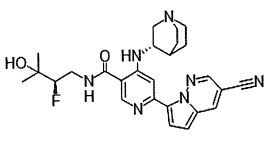
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	228	526,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(oxazol-2-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	229	478,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-flopyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	230	525,2	2	(R)-4-((4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	231	562,2	16	(R)-metyl 3-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat
	232	504,3	14	(R)-4-((1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	233	474,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metylpyridin-3-yl)amino)nicotinamit

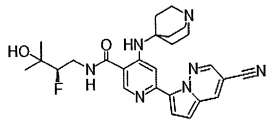
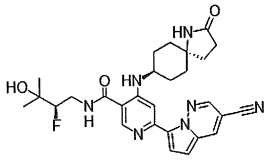
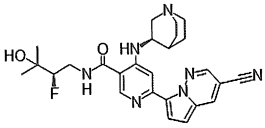
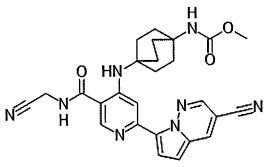
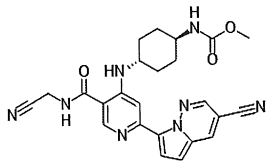
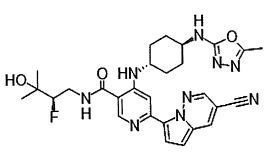
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	234	525,2	2	(R)-4-((4-(1H-imidazol-4-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	235	590,2	16	(R)-metyl 4-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat
	236	532,2	14	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	237	519,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	238	535,1	14	(3aR,5s,6aS)-5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxamit
	239	519,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit

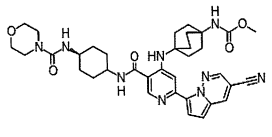
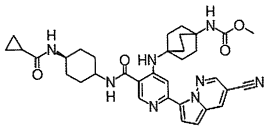
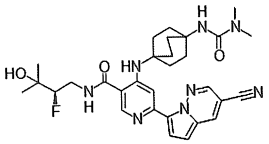
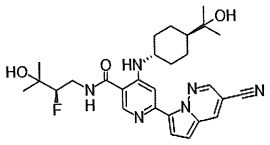
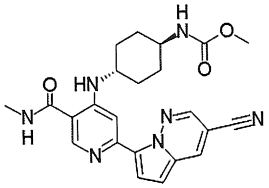
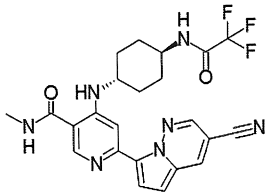
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	240	502,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((R)-4,4-diflopiperidin-3-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	241	530,2	2	(R)-4-((4-(axetamidometyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	242	524,2	16	(R)-metyl 4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat
	243	537,3	16	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(dimetylcarbamoyl)piperidin-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	244	573,2	15	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(N,N-dimetylsulfamoyl)piperidin-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	245	506,3	25	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-metyloctahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit

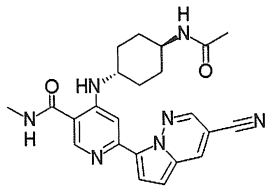
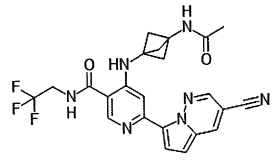
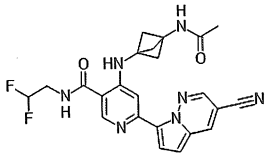
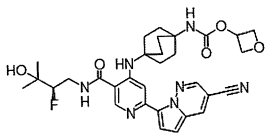
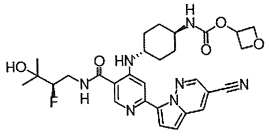
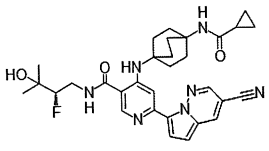
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	246	534,2	16	4-(((3aR,5r,6aS)-2-axetyloctahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	247	570,2	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-(metylsulfonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit
	248	492,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5r,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit
	249	534,2	16	4-(((3aR,5s,6aS)-2-axetyloctahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	250	570,2	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-(metylsulfonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit
	251	492,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3aR,5s,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yl)amino)nicotinamit

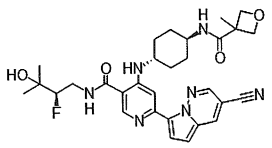
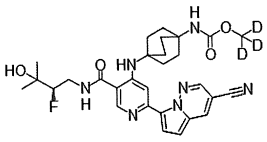
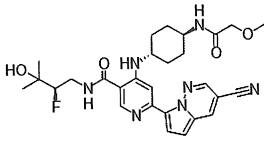
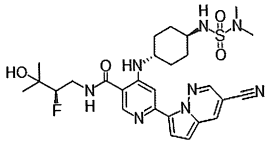
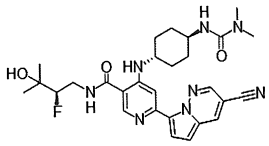
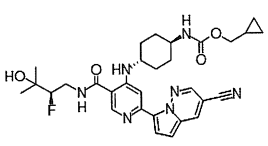
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	252	406,2	12	N-(3-amino-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	253	508,2	16	4-(((R)-1-axetylpiperidin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	254	544,2	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	255	466,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-piperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	256	508,3	16	4-(((S)-1-axetylpiperidin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	257	544,1	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl)amino)nicotinamit

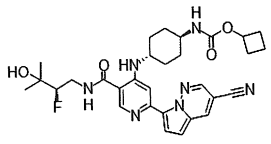
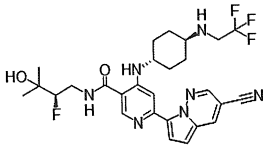
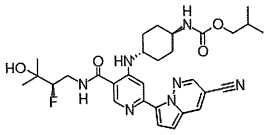
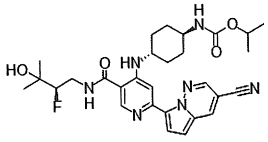
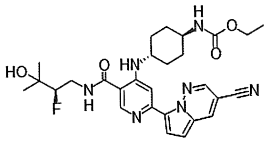
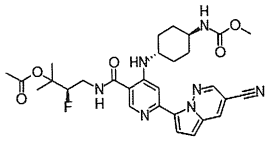
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	258	466,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-piperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	259	480,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-1-metylpiperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	260	480,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-1-metylpiperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	261	467,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)amino)nicotinamit
	262	467,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)amino)nicotinamit
	263	492,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-quinuclidin-3-yl)amino)nicotinamit

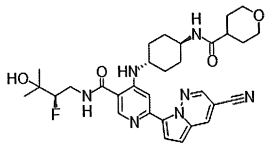
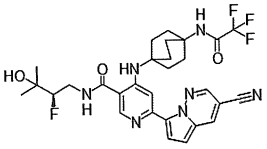
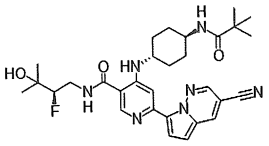
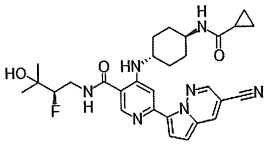
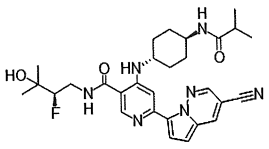
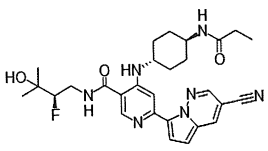
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	264	492,1	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(quinuclidin-4-ylamino)nicotinamit
	265	534,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((5S,8s)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-8-yl)amino)nicotinamit
	266	492,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-quinuclidin-3-yl)amino)nicotinamit
	267	499,3	40	metyl (4-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	268	473,3	40	metyl ((1r,4r)-4-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	269	562,3	39	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamit

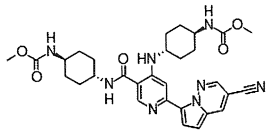
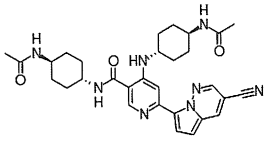
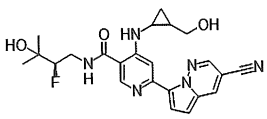
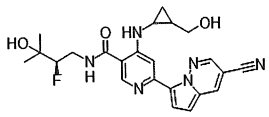
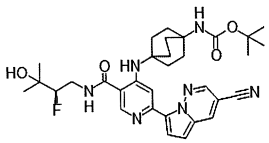
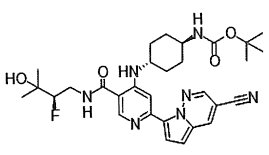
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	270	670,3	13	metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((4-(morpholin-4-carboxamido)xyclohexyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	271	625,4	13	metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	272	577,3	31	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(3,3-dimetylureido)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	273	523,5	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	274	448,3	2	metyl ((1r,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	275	486,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1r,4r)-4-(2,2,2-trifloaxetamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit

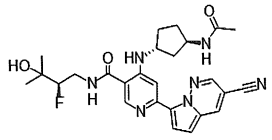
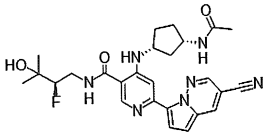
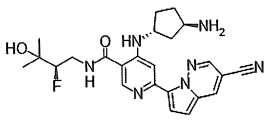
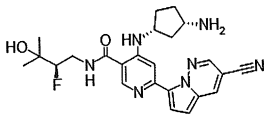
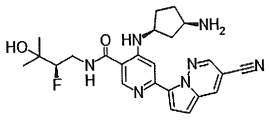
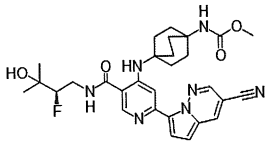
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	276	432,3	2	4-(((1r,4r)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metylnicotinamit
	277	484,3	2	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit
	278	466,3	2	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,2-difloetyl)nicotinamit
	279	606,3	29	(R)-oxetan-3-yl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	280	580,3	29	oxetan-3-yl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	281	574,4	29	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(xyclopropancarboxamido)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

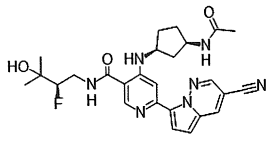
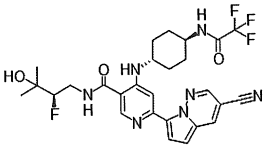
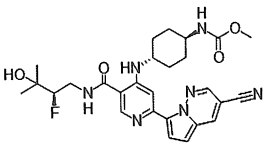
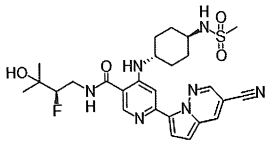
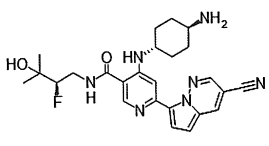
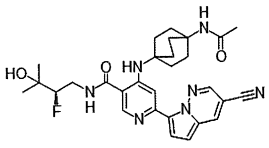
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	282	578,3	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(3-metyloxetan-3-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	283	567,5	2	metyl-d3 (R)-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	284	552,3	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(2-metoxyaxetamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	285	587,3	32	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-dimetylsulfamoyl)amino)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	286	551,3	31	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-dimetylureido)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	287	578,4	29	xyclopropylmetyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat

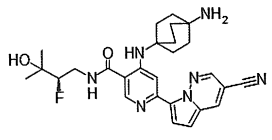
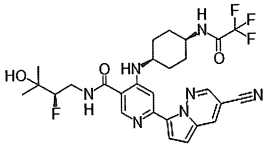
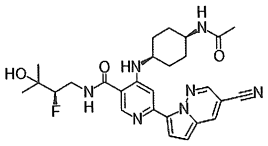
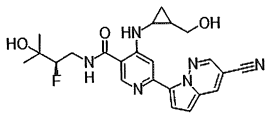
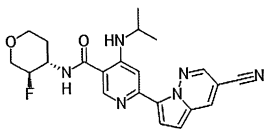
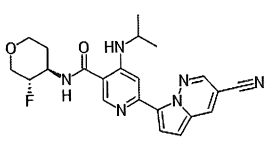
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	288	578,4	29	xyclobutyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	289	562,2	34	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-((2,2,2-trifloetyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	290	580,3	29	isobutyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	291	566,3	29	isopropyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	292	552,3	29	etyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	293	580,3	35	(R)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((metoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamido)-3-flo-2-metylbutan-2-yl axetat

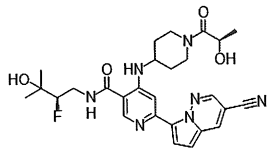
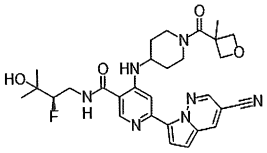
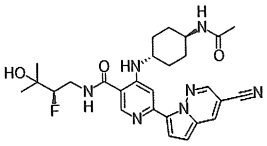
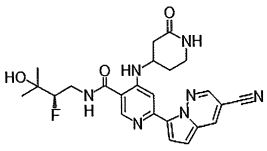
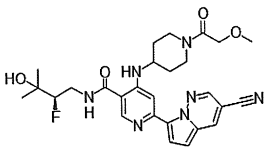
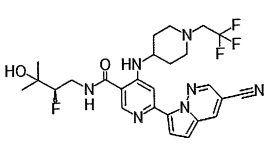
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	294	592,3	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	295	602,3	29	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2,2,2-trifloaxetamido)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	296	564,3	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-pivalamidoxyclohexyl)amino)nicotinamit
	297	548,2	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	298	550,3	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-isobutyramidoxyclohexyl)amino)nicotinamit
	299	536,3	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-propionamidoxyclohexyl)amino)nicotinamit

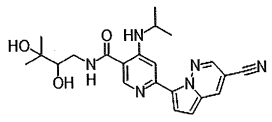
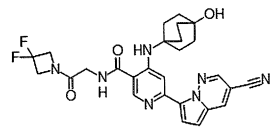
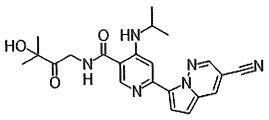
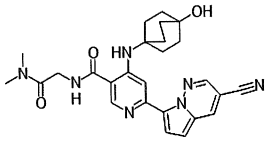
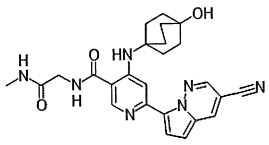
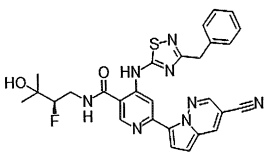
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	300	589,3	36	metyl ((1R,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-((metoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)carbamat
	301	557,2	36	N-((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)-4-(((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	302	453,3	37	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	303	453,3	37	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit
	304	606,3	2	(R)-tert-butyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	305	580,2	2	tert-butyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat

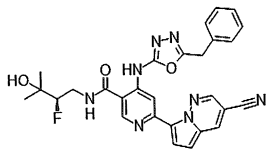
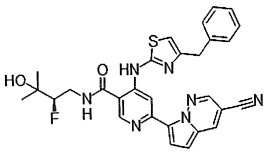
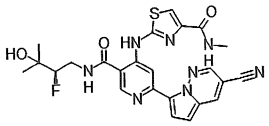
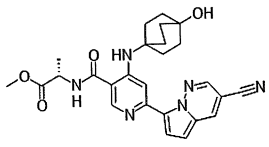
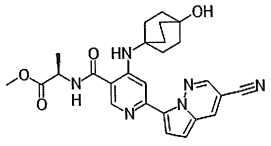
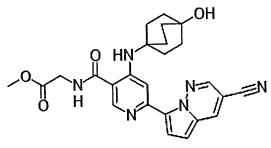
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	306	508,2	29	4-(((1R,3R)-3-axetamidoxyclopentyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	307	508,2	29	4-(((1R,3S)-3-axetamidoxyclopentyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	308	466,2	28	4-(((1R,3R)-3-aminoxyclopentyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	309	466,2	28	4-(((1R,3S)-3-aminoxyclopentyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	310	466,2	28	4-(((1S,3R)-3-aminoxyclopentyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	311	564,3	29	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat

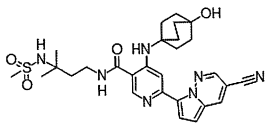
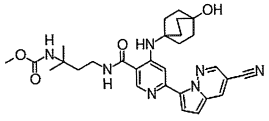
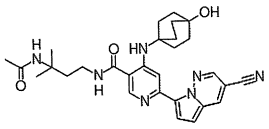
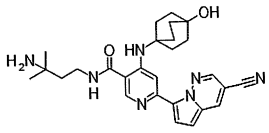
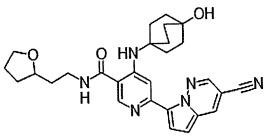
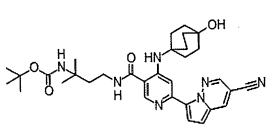
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	312	508,2	29	4-(((1S,3R)-3-axetamidoxyclopentyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	313	576,2	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(2,2,2-trifloaxetamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	314	538,2	29	metyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamat
	315	558,2	30	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(metylsulfonamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	316	480,2	28	4-(((1r,4R)-4-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	317	548,3	29	(R)-4-((4-axetamidobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

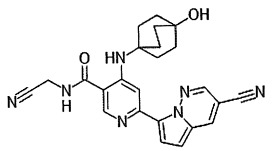
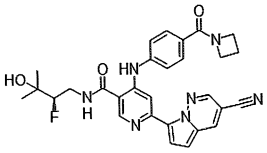
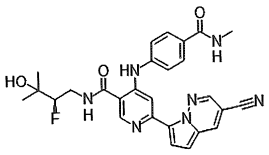
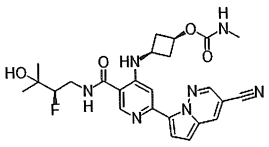
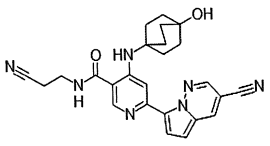
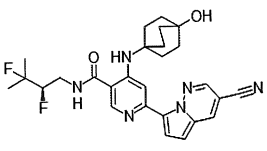
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	318	506,3	28	(R)-4-((4-aminobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	319	576,2	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,4S)-4-(2,2,2-trifloaxetamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	320	522,3	29	4-(((1s,4S)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Hỗn hợp	321	453,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(hydroxymetyl)xyclopropyl)amino)nicotinamit
	322	423,2	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((3R,4S)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	323	423,2	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((3S,4R)-3-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

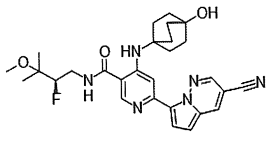
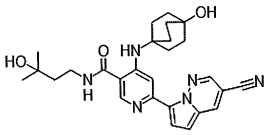
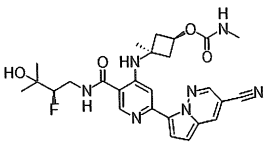
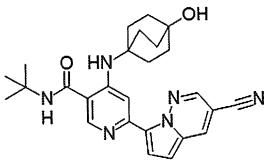
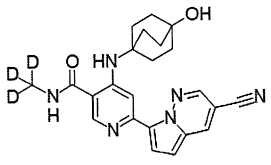
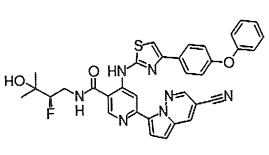
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	324	538,2	38	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((R)-2-hydroxypropanoyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	325	564,3	38	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(3-metyloxetan-3-carbonyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	326	522,3	29	4-(((1r,4R)-4-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	327	480,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-oxopiperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	328	538,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(2-metoxyaxetyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit
	329	548,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)nicotinamit

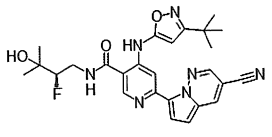
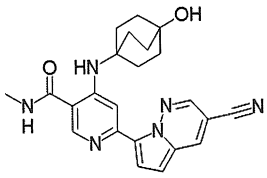
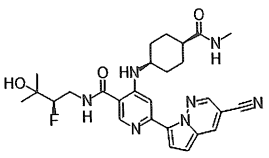
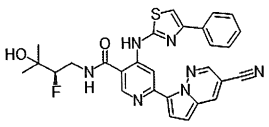
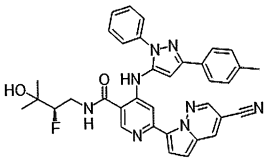
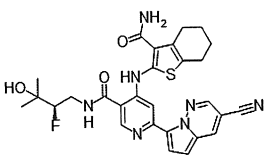
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	330	423,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,3-dihydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	331	536,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	332	421,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	333	488,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	334	474,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(metylamino)-2-oxoetyl)nicotinamit
	335	557,3	47	(R)-4-((3-benzyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

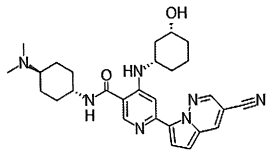
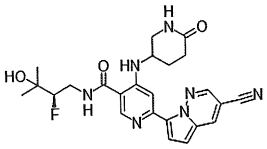
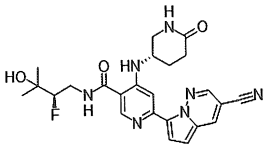
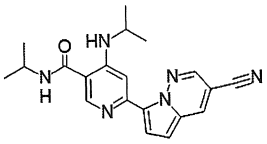
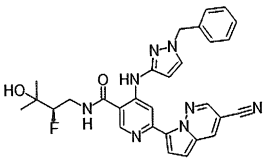
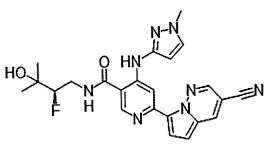
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	336	541,2	47	(R)-4-((5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	337	556,2	47	(R)-4-((4-benzylthiazol-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	338	523,1	48	(R)-2-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylthiazol-4-carboxamit
	339	489,4	1	metyl (6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl)-L-alaninat
	340	489,3	1	metyl (6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl)-D-alaninat
	341	475,3	1	metyl (6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl)glyxinat

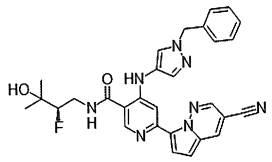
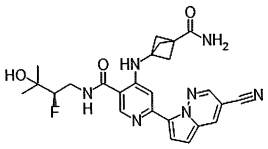
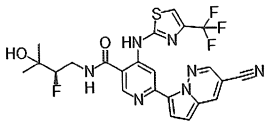
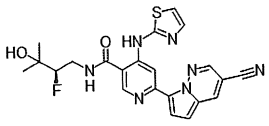
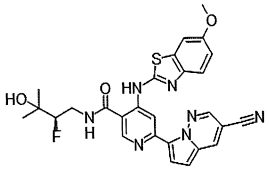
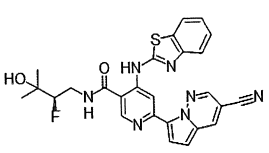
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	342	566,3	15	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(3-metyl-3-(metylsulfonamido)butyl)nicotinamit
	343	546,4	46	metyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat
	344	530,4	13	N-(3-axetamido-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	345	488,6	45	N-(3-amino-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	346	501,5	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)etyl)nicotinamit
	347	588,4	1	tert-butyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-metylbutan-2-yl)carbamat

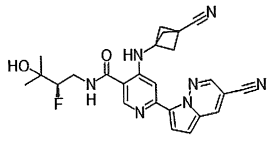
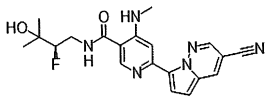
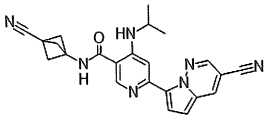
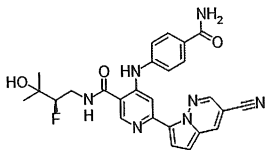
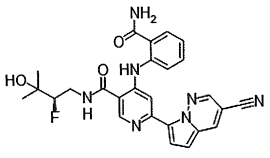
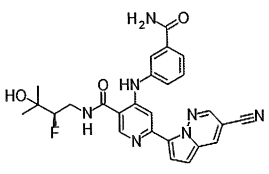
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	348	442,2	1	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	349	542,3	51	(R)-4-((4-(azetidin-1-carbonyl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	350	477,5	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)nicotinamit
	351	510,3	44	(1S,3s)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl metylcarbamat
	352	456,3	1	N-(2-xyanoetyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	353	509,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,3-diflo-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

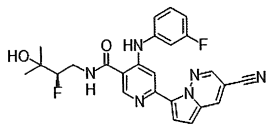
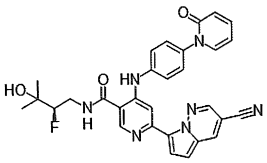
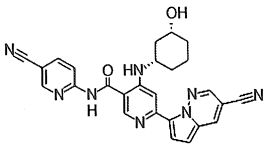
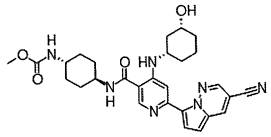
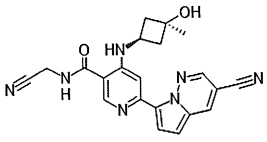
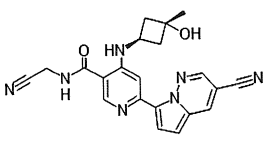
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	354	521,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-metoxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	355	489,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	356	524,3	56	(1S,3s)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-3-metylxyclobutyl metylcarbamat
	357	459,5	2	N-(tert-butyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	358	420,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(metyl-d3)nicotinamit
	359	634,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(4-phenoxyphenyl)thiazol-2-yl)amino)nicotinamit

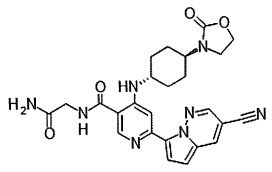
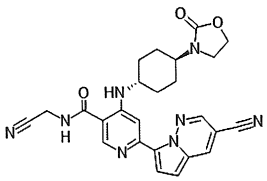
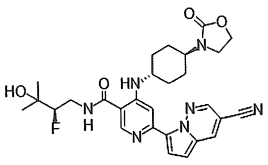
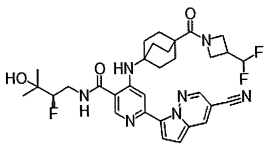
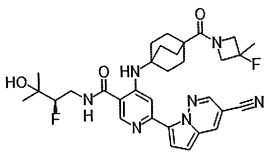
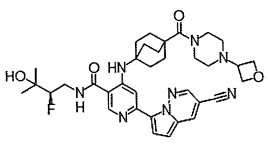
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	360	399,4	27	(R)-4-((3-(tert-butyl)isoxazol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	361	417,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-metylnicotinamit
	362	522,3	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,4S)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	363	542,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-phenylthiazol-2-yl)amino)nicotinamit
	364	615,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-phenyl-3-(p-tolyl)-1H-pyrazol-5-yl)amino)nicotinamit
	365	562,1	27	(R)-4-((3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

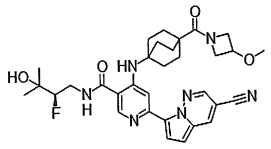
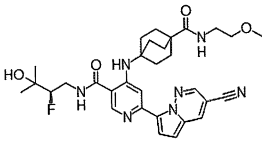
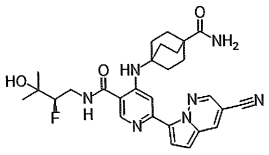
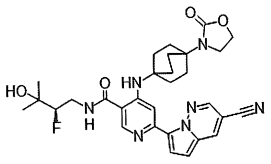
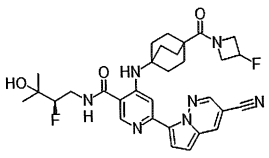
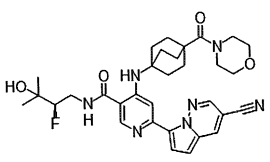
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	366	502,3	43	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4S)-4-(dimetylamino)xyclohexyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	367	373,1	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-oxopiperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	368	373,1	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((S)-6-oxopiperidin-3-yl)amino)nicotinamit
	369	363,3	43	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-isopropyl-4-(isopropylamino)nicotinamit
	370	539,2	2	(R)-4-((1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	371	463,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)nicotinamit

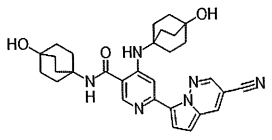
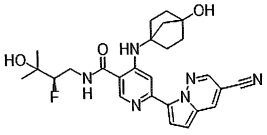
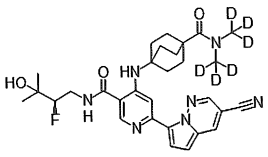
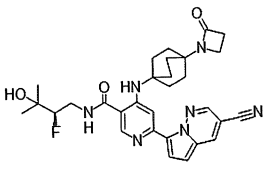
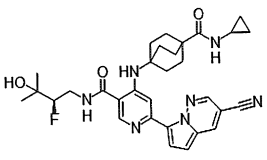
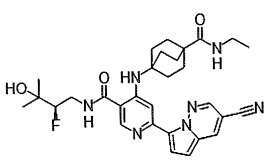
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	372	539,4	2	(R)-4-((1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	373	492,1	42	(R)-4-((3-carbamoylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	374	534,1	41	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(triflometyl)thiazol-2-yl)amino)nicotinamit
	375	466,1	41	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(thiazol-2-ylamino)nicotinamit
	376	546,1	41	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-metoxybenzo[d]thiazol-2-yl)amino)nicotinamit
	377	516,1	41	(R)-4-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

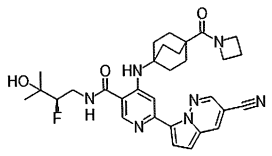
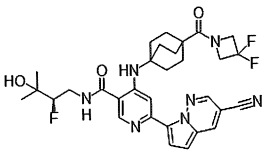
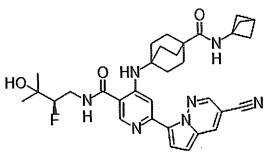
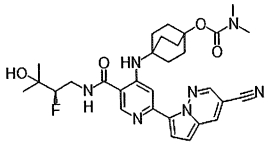
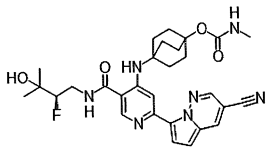
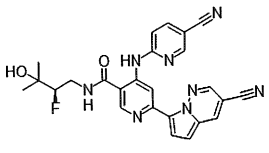
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	378	474,3	2	(R)-4-((3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	379	397,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(metylamino)nicotinamit
	380	412,3	1	N-(3-xyanobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	381	502,3	65	(R)-4-((4-carbamoylphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	382	502,2	65	(R)-4-((2-carbamoylphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	383	502,2	65	(R)-4-((3-carbamoylphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

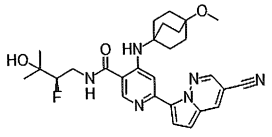
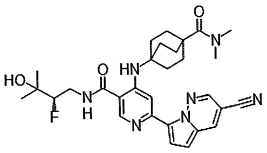
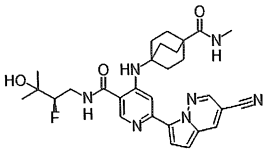
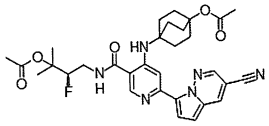
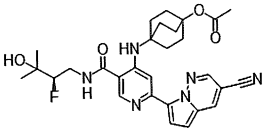
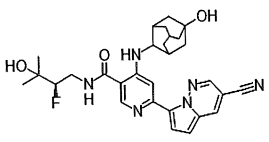
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	384	477,2	24	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-flophenyl)amino)nicotinamit
	385	552,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	386	479,3	55	N-(5-xyanopyridin-2-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	387	532,4	1	metyl ((1S,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)carbamat
	388	402,3	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit
	389	402,4	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3r)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit

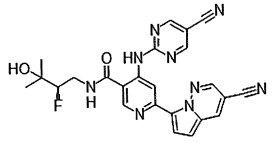
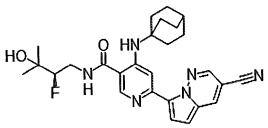
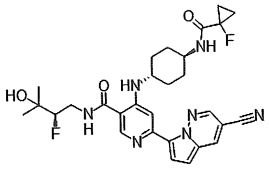
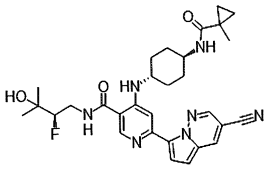
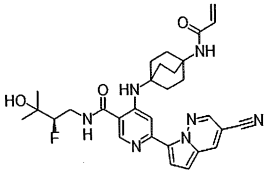
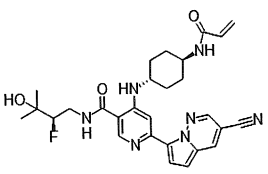
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	390	503,3	50	N-(2-amino-2-oxoetyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4r)-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	391	485,3	50	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4r)-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	392	550,4	50	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	393	624,3	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(3-(diflometyl)azetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	394	606,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(3-flo-3-metylazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	395	659,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

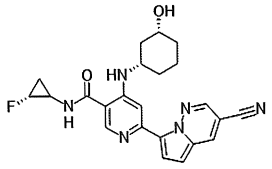
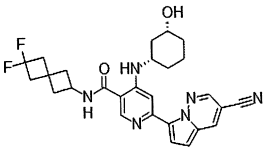
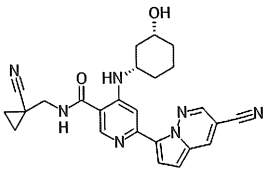
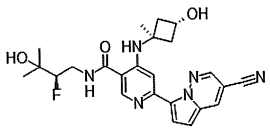
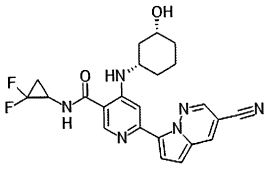
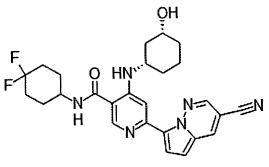
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	396	604,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(3-metoxyazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	397	592,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-((2-metoxyetyl)carbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	398	534,5	51	(R)-4-((4-carbamoylbixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	399	576,4	50	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxooxazolidin-3-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	400	592,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(3-floazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	401	604,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(morpholin-4-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

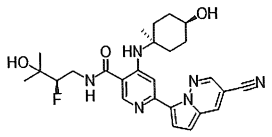
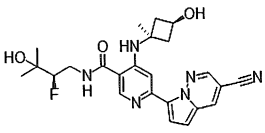
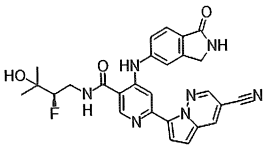
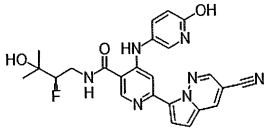
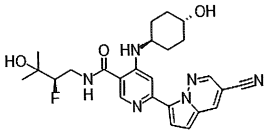
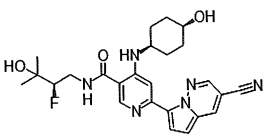
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	402	527,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	403	493,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)amino)nicotinamit
	404	568,5	51	(R)-4-((4-(bis(metyl-d3)carbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	405	560,5	52	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-oxoazetidin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	406	574,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(xyclopropylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	407	562,5	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(etylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

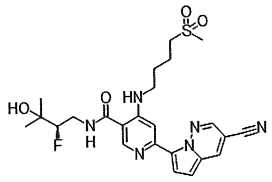
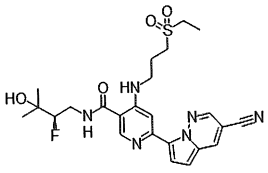
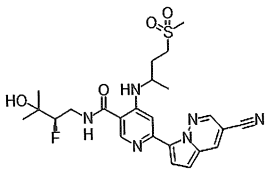
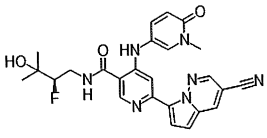
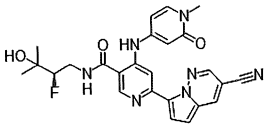
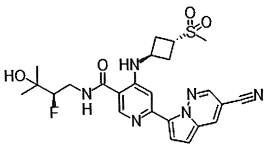
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	408	574,5	51	(R)-4-((4-(azetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	409	610,5	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	410	600,7	51	(R)-4-((4-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	411	578,5	56	(R)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl dimetylcarbamat
	412	564,5	56	(R)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl metylcarbamat
	413	485,2	27	(R)-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

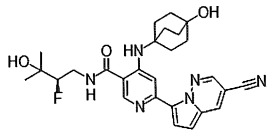
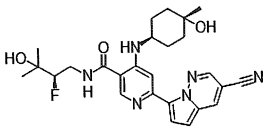
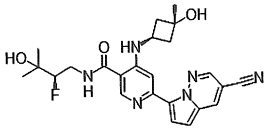
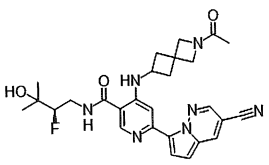
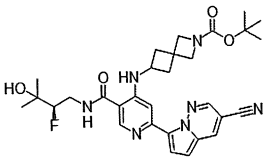
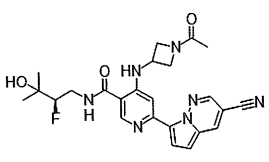
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	414	521,2	54	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metoxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	415	562,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	416	548,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	417	591,4	53	(R)-4-((5-((3-axetoxy-2-flo-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat
	418	549,4	53	(R)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl axetat
	419	533,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-hydroxyadamantan-2-yl)amino)nicotinamit

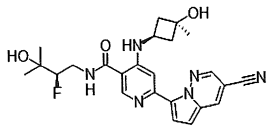
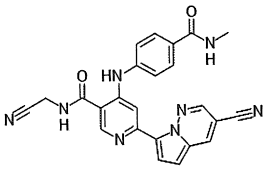
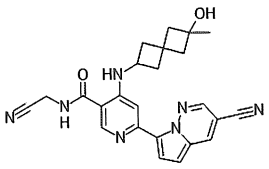
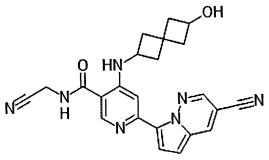
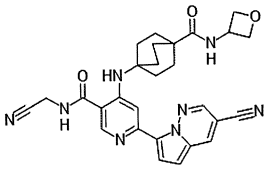
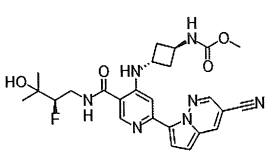
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	420	486,1	27	(R)-4-((5-xyanopyrimidin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	421	491,3	2	(R)-4-(bixyclo[2.2.2]octan-1-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	422	566,3	16	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(1-floxyclopropan-1-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	423	562,3	16	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(1-metylxyclopropan-1-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	424	560,3	16	(R)-4-((4-acrylamidobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	425	534,3	16	4-(((1r,4R)-4-acrylamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

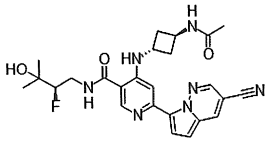
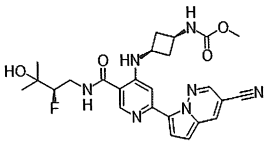
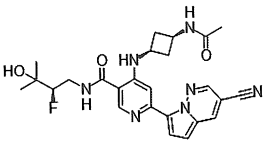
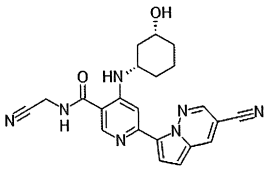
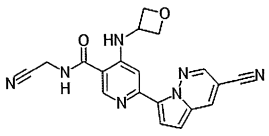
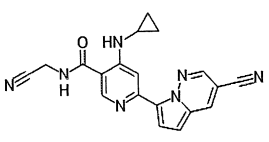
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	426	435,2	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((2R)-2-floxyclopropyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	427	507,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(6,6-diflospiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	428	456,3	3	N-((1-xyanoxyclopropyl)metyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	429	467,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit
	430	453,2	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,2-difloxyclopropyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	431	495,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit

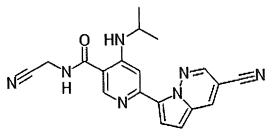
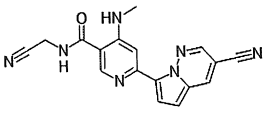
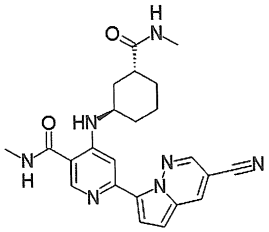
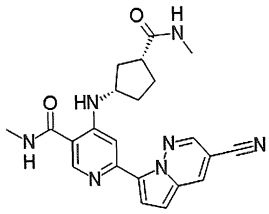
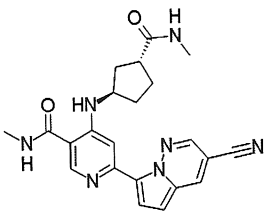
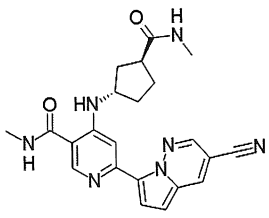
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	432	495,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,4S)-4-hydroxy-1-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit
	433	467,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,3S)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit
	434	514,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-oxoisoindolin-5-yl)amino)nicotinamit
	435	476,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxypyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	436	481,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	437	481,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,4S)-4-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit

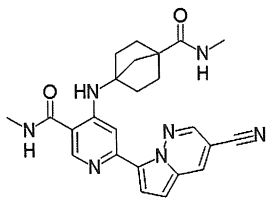
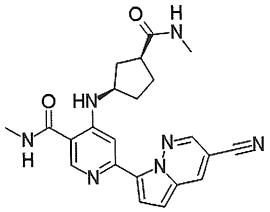
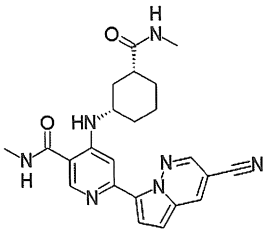
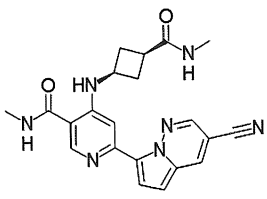
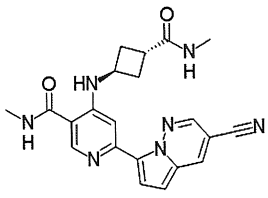
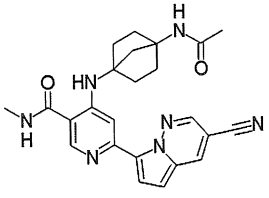
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	438	517,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylsulfonyl)butyl)amino)nicotinamit
	439	517,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3-(etylsulfonyl)propyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	440	517,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylsulfonyl)butan-2-yl)amino)nicotinamit
	441	490,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	442	490,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)amino)nicotinamit
	443	515,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metylsulfonyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit

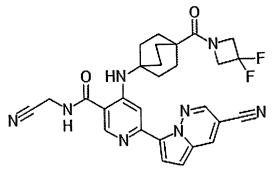
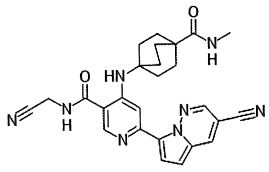
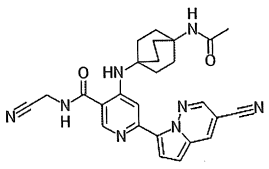
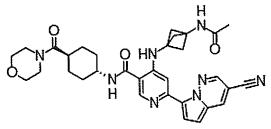
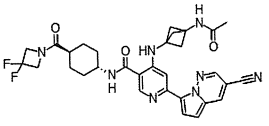
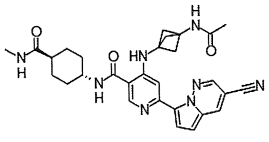
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	444	507,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	445	495,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit
	446	467,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit
	447	520,3	16	(R)-4-((2-axetyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	448	578,5	2	(R)-tert-butyl 6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat
	449	480,3	16	(R)-4-((1-axetylazetidin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

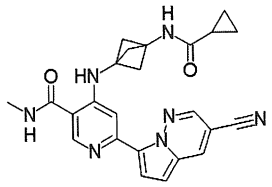
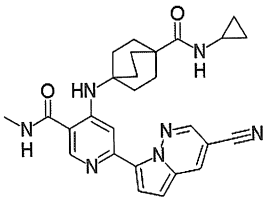
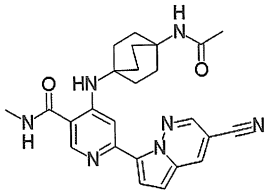
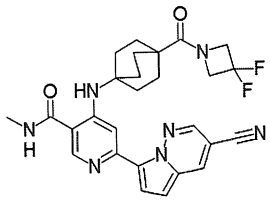
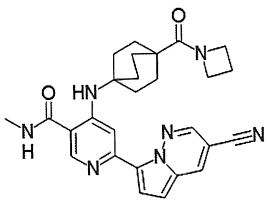
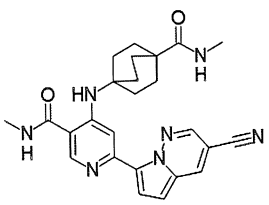
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	450	467,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,3S)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)nicotinamit
	451	451,3	51	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)nicotinamit
	452	442,4	60	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit
	453	428,5	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit
	454	525,4	51	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(oxetan-3-ylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	455	510,3	16	metyl ((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)carbamat

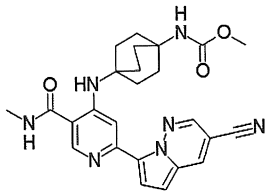
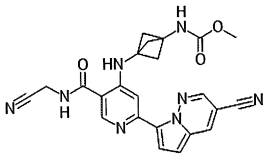
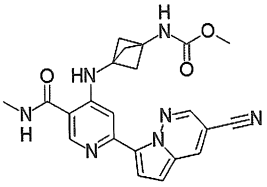
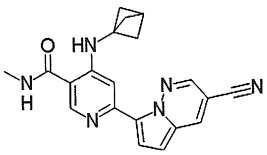
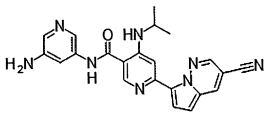
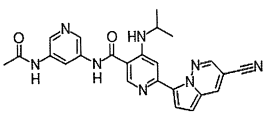
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	456	494,4	16	4-(((1r,3R)-3-axetamidoxyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	457	510,4	16	metyl ((1S,3s)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)carbamat
	458	494,3	16	4-(((1s,3S)-3-axetamidoxyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	459	416,3	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	460	374,2	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(oxetan-3-ylamino)nicotinamit
	461	358,3	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(xyclopropylamino)nicotinamit

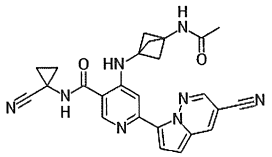
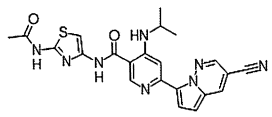
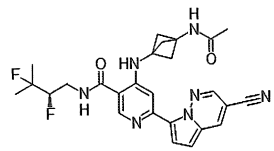
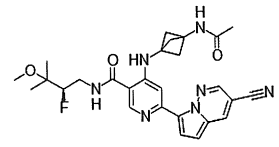
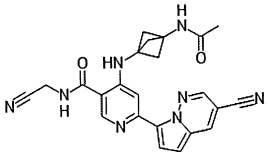
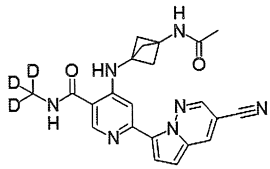
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	462	360,3	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	463	332,2	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(metylamino)nicotinamit
	464	432,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1R,3R)-3-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	465	418,3	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1S,3R)-3-(metylcarbamoyl)xyclopentyl)amino)nicotinamit
	466	418,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1R,3R)-3-(metylcarbamoyl)xyclopentyl)amino)nicotinamit
	467	418,3	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1S,3S)-3-(metylcarbamoyl)xyclopentyl)amino)nicotinamit

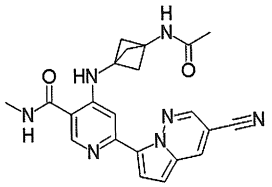
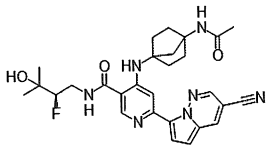
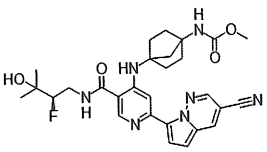
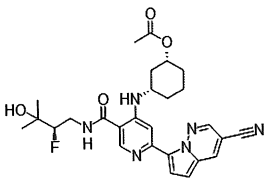
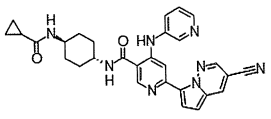
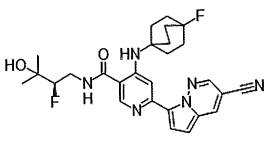
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	468	444,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)amino)nicotinamit
	469	418,3	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1R,3S)-3-(metylcarbamoyl)xyclopentyl)amino)nicotinamit
	470	432,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1S,3R)-3-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	471	404,3	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1s,3s)-3-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	472	404,2	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-(((1r,3r)-3-(metylcarbamoyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	473	444,3	16	4-((4-axetamidobixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metylnicotinamit

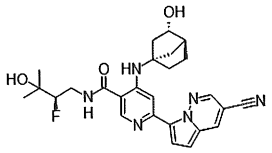
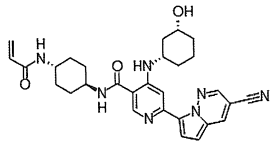
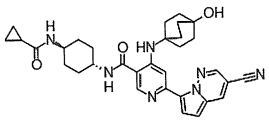
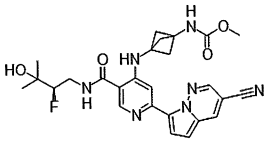
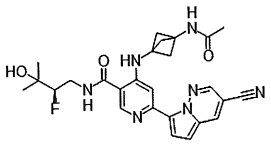
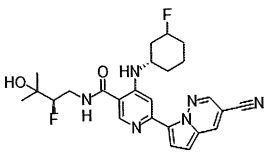
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	474	545,4	51	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	475	483,4	51	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	476	483,5	16	4-((4-axetamidobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit
	477	597,4	64	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(morpholin-4-carbonyl)xyclohexyl)nicotinamit
	478	603,3	64	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)xyclohexyl)nicotinamit
	479	541,3	64	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl)nicotinamit

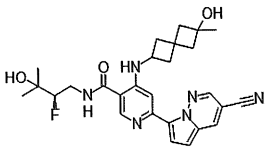
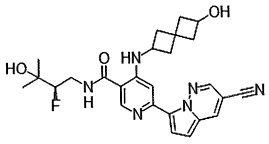
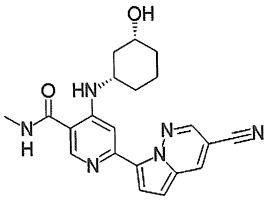
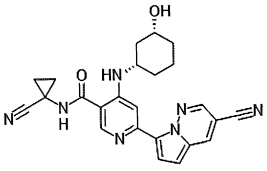
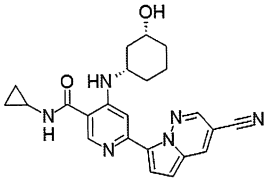
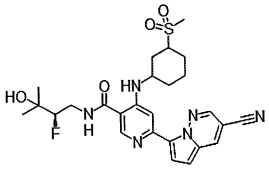
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	480	442,4	16	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3-(xyclopropancarboxamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-metylnicotinamit
	481	484,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(xyclopropylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-metylnicotinamit
	482	458,4	16	4-((4-axetamidobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metylnicotinamit
	483	520,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-metylnicotinamit
	484	484,4	51	4-((4-(azetidin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metylnicotinamit
	485	458,4	51	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

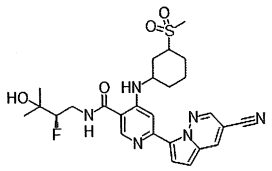
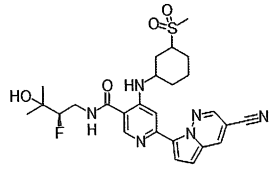
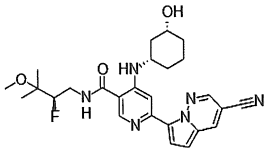
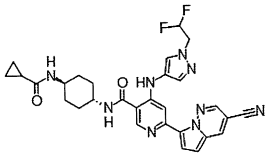
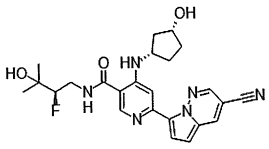
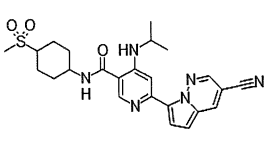
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	486	474,3	16	metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat
	487	457,2	16	metyl (3-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat
	488	432,3	16	metyl (3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(metylcarbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat
	489	359,2	2	4-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metylnicotinamit
	490	413,3	1	N-(5-aminopyridin-3-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	491	455,3	63	N-(5-axetamidopyridin-3-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

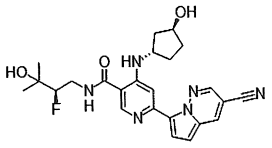
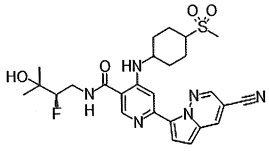
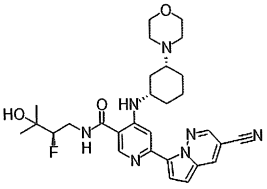
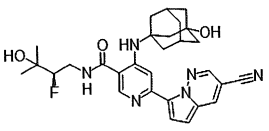
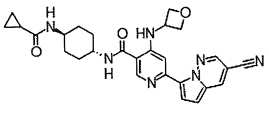
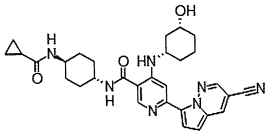
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	492	467,5	1	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit
	493	461,3	63	N-(2-axetamidothiazol-4-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	494	508,3	1	(R)-4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,3-diflo-3-metylbutyl)nicotinamit
	495	520,2	1	(R)-4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-metoxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	496	441,2	1	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit
	497	419,2	1	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(metyl-d3)nicotinamit

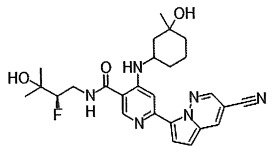
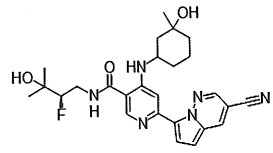
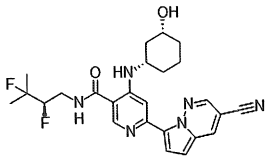
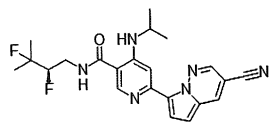
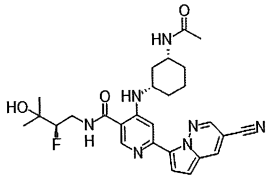
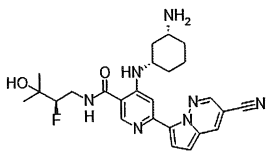
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	498	416,1	1	4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-metylnicotinamit
	499	534,2	16	(R)-4-((4-axetamidobixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	500	550,3	16	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)carbamat
	501	523,3	62	(1R,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl axetat
	502	521,2	13	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit
	503	509,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-flobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

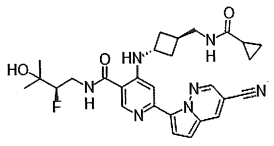
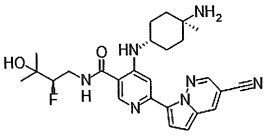
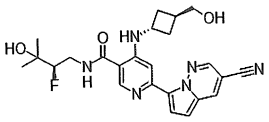
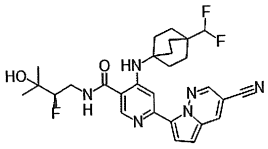
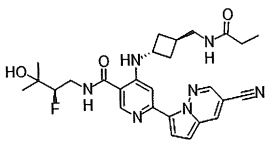
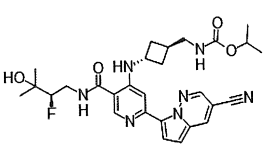
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	504	493,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3S,4S)-3-hydroxybixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)amino)nicotinamit
	505	528,3	61	N-((1r,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	506	568,3	13	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	507	522,3	16	(R)-metyl (3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat
	508	506,2	16	(R)-4-((3-axetamidobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	509	483,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S)-3-floxyclohexyl)amino)nicotinamit

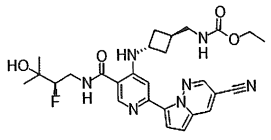
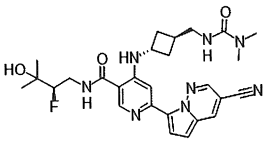
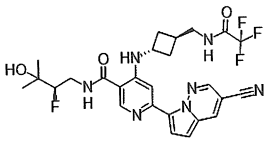
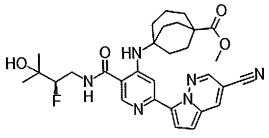
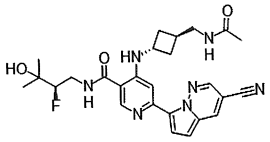
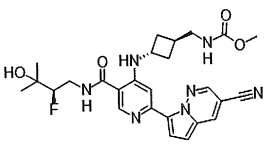
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	510	507,3	60	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxy-6-metylspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit
	511	493,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)nicotinamit
	512	391,2	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)-N-metylnicotinamit
	513	442,3	1	N-(1-xyanoxyclopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	514	417,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-xyclopropyl-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	515	543,3	59	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit

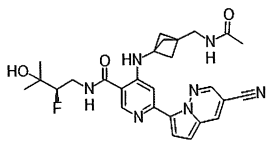
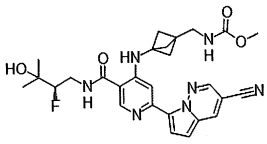
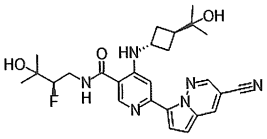
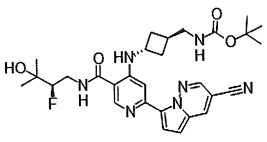
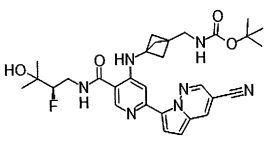
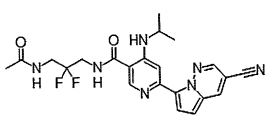
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Các đồng phân không đối quang 2,3	516	543,4	59	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 4	517	543,5	59	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	518	495,4	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-metoxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	519	574,3	13	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	520	467,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)amino)nicotinamit
	521	481,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)nicotinamit

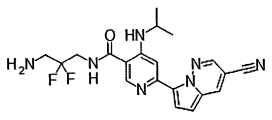
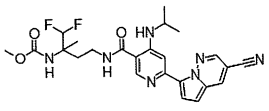
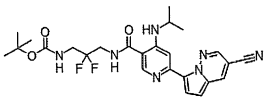
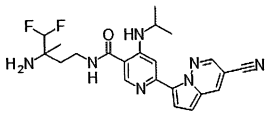
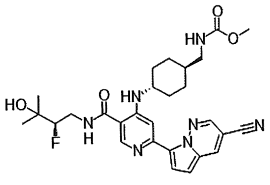
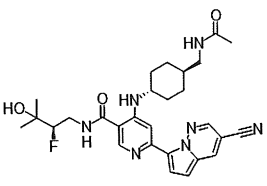
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	522	467,2	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)amino)nicotinamit
	523	543,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	524	550,3	58	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-morpholinoxyclohexyl)amino)nicotinamit
	525	533,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,3S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)nicotinamit
	526	500,2	13	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-(oxetan-3-ylamino)nicotinamit
	527	542,3	13	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4S)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit

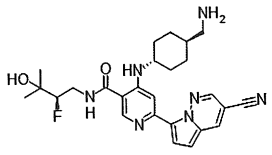
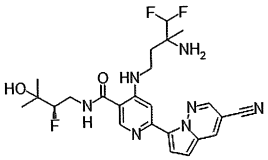
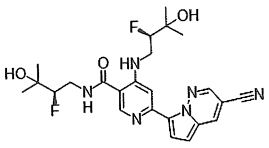
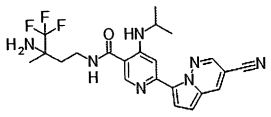
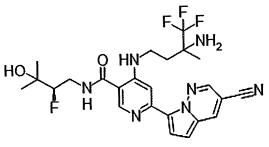
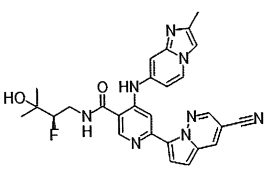
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Đồng phân không đối quang 1	528	495,4	57	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	529	495,4	57	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-hydroxy-3-metylxyclohexyl)amino)nicotinamit
	530	483,6	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2,3-diflo-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)nicotinamit
	531	427,5	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2,3-diflo-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	532	522,3	16	4-(((1S,3R)-3-axetamidoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	533	480,3	14	4-(((1S,3R)-3-aminoxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

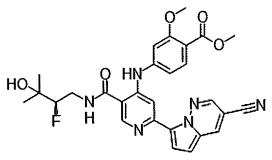
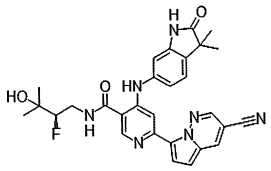
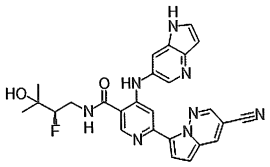
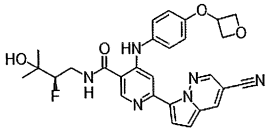
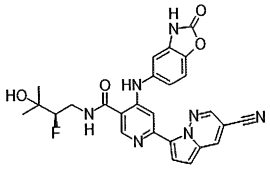
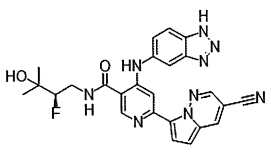
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	534	534,4	28	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(xyclopropancarboxamidometyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	535	494,3	66	4-(((1r,4R)-4-amino-4-metylxyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	536	467,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	537	541,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(diflometyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	538	522,3	28	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(propionamidometyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	539	552,5	35	isopropyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat

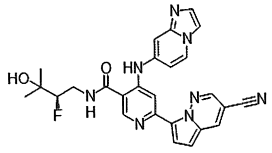
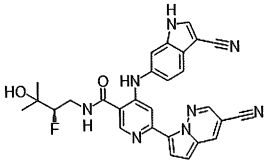
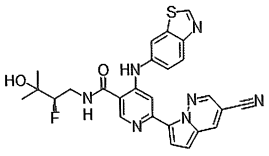
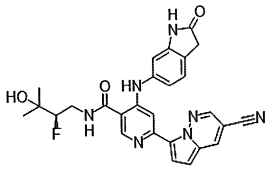
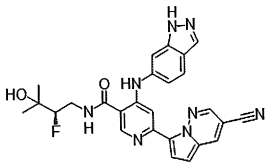
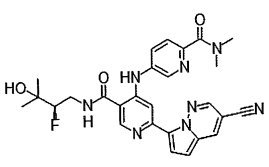
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	540	538,4	35	etyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	541	537,4	31	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-((3,3-dimetylureido)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	542	562,3	67	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((2,2,2-trifloaxetamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	543	563,4	2	(R)-metyl 5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[3.2.2]nonan-1-carboxylat
	544	508,3	28	4-(((1r,3R)-3-(axetamidometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	545	524,3	68	metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat

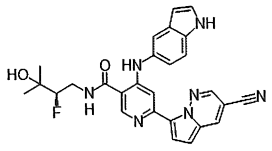
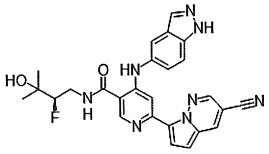
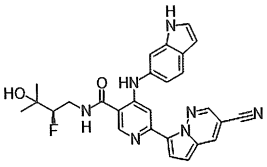
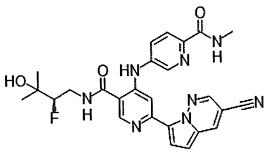
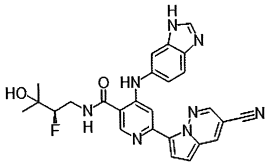
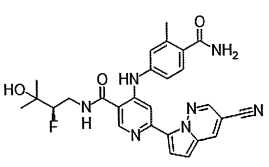
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	546	520,2	28	(R)-4-((3-(axetamidometyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	547	536,2	68	(R)-metyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)metyl)carbamat
	548	495,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	549	566,2	2	tert-butyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	550	578,3	2	(R)-tert-butyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)metyl)carbamat
	551	456,3	69	N-(3-axetamido-2,2-diflopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit

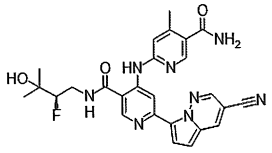
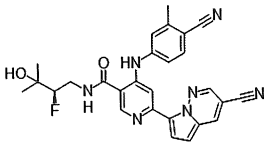
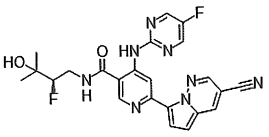
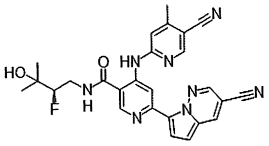
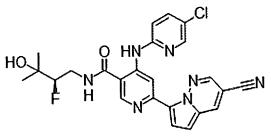
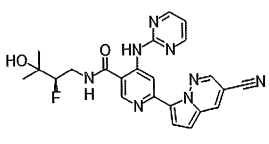
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	552	414,3	69	N-(3-amino-2,2-diflopropyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	553	500,3	68	metyl (4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamido)-1,1-diflo-2-metylbutan-2-yl)carbamat
	554	514,4	1	tert-butyl (3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamido)-2,2-diflopropyl)carbamat
	555	442,3	1	N-(3-amino-4,4-diflo-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	556	552,3	68	metyl (((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl)metyl)carbamat
	557	536,3	28	4-(((1r,4R)-4-(axetamidometyl)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

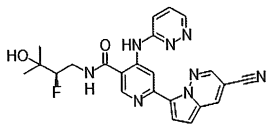
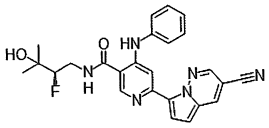
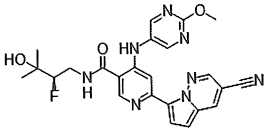
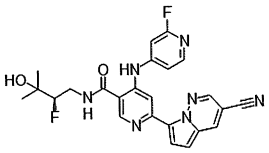
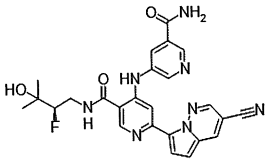
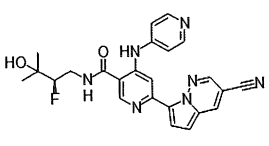
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	558	494,2	68	4-(((1r,4R)-4-(aminometyl)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	559	504,2	1	4-((3-amino-4,4-diflo-3-metylbutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	560	487,6	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)nicotinamit
	561	460,4	1	N-(3-amino-4,4,4-triflo-3-metylbutyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	562	522,4	1	4-((3-amino-4,4,4-triflo-3-metylbutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	563	513,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)amino)nicotinamit

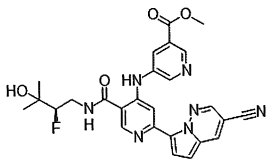
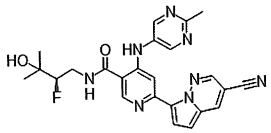
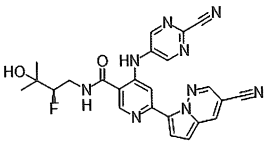
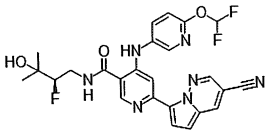
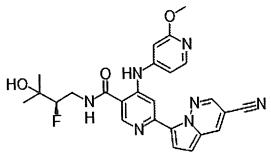
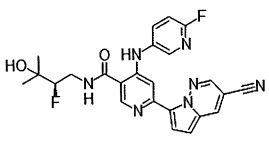
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	564	548,2	27	(R)-metyl 4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-metoxybenzoat
	565	542,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	566	499,3	2	(R)-4-((1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	567	532,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(oxetan-3-yloxy)phenyl)amino)nicotinamit
	568	517,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)amino)nicotinamit
	569	501,3	2	(R)-4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

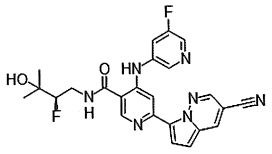
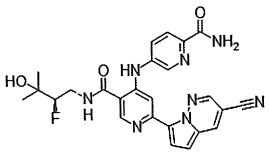
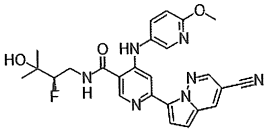
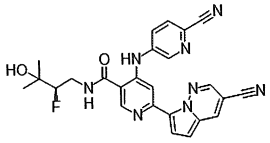
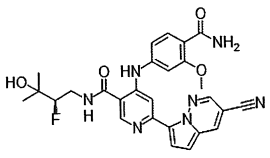
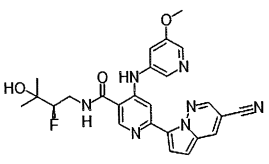
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	570	500,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylamino)nicotinamit
	571	524,2	2	(R)-4-((3-xyano-1H-indol-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	572	516,3	2	(R)-4-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	573	515,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-oxoindolin-6-yl)amino)nicotinamit
	574	500,3	2	(R)-4-((1H-indazol-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	575	532,2	27	(R)-5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N,N-dimetylpicolinamit

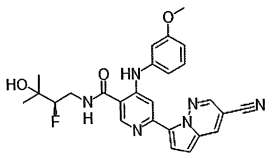
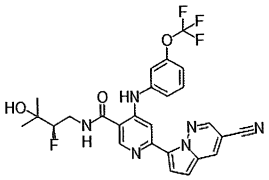
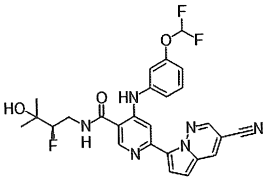
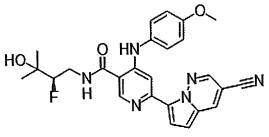
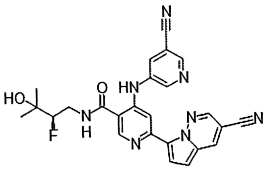
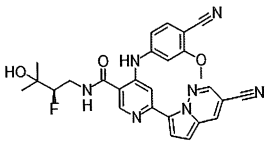
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	576	499,2	2	(R)-4-((1H-indol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	577	500,2	2	(R)-4-((1H-indazol-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	578	499,2	2	(R)-4-((1H-indol-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	579	518,3	27	(R)-5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylpicolinamit
	580	500,2	2	(R)-4-((1H-benzo[d]imidazol-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	581	517,3	27	(R)-4-((4-carbamoyl-3-metylphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

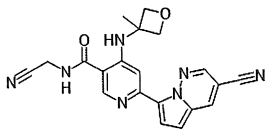
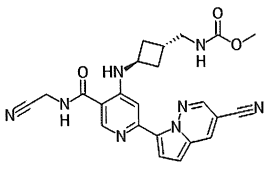
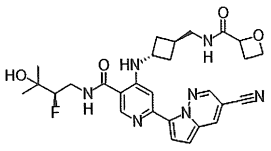
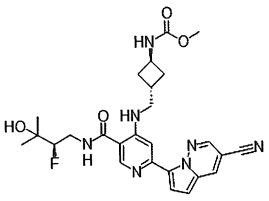
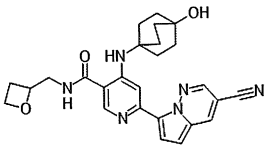
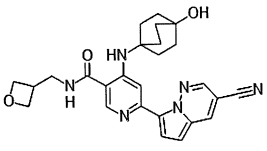
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	582	518,1	27	(R)-4-((5-carbamoyl-4-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	583	499,2	27	(R)-4-((4-xyano-3-metylphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	584	480,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-flopyrimidin-2-yl)amino)nicotinamit
	585	500,2	27	(R)-4-((5-xyano-4-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	586	496,1	27	(R)-4-((5-clopyridin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	587	462,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)nicotinamit

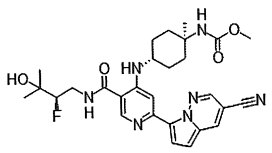
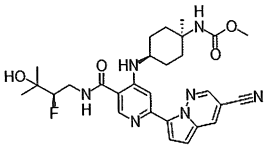
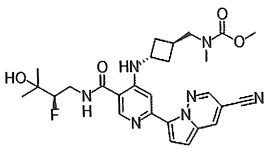
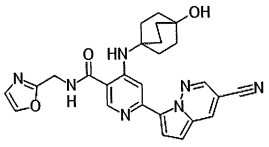
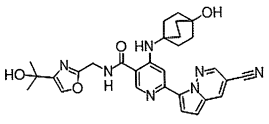
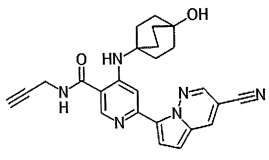
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	588	462	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridazin-3-ylamino)nicotinamit
	589	460,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(phenylamino)nicotinamit
	590	492,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-metoxypyrimidin-5-yl)amino)nicotinamit
	591	479,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-flopyridin-4-yl)amino)nicotinamit
	592	504,2	27	(R)-4-((5-carbamoylpyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	593	461,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyridin-4-ylamino)nicotinamit

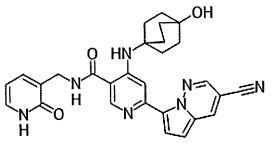
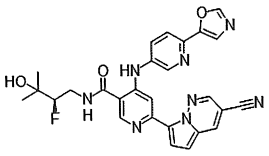
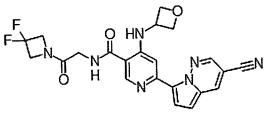
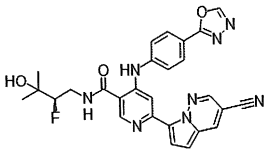
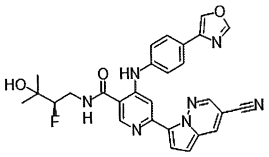
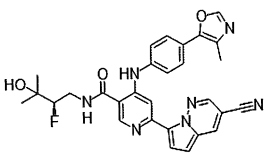
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	594	519,1	27	(R)-metyl 5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)nicotinat
	595	476,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-metylpyrimidin-5-yl)amino)nicotinamit
	596	486,1	27	(R)-4-((2-xyanopyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	597	527,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	598	491,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)nicotinamit
	599	479,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-flopyridin-3-yl)amino)nicotinamit

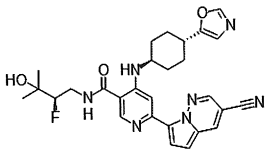
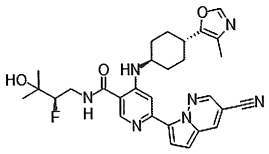
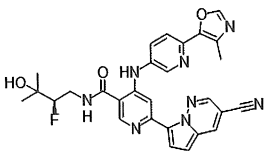
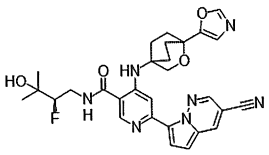
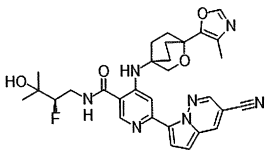
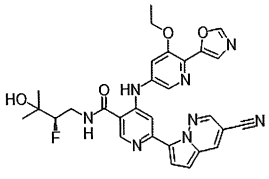
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	600	479,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-flopyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	601	504,2	27	(R)-5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)picolinamit
	602	490,5	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	603	485,2	27	(R)-4-((6-xyanopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	604	532,2	27	(R)-4-((4-carbamoyl-3-metoxyphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	605	490,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)nicotinamit

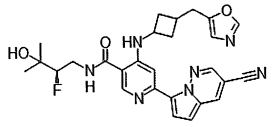
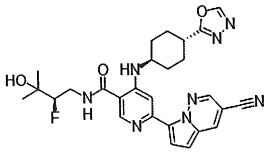
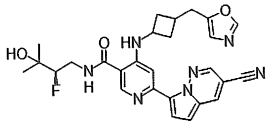
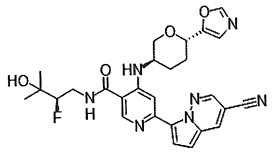
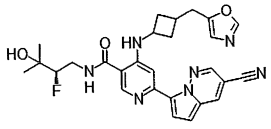
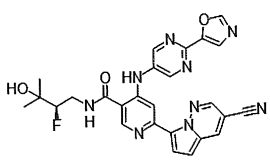
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	606	489,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metoxyphenyl)amino)nicotinamit
	607	543,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinamit
	608	525,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3-(diflometoxy)phenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	609	489,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metoxyphenyl)amino)nicotinamit
	610	485,1	27	(R)-4-((5-xyanopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	611	514,2	27	(R)-4-((4-xyano-3-metoxyphenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

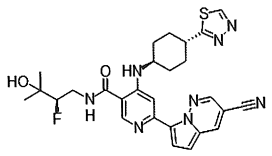
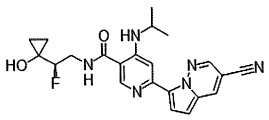
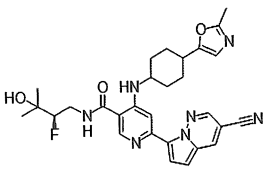
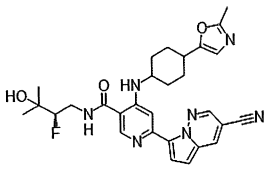
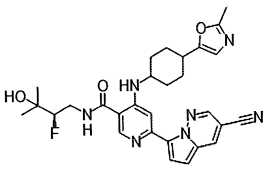
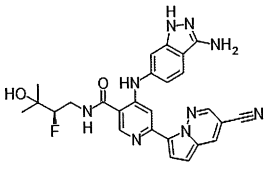
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	612	388,3	2	N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)amino)nicotinamit
	613	459,3	68	metyl (((1r,3r)-3-((5-((xyanometyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	614	550,3	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((oxetan-2-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	615	524,4	68	metyl ((1R,3r)-3-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)xyclobutyl)carbamat
	616	473,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(oxetan-2-ylmetyl)nicotinamit
	617	473,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(oxetan-3-ylmetyl)nicotinamit

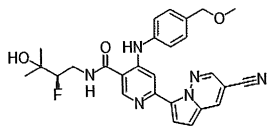
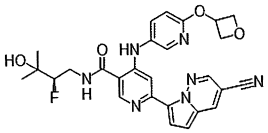
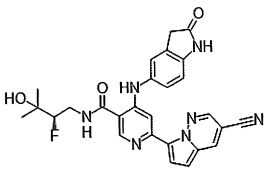
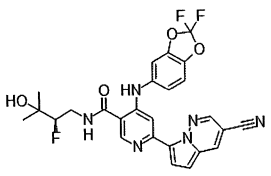
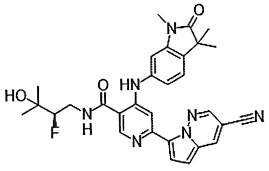
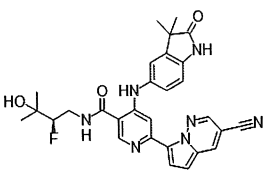
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	618	553,3	35	metyl ((1R,4r)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-metylxyclohexyl)carbamat
	619	553,4	35	metyl ((1S,4s)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-metylxyclohexyl)carbamat
	620	538,3	70	metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)(metyl)carbamat
	621	484,3	1	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(oxazol-2-ylmetyl)nicotinamit
	622	542,4	71	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)oxazol-2-yl)metyl)nicotinamit
	623	441,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(prop-2-yn-1-yl)nicotinamit

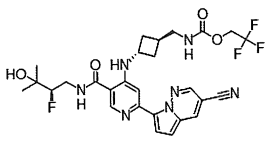
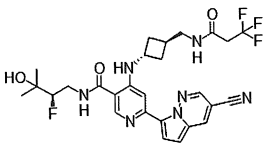
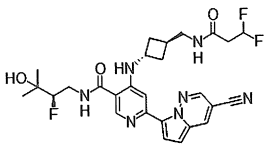
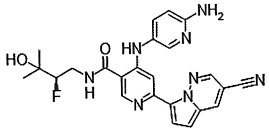
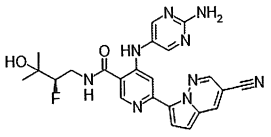
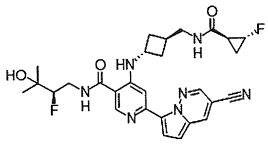
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	624	510,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)nicotinamit
	625	527,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	626	468,2	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-(oxetan-3-ylamino)nicotinamit
	627	527,3	27	(R)-4-((4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	628	526,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(oxazol-4-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	629	540,5	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(4-metyloxazol-5-yl)phenyl)amino)nicotinamit

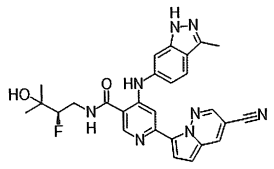
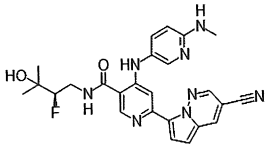
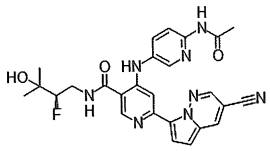
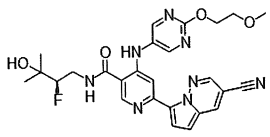
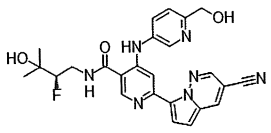
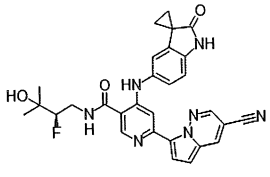
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	630	532,6	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(oxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	631	546,6	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(4-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	632	541,5	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(4-metyloxazol-5-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	633	560,6	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(oxazol-5-yl)-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-yl)amino)nicotinamit
	634	574,6	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(4-metyloxazol-5-yl)-2-oxabixyclo[2.2.2]octan-4-yl)amino)nicotinamit
	635	571,6	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-etoxy-6-(oxazol-5-yl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

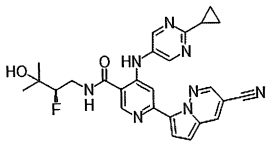
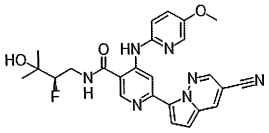
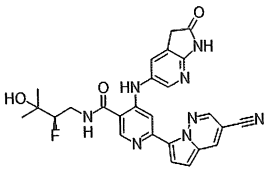
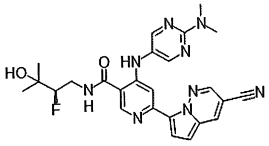
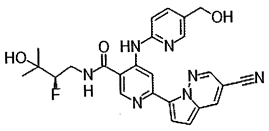
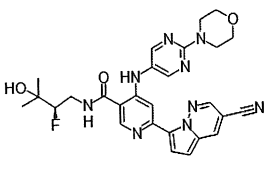
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Hỗn hợp	636	518,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	637	533,3	2	4-(((1r,4R)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	638	518,4	72	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	639	534,5	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((3R,6S)-6-(oxazol-5-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	640	518,4	72	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-(oxazol-5-ylmetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	641	528,1	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(oxazol-5-yl)pyrimidin-5-yl)amino)nicotinamit

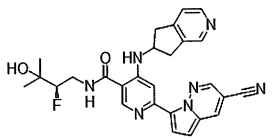
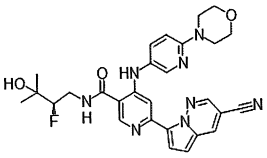
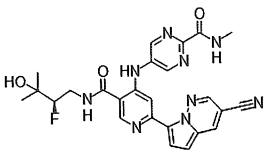
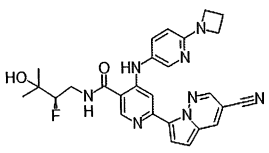
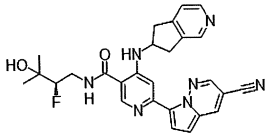
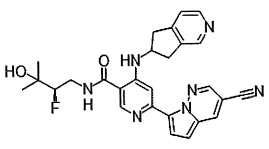
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	642	550,3	2	4-(((1r,4R)-4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	643	423,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-2-(1-hydroxyxyclopropyl)etyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
 Hỗn hợp	644	546,5	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	645	546,5	73	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	646	546,4	73	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-metyloxazol-5-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	647	514,3	2	(R)-4-((3-amino-1H-indazol-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

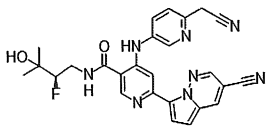
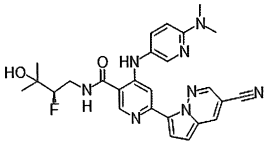
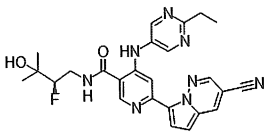
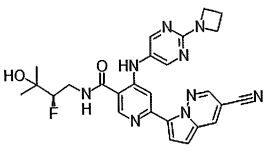
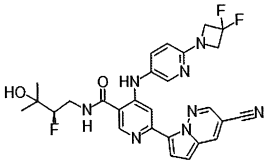
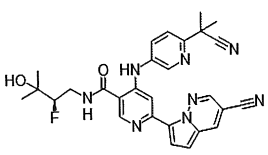
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	648	503,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(metoxymetyl)phenyl)amino)nicotinamit
	649	532,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(oxetan-3-yloxy)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	650	514,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-oxoindolin-5-yl)amino)nicotinamit
	651	539,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	652	556,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1,3,3-trimetyl-2-oxoindolin-6-yl)amino)nicotinamit
	653	542,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3,3-dimetyl-2-oxoindolin-5-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

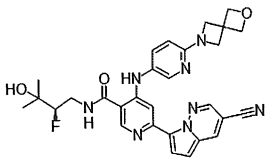
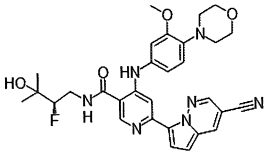
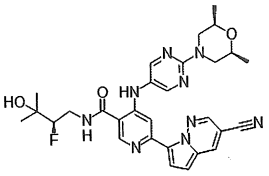
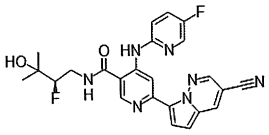
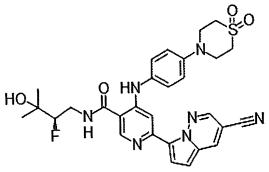
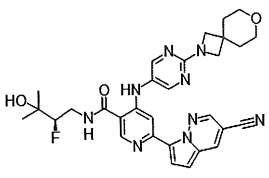
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	654	593,3	67	2,2,2-trifloetyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	655	576,3	67	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((3,3,3-triflopropanamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	656	558,4	67	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-((3,3-diflopropanamido)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	657	475,2	2	(R)-4-((6-aminopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	658	476,3	2	(R)-4-((2-aminopyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	659	552,4	67	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1S,3R)-3-(((1S,2R)-2-floxyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit

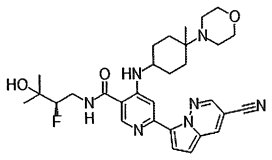
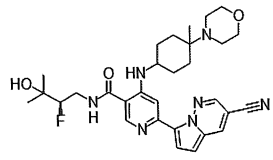
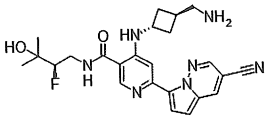
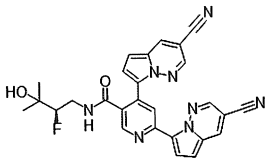
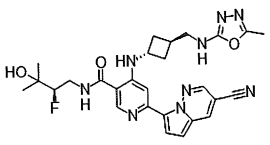
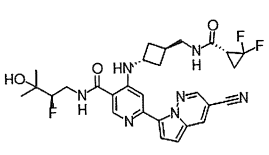
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	660	513,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)nicotinamit
	661	489,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(metylamino)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	662	517,2	2	(R)-4-((6-axetamidopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	663	535,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-5-yl)amino)nicotinamit
	664	490,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	665	540,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2'-oxospiro[xyclopropan-1,3'-indolin]-5'-yl)amino)nicotinamit

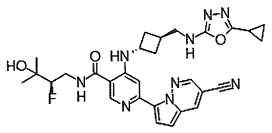
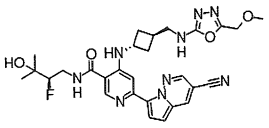
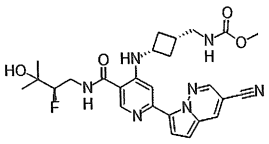
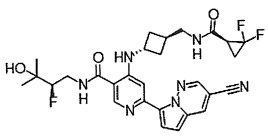
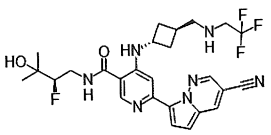
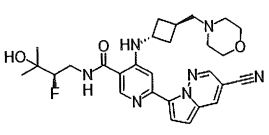
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	666	501,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	667	490,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)nicotinamit
	668	515,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino)nicotinamit
	669	504,5	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	670	490	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)nicotinamit
	671	490,4	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-morpholinopyrimidin-5-yl)amino)nicotinamit

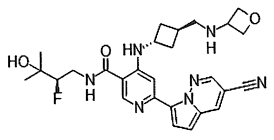
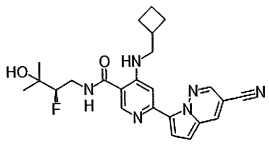
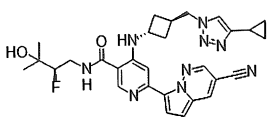
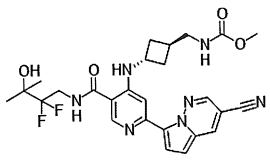
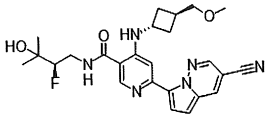
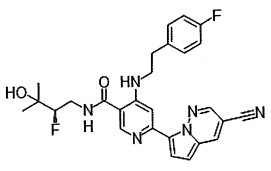
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Hỗn hợp	672	500,3	27	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-6-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	673	545,4	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-morpholinopyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	674	518,2	27	(R)-5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-N-metylpyrimidin-2-carboxamit
	675	515,3	27	(R)-4-((6-(azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	676	500,4	88	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-6-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	677	500,3	88	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridin-6-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

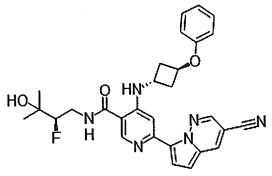
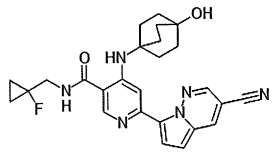
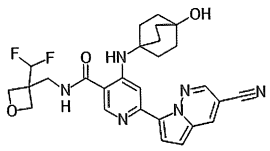
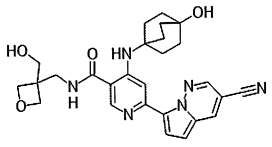
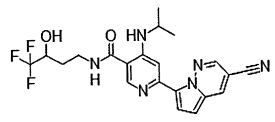
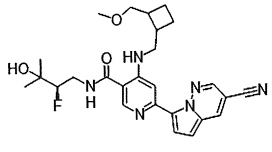
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	678	499,4	27	(R)-4-((6-(xyanometyl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	679	503,4	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	680	489,4	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-etylpyrimidin-5-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	681	516,3	27	(R)-4-((2-(azetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	682	551,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	683	527,6	27	(R)-4-((6-(2-xyanopropan-2-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

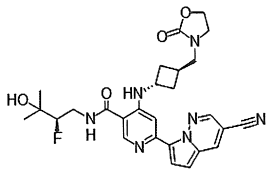
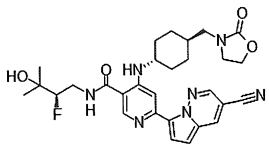
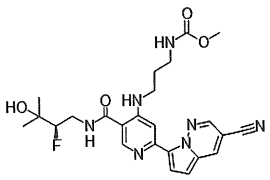
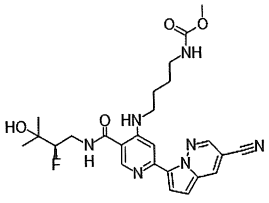
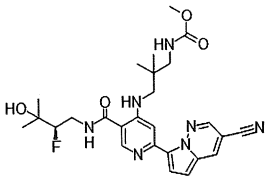
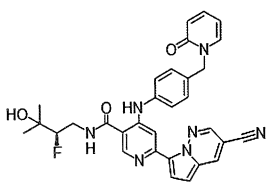
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	684	557,4	27	(R)-4-((6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	685	574,6	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metoxy-4-morpholinophenyl)amino)nicotinamit
	686	574,6	27	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)pyrimidin-5-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	687	478,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)nicotinamit
	688	592,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(1,1-dioxidothiomorpholino)phenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	689	586,4	2	(R)-4-((2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)pyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

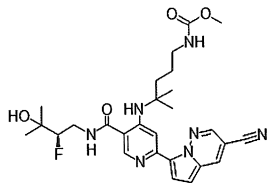
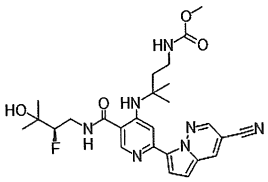
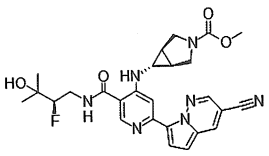
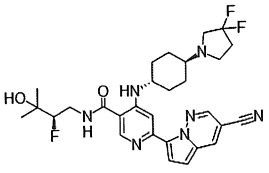
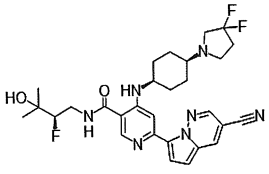
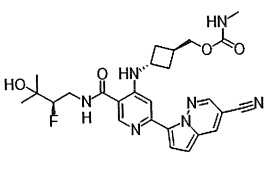
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Đồng phân không đối quang 1	690	564,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metyl-4-morpholinoxyclohexyl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	691	564,6	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metyl-4-morpholinoxyclohexyl)amino)nicotinamit
	692	466,3	67	4-(((1r,3R)-3-(aminometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	693	509,2	2	(R)-4,6-bis(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	694	548,3	74	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	695	570,4	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1R,3R)-3-(((R)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

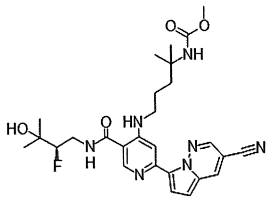
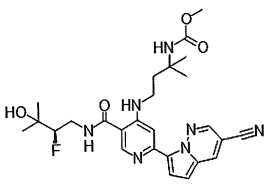
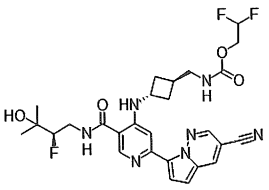
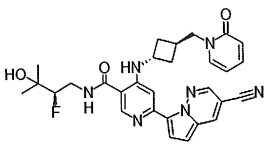
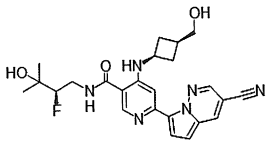
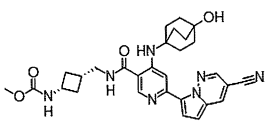
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	696	574,3	74	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(((5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	697	578,3	74	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(((5-(metoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	698	524,3	68	metyl (((1S,3s)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	699	570,3	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1S,3R)-3-(((S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	700	548,3	75	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	701	536,3	75	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(morpholinometyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit

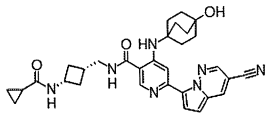
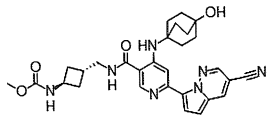
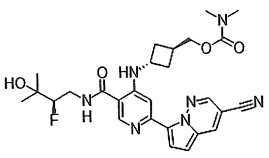
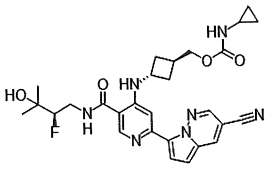
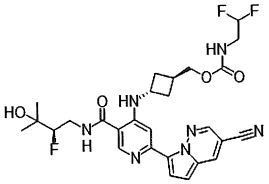
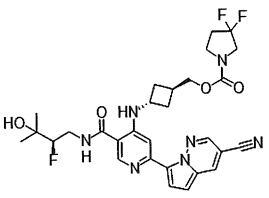
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	702	522,3	76	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((oxetan-3-ylamino)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	703	451,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((xyclobutylmetyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	704	558,2	77	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-((4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	705	542,2	1	metyl (((1r,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2,2-diflo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	706	481,3	78	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metoxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	707	505,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-flophenetyl)amino)nicotinamit

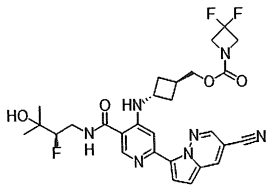
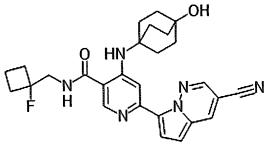
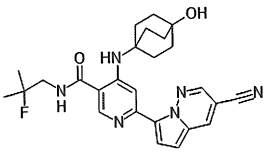
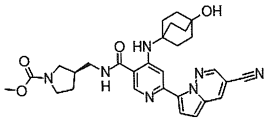
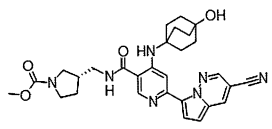
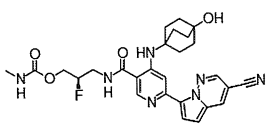
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	708	529,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-phenoxyxyclobutyl)amino)nicotinamit
	709	475,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1-floxyclopropyl)metyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	710	523,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((3-(diflometyl)oxetan-3-yl)metyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	711	503,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metyl)nicotinamit
	712	447,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl)nicotinamit
	713	495,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((2-(metoxymetyl)xyclobutyl)metyl)amino)nicotinamit

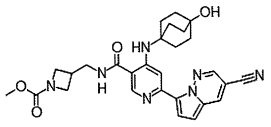
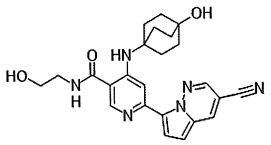
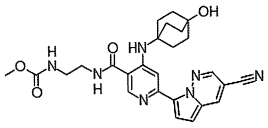
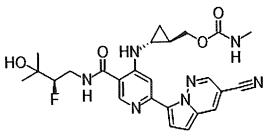
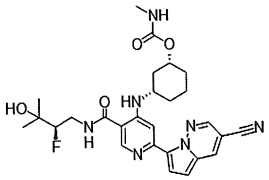
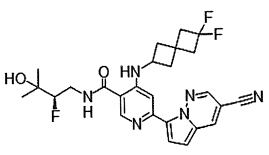
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	714	536,5	50	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	715	564,5	50	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-((2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	716	498,4	35	(R)-metyl (3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)propyl)carbamat
	717	512,6	35	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)butyl)carbamat
	718	526,5	35	(R)-metyl (3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2,2-dimetylpropyl)carbamat
	719	566,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-((2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)phenyl)amino)nicotinamit

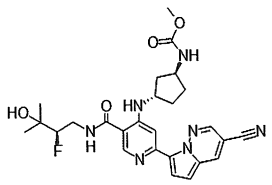
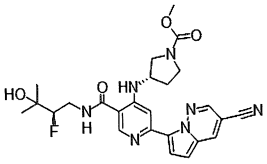
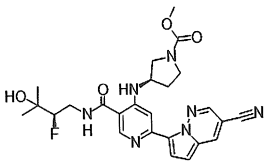
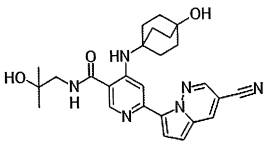
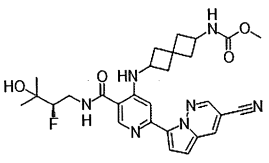
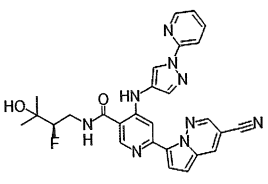
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	720	540,4	35	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-4-metylpentyl)carbamat
	721	526,5	35	(R)-metyl (3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-3-metylbutyl)carbamat
	722	522,3	35	(1R,5S,6s)-metyl 6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat
	723	570,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	724	570,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1s,4S)-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)xyclohexyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	725	524,4	56	((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl metylcarbamat

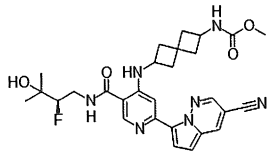
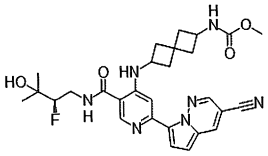
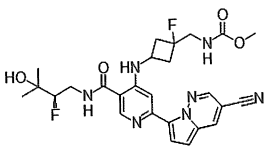
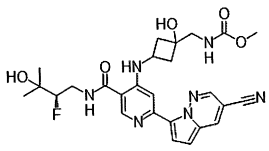
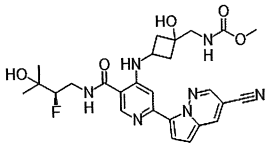
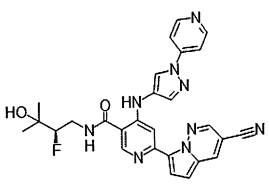
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	726	540,3	35	(R)-metyl (5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-metylpentan-2-yl)carbamat
	727	526,4	35	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-metylbutan-2-yl)carbamat
	728	574,7	68	2,2-difloetyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	729	544,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	730	467,4	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1s,3S)-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	731	544,5	46	metyl ((1s,3s)-3-((6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)metyl)xyclobutyl)carbamat

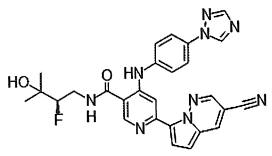
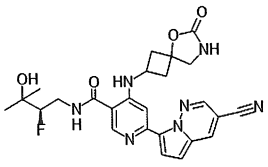
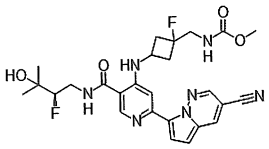
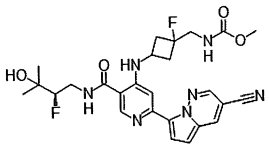
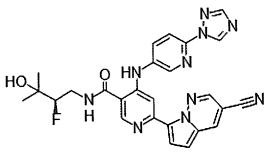
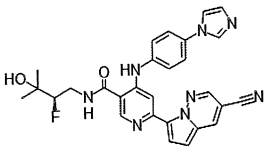
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	732	554,6	22	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(((1s,3s)-3-(xyclopropancarboxamido)xyclobutyl)metyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	733	544,4	46	metyl ((1r,3r)-3-((6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)metyl)xyclobutyl) carbamat
	734	538,6	56	((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl dimetylcarbamat
	735	550,3	56	((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl xyclopropylcarbamat
	736	574,4	56	((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl (2,2-difloetyl)carbamat
	737	600,4	56	((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl 3,3-diflopyrolidin-1-carboxylat

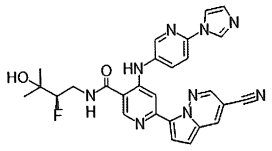
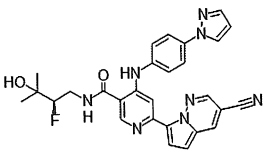
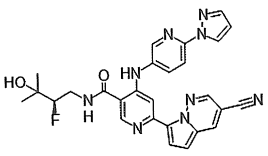
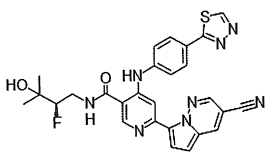
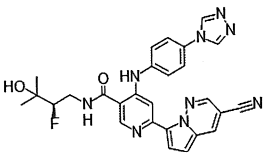
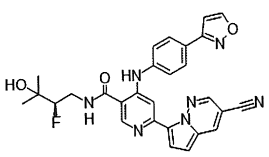
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	738	586,6	56	((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl 3,3-difloazetidin-1-carboxylat
	739	489,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1-floxyclobutyl)metyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	740	477,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-2-metylpropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	741	544,7	46	(R)-metyl 3-((6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)metyl)pyrolidin-1-carboxylat
	742	544,5	46	(S)-metyl 3-((6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)metyl)pyrolidin-1-carboxylat
	743	536,4	49	(R)-3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)-2-flopropyl metylcarbamat

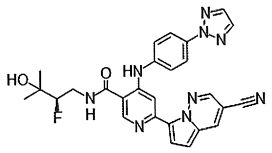
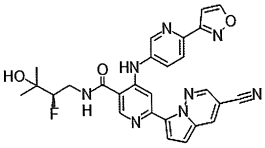
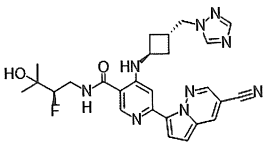
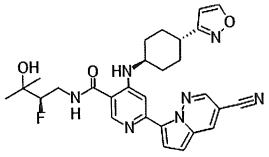
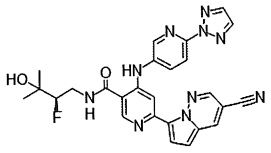
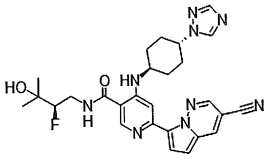
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	744	530,4	46	metyl 3-((6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)metyl)azetidin-1-carboxylat
	745	447,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)nicotinamit
	746	504,5	46	metyl (2-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)etyl)carbamat
	747	510,5	56	((1R,2R)-2-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclopropyl)metyl metylcarbamat
	748	538,4	56	(1R,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclohexyl metylcarbamat
	749	513,5	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6,6-diflospiro[3.3]heptan-2-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

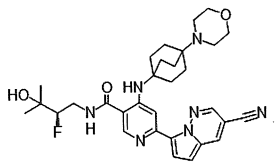
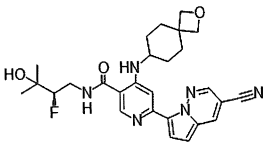
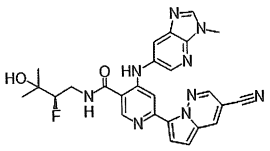
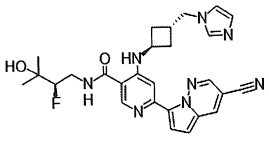
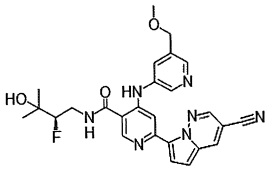
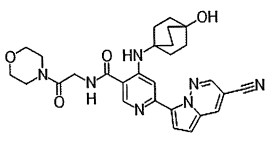
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	750	524,5	35	metyl ((1S,3S)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclopentyl)carbamat
	751	510,3	35	(S)-metyl 3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat
	752	510,3	35	(R)-metyl 3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat
	753	475,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
 Hỗn hợp	754	550,4	35	(R)-metyl (6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)carbamat
	755	526,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit

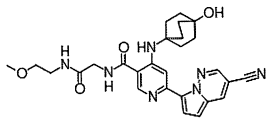
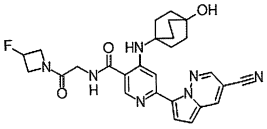
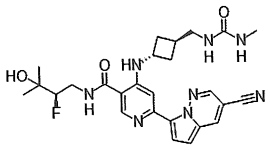
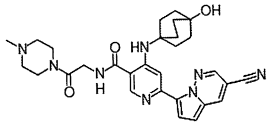
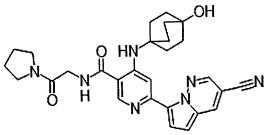
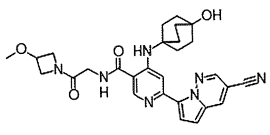
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
 Đồng phân không đối quang 1	756	550,4	86	(R)-metyl (6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)carbamat
 Đồng phân không đối quang 2	757	550,4	86	(R)-metyl (6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)carbamat
 Hỗn hợp	758	542,3	1	(R)-metyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-floxyclobutyl)metyl)carbamat
 Đồng phân không đối quang 1	759	540,2	2	(R)-metyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat
 Đồng phân không đối quang 2	760	540,3	2	(R)-metyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-hydroxyxyclobutyl)metyl)carbamat
	761	526,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit

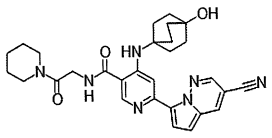
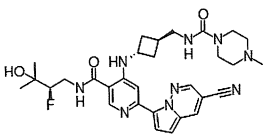
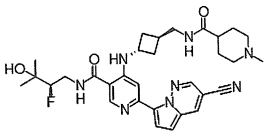
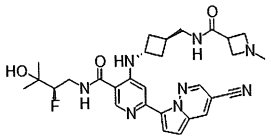
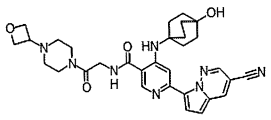
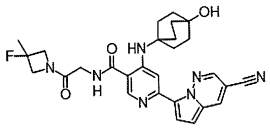
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	762	526,4	27	(R)-4-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	763	508,3	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-oxo-5-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-2-yl)amino)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 1	764	542,4	87	(R)-metyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-floxyclobutyl)metyl)carbamat
 Đồng phân không đối quang 2	765	542,4	87	(R)-metyl ((3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-floxyclobutyl)metyl)carbamat
	766	527,3	27	(R)-4-((6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	767	525,3	27	(R)-4-((4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

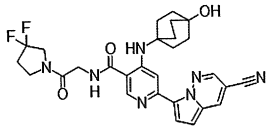
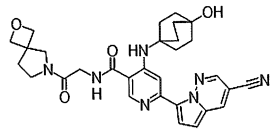
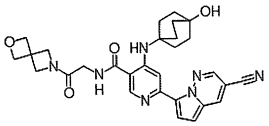
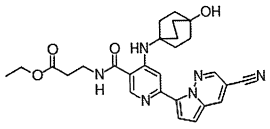
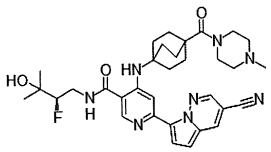
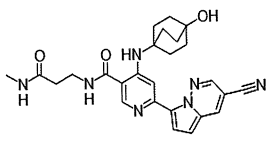
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	768	526,4	27	(R)-4-((6-(1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	769	525,3	27	(R)-4-((4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	770	526,3	27	(R)-4-((6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	771	543,3	27	(R)-4-((4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	772	526,2	27	(R)-4-((4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	773	526,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(isoxazol-3-yl)phenyl)amino)nicotinamit

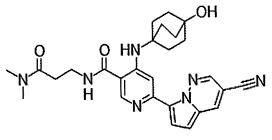
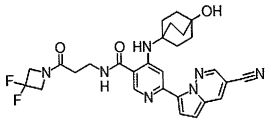
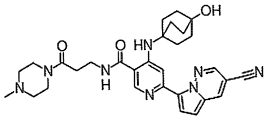
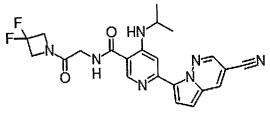
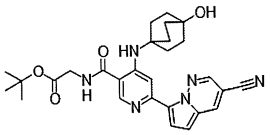
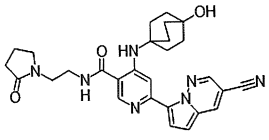
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	774	526,3	27	(R)-4-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	775	527,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(isoxazol-3-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	776	518,3	1	4-(((1r,3R)-3-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	777	532,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-(isoxazol-3-yl)xyclohexyl)amino)nicotinamit
	778	527,2	27	(R)-4-((6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	779	532,4	1	4-(((1r,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)xyclohexyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

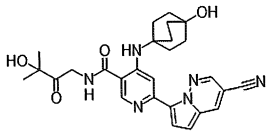
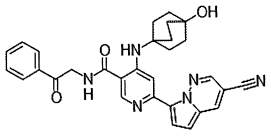
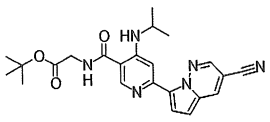
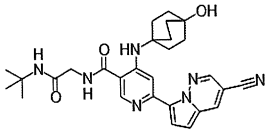
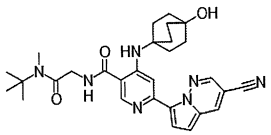
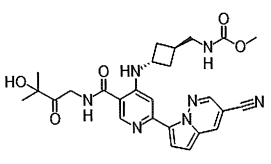
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	780	576,4	1	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-morpholinobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	781	507,5	2	(R)-4-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	782	514,2	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)amino)nicotinamit
	783	517,3	1	4-(((1r,3R)-3-((1H-imidazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	784	504,3	27	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	785	530,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-morpholino-2-oxoetyl)nicotinamit

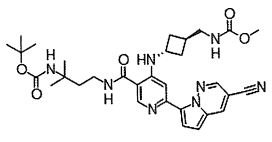
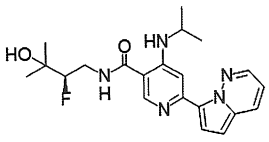
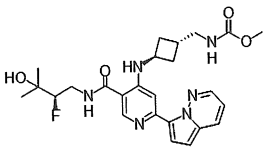
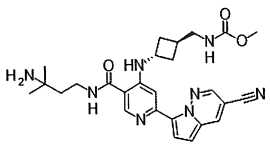
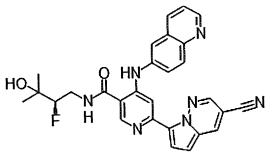
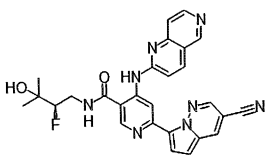
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	786	518,6	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-((2-metoxyetyl)amino)-2-oxoetyl)nicotinamit
	787	518,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3-floazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	788	523,4	67	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((3-metylureido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	789	543,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)nicotinamit
	790	514,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)nicotinamit
	791	530,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(3-metoxyazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)nicotinamit

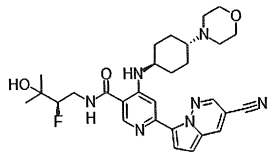
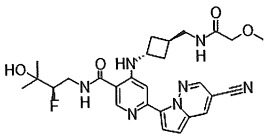
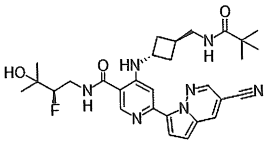
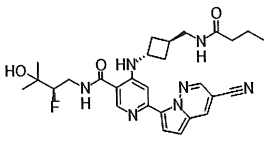
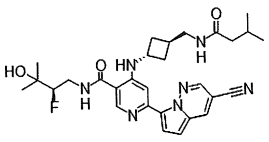
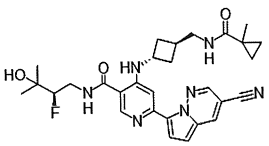
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	792	528,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)etyl)nicotinamit
	793	592,4	81	N-(((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit
	794	591,4	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((1-metylpiperidin-4-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	795	564,4	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((1-metylazetidin-3-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	796	585,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)nicotinamit
	797	425,6	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3-flo-3-metylazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

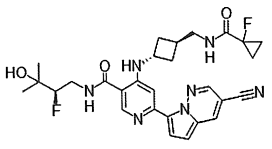
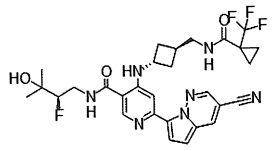
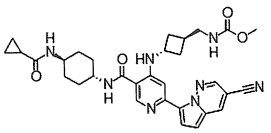
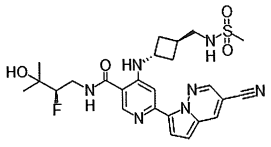
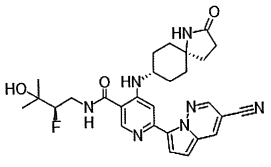
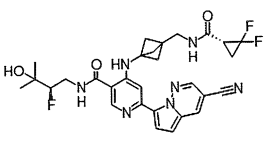
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	798	550,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	799	556,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxo-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)etyl)nicotinamit
	800	541,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxo-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)etyl)nicotinamit
	801	503,7	49	etyl 3-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)propanoat
	802	617,4	51	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	803	488,5	82	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(3-(metylamino)-3-oxopropyl)nicotinamit

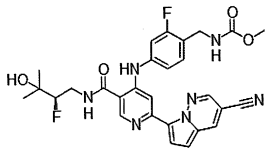
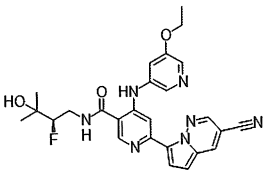
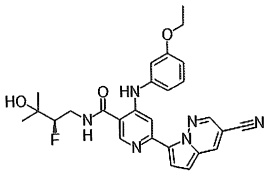
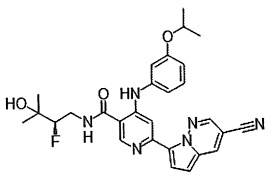
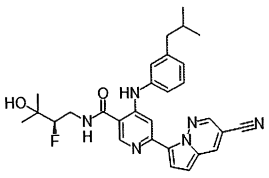
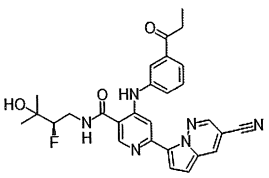
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	804	502,5	82	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	805	550,7	82	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-(3,3-difloazetidin-1-yl)-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	806	557,4	82	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)nicotinamit
	807	454,5	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-(isopropylamino)nicotinamit
	808	517,3	3	tert-butyl (6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinoyl)glyxinat
	809	514,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl)nicotinamit

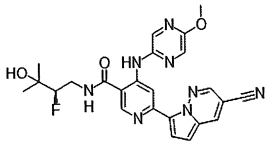
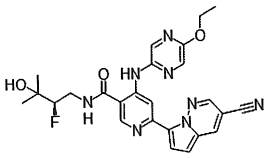
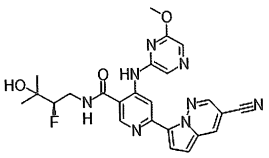
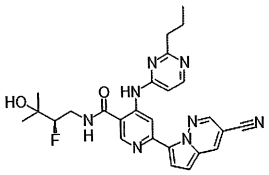
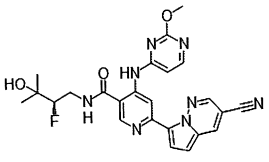
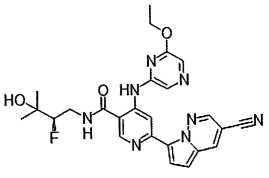
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	810	503,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	811	521,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxo-2-phenyletyl)nicotinamit
	812	435,4	3	tert-butyl (6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(isopropylamino)nicotinoyl)glyxinat
	813	516,3	3	N-(2-(tert-butylamino)-2-oxoetyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	814	530,7	3	N-(2-(tert-butyl(metyl)amino)-2-oxoetyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	815	520,3	3	metyl (((1r,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((3-hydroxy-3-metyl-2-oxobutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat

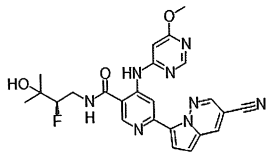
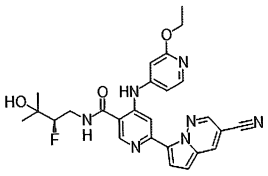
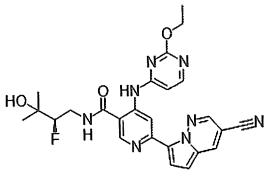
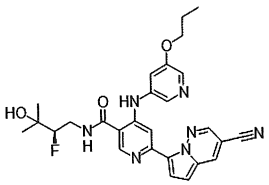
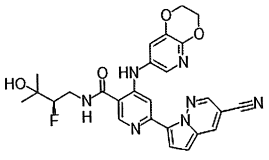
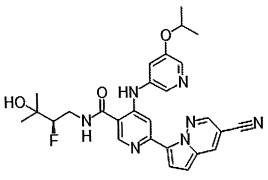
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	816	605,4	3	metyl (((1r,3r)-3-((5-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	817	400,6	2	(R)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isopropylamino)-6-(pyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)nicotinamit
	818	499,4	2	metyl (((1R,3r)-3-((5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(pyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	819	505,4	45	metyl (((1r,3r)-3-((5-((3-amino-3-metylbutyl)carbamoyl)-2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	820	510,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(quinolin-6-ylamino)nicotinamit
	821	511,2	2	(R)-4-((1,6-naphthyridin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

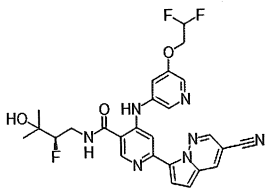
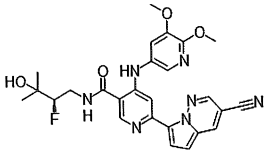
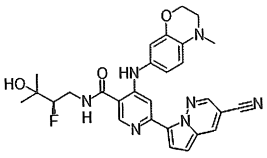
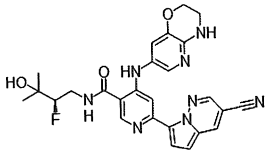
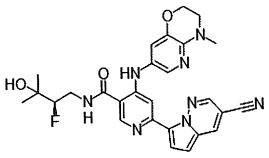
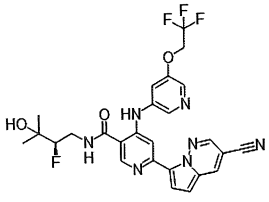
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	822	550,5	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,4R)-4-morpholinoxyclohexyl)amino)nicotinamit
	823	538,4	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((2-metoxyaxetamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	824	550,8	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(pivalamidometyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	825	536,8	29	4-(((1r,3R)-3-(butyramidometyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	826	550,8	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((3-metylbutanamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	827	548,8	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((1-metylxyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit

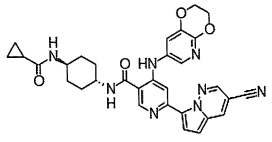
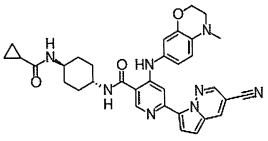
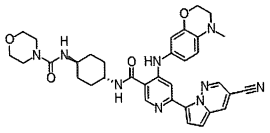
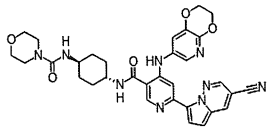
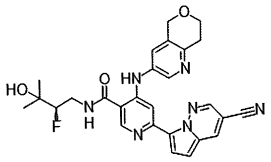
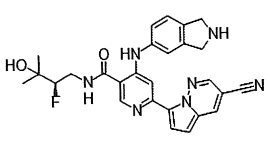
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	828	552,8	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((1-floxyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	829	602,8	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((1-(triflometyl)xyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	830	585,8	79	metyl (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((1r,4R)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	831	544,3	29	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(metylsulfonamidometyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	832	534,4	47	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((5R,8r)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-8-yl)amino)nicotinamit
	833	582,3	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3-(((R)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxamido)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

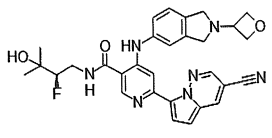
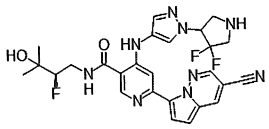
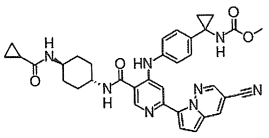
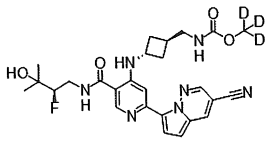
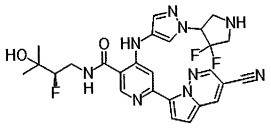
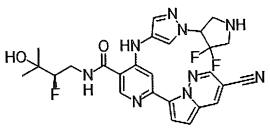
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	834	564,3	29	(R)-metyl (4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-flobenzyl)carbamat
	835	504,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-etoxypyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	836	503,5	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3-etoxyphenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	837	517,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-isopropoxyphenyl)amino)nicotinamit
	838	515,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-isobutylphenyl)amino)nicotinamit
	839	515,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((3-propionylphenyl)amino)nicotinamit

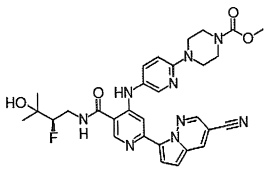
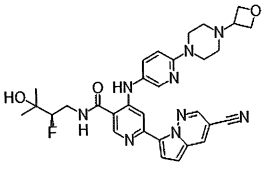
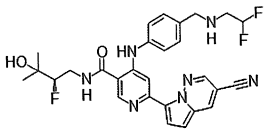
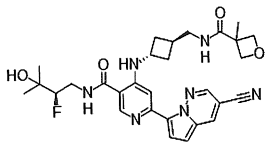
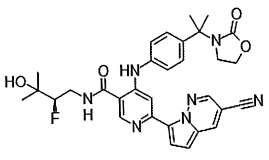
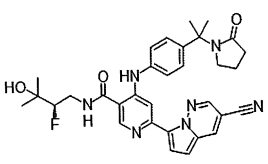
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	840	491,2	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-metoxypyrazin-2-yl)amino)nicotinamit
	841	505,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-etoxypyrazin-2-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	842	491,2	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)nicotinamit
	843	503,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-propylpyrimidin-4-yl)amino)nicotinamit
	844	491,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-metoxypyrimidin-4-yl)amino)nicotinamit
	845	505,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((6-etoxypyrazin-2-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

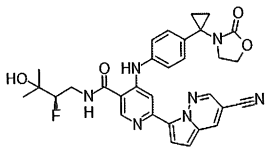
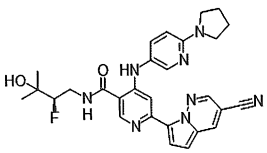
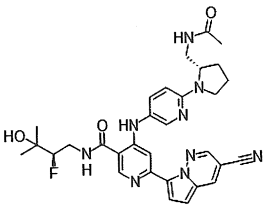
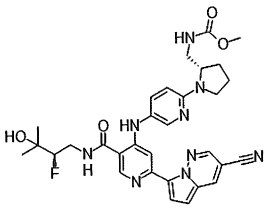
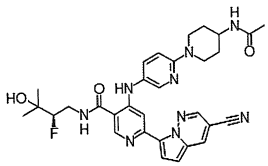
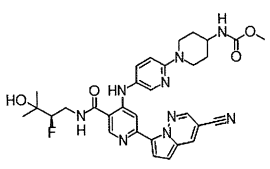
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	846	491,2	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-metoxypyrimidin-4-yl)amino)nicotinamit
	847	504,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-etoxypyridin-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	848	505,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-etoxypyrimidin-4-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	849	518,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-propoxypyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	850	518,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	851	518,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-isopropoxypyridin-3-yl)amino)nicotinamit

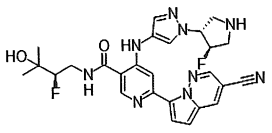
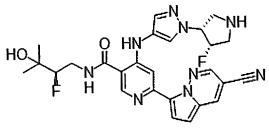
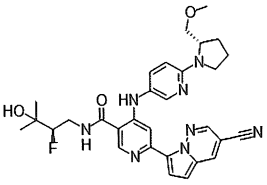
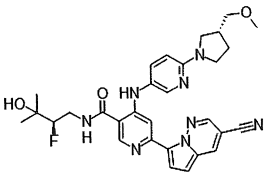
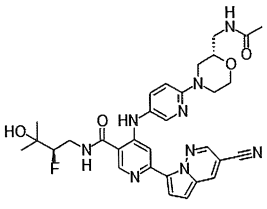
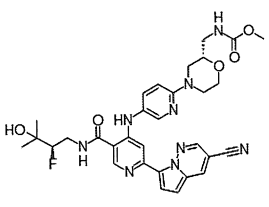
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	852	540,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5-(2,2-difloetoxy)pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	853	520,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((5,6-dimetoxypyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	854	530,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)amino)nicotinamit
	855	517,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	856	531,3	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)amino)nicotinamit
	857	558,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit

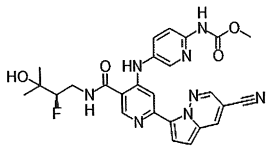
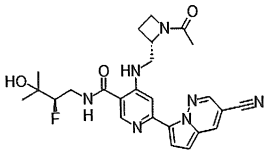
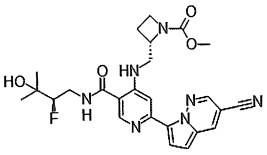
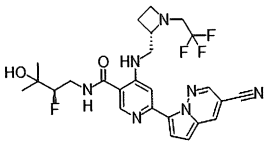
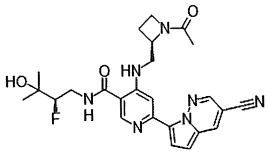
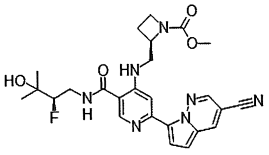
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	858	579,3	79	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)amino)nicotinamit
	859	591,4	79	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)-4-((4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)amino)nicotinamit
	860	636,3	79	N-((1r,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)morpholin-4-carboxamit
	861	624,3	79	N-((1r,4r)-4-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl)amino)nicotinamido)xyclohexyl)morpholin-4-carboxamit
	862	516,4	47	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((7,8-dihydro-5H-pyrano[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	863	500,2	28	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(isoindolin-5-ylamino)nicotinamit

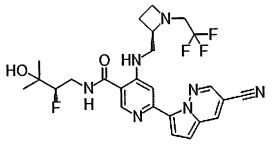
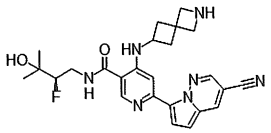
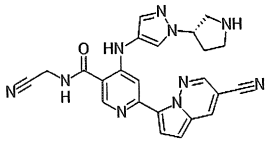
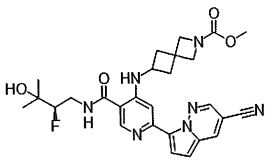
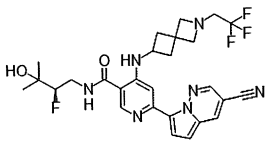
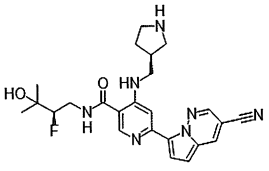
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	864	556,3	26	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)amino)nicotinamit
 Hỗn hợp	865	554,3	28	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	866	633,3	13	metyl (1-(4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((1r,4r)-4-(xyclopropancarboxamido)xyclohexyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)phenyl)xyclopropyl)carbamat
	867	527,3	35	metyl-d3 (((1R,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
 Đồng phân không đối quang 1	868	554,3	37	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
 Đồng phân không đối quang 2	869	554,2	37	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

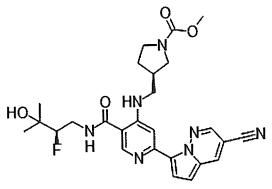
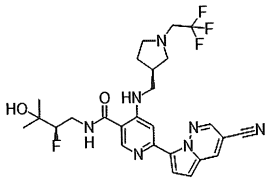
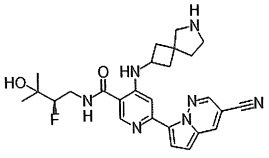
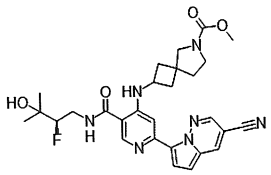
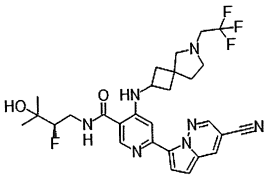
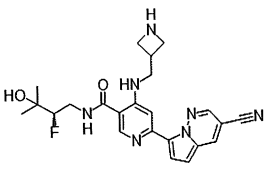
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	870	602,3	35	(R)-metyl 4-(5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat
	871	600,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	872	552,3	28	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-(((2,2-difloetyl)amino)metyl)phenyl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	873	564,3	38	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-((3-metyloxetan-3-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	874	586,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-(2-oxooxazolidin-3-yl)propan-2-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	875	584,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)amino)nicotinamit

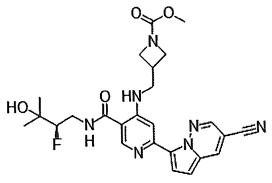
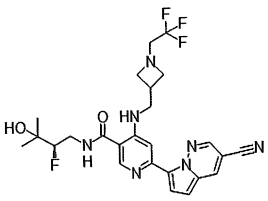
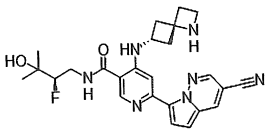
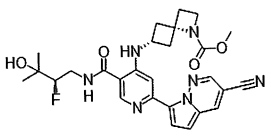
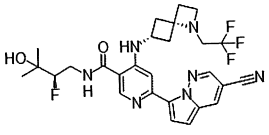
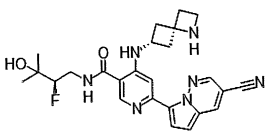
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	876	584,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(1-(2-oxooxazolidin-3-yl)xyclopropyl)phenyl)amino)nicotinamit
	877	529,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	878	600,3	16	4-((6-((S)-2-(axetamidometyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	879	616,3	35	metyl (((S)-1-(5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrolidin-2-yl)metyl)carbamat
	880	600,3	16	(R)-4-((6-(4-axetamidopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	881	616,3	35	(R)-metyl (1-(5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat

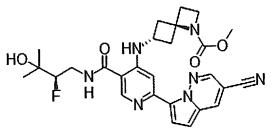
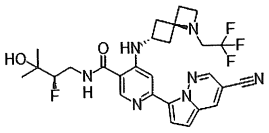
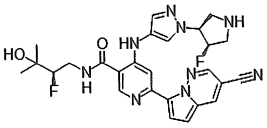
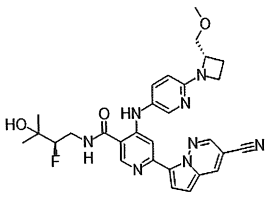
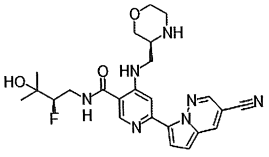
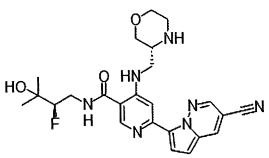
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	882	536,2	28	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((3R,4R)-4-flopyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	883	536,2	28	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((3R,4S)-4-flopyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	884	573,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-((S)-2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	885	573,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-((R)-3-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	886	616,3	16	4-((6-((S)-2-(axetamidometyl)morpholino)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	887	632,3	35	metyl (((S)-4-(5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)morpholin-2-yl)metyl)carbamat

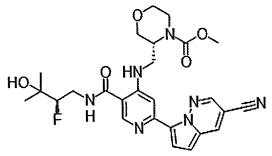
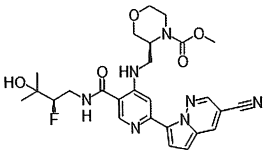
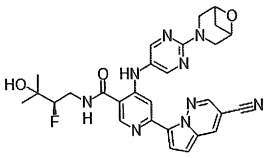
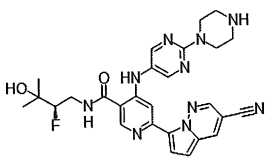
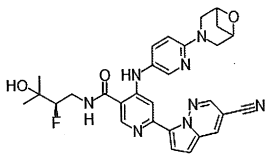
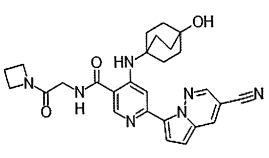
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	888	533,2	80	(R)-metyl (5-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)carbamat
	889	494,4	16	4-((((S)-1-axetylazetidin-2-yl)metyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	890	510,4	35	(S)-metyl 2-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)azetidin-1-carboxylat
	891	534,3	34	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((S)-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-2-yl)metyl)amino)nicotinamit
	892	494,2	16	4-((((R)-1-axetylazetidin-2-yl)metyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	893	510,3	35	(R)-metyl 2-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)azetidin-1-carboxylat

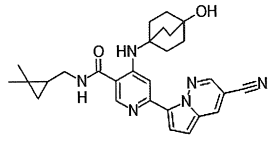
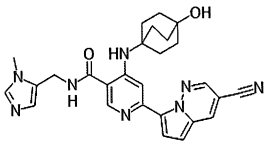
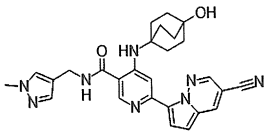
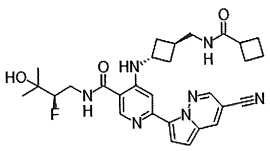
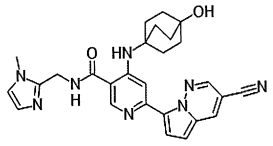
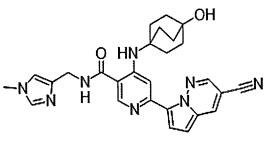
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	894	534,2	34	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((R)-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-2-yl)metyl)amino)nicotinamit
	895	478,3	14	(R)-4-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	896	453,2	14	(S)-N-(xyanometyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((1-(pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	897	536,3	35	(R)-metyl 6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat
	898	560,3	34	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(2,2,2-trifloetyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)nicotinamit
	899	466,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((S)-pyrolidin-3-yl)metyl)amino)nicotinamit

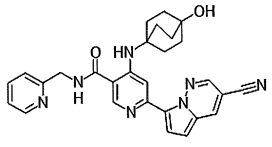
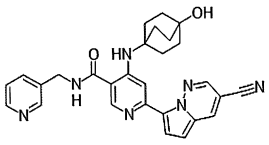
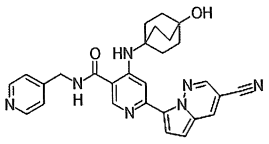
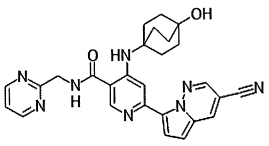
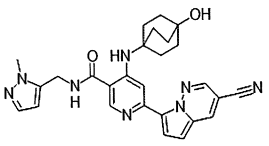
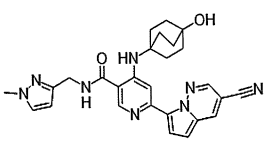
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	900	524,2	35	(R)-metyl 3-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)pyrolidin-1-carboxylat
	901	548,3	34	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((R)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-3-yl)metyl)amino)nicotinamit
	902	492,3	14	(R)-4-(6-azaspiro[3.4]octan-2-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	903	550,3	35	(R)-metyl 2-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxylat
	904	574,3	34	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(2,2,2-trifloetyl)-6-azaspiro[3.4]octan-2-yl)amino)nicotinamit
	905	452,2	14	(R)-4-((azetidin-3-ylmetyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

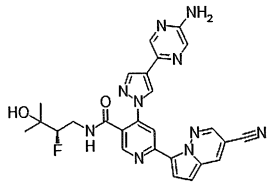
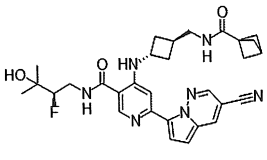
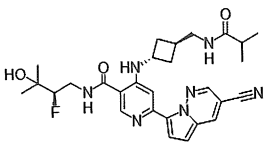
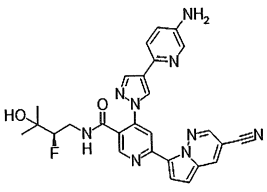
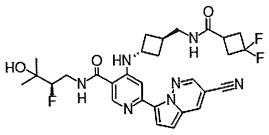
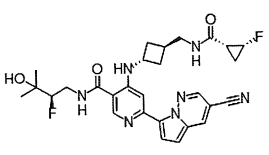
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	906	510,2	35	(R)-metyl 3-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)azetidin-1-carboxylat
	907	534,3	34	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl)metyl)amino)nicotinamit
	908	478,2	14	4-(((4S,6r)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	909	536,2	35	(4S,6r)-metyl 6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-azaspiro[3.3]heptan-1-carboxylat
	910	560,2	34	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((4S,6r)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)nicotinamit
	911	478,3	14	4-(((4R,6s)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

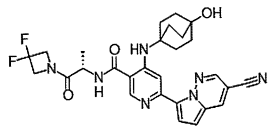
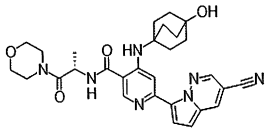
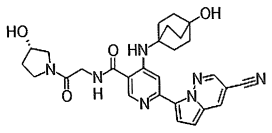
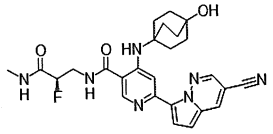
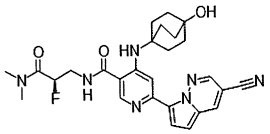
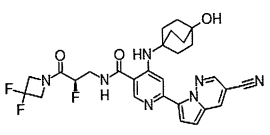
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	912	536,3	35	(4R,6s)-metyl 6-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-1-azaspiro[3.3]heptan-1-carboxylat
	913	560,3	34	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((4R,6s)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)nicotinamit
	914	536,2	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((1-((3S,4R)-4-flopyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)nicotinamit
	915	559,3	2	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-((S)-2-(metoxymetyl)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	916	482,3	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((S)-morpholin-3-yl)metyl)amino)nicotinamit
	917	482,3	14	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((((R)-morpholin-3-yl)metyl)amino)nicotinamit

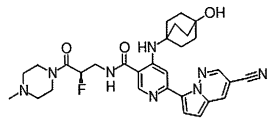
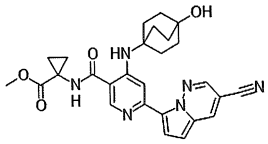
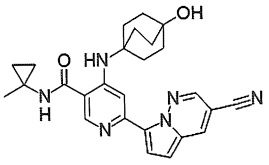
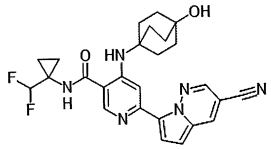
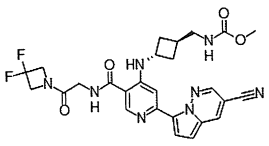
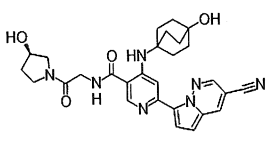
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	918	540,3	35	(R)-metyl 3-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)morpholin-4-carboxylat
	919	540,3	35	(S)-metyl 3-(((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-(((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)metyl)morpholin-4-carboxylat
	920	558,2	2	4-((2-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	921	545,2	14	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)amino)nicotinamit
	922	557,2	2	4-((6-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	923	500,3	49	N-(2-(azetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

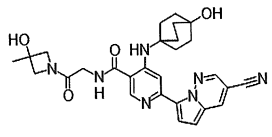
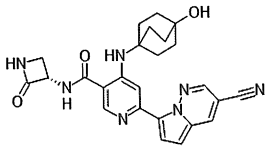
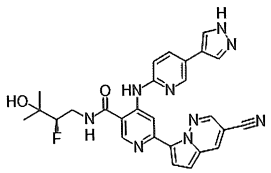
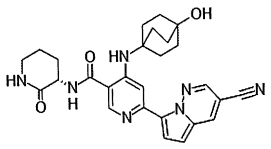
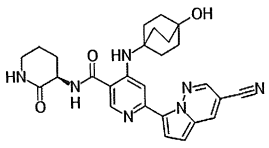
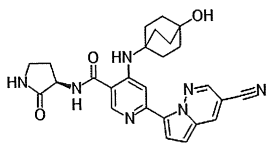
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	924	485,6	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((2,2-dimetylxyclopropyl)metyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	925	497,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl)nicotinamit
	926	497,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)nicotinamit
	927	548,7	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-(xyclobutancarboxamidometyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	928	497,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)nicotinamit
	929	497,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)nicotinamit

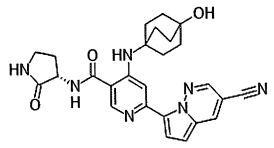
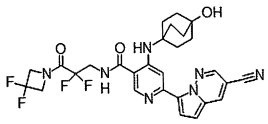
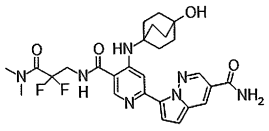
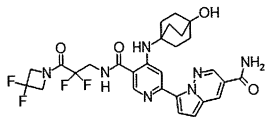
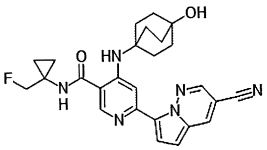
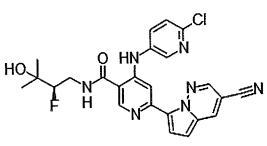
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	930	494,5	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(pyridin-2-ylmetyl)nicotinamit
	931	494,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(pyridin-3-ylmetyl)nicotinamit
	932	494,4	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(pyridin-4-ylmetyl)nicotinamit
	933	395,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)nicotinamit
	934	497,5	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)nicotinamit
	935	497,6	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)nicotinamit

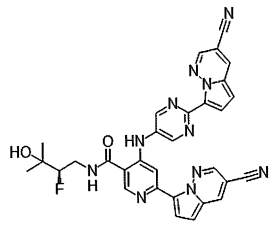
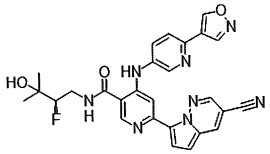
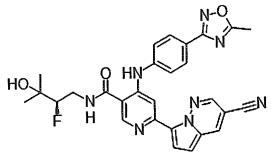
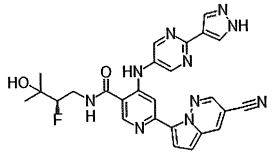
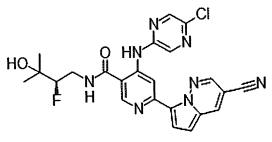
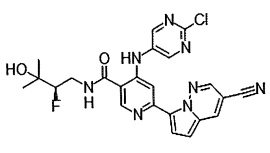
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	936	527,1	2	(R)-4-(4-(5-aminopyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	937	560,4	33	4-(((1r,3R)-3-((bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	938	536,3	67	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1r,3R)-3-(isobutyramidometyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit
	939	526,1	2	(R)-4-(4-(5-aminopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	940	584,4	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-(((1r,3R)-3-((3,3-difloxyclobutan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	941	552,4	33	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-((R)-2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(((1R,3R)-3-(((1R,2R)-2-floxyclopropan-1-carboxamido)metyl)xyclobutyl)amino)nicotinamit

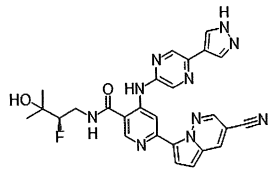
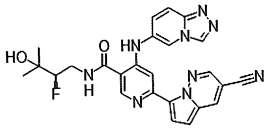
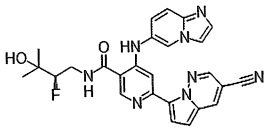
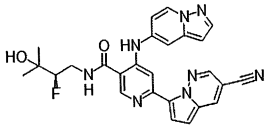
Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	942	550,3	49	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(1-(3,3-difloazetidin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	943	544,3	49	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(1-morpholino-1-oxopropan-2-yl)nicotinamit
	944	530,2	49	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)nicotinamit
	945	506,3	49	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-(metylamino)-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	946	520,3	49	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-(dimetylamino)-2-flo-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	947	568,3	49	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-flo-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit

Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	948	575,3	49	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	949	501,4	3	metyl 1-(6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamido)xyclopropan-1-carboxylat
	950	457,5	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(1-metylxyclopropyl)nicotinamit
	951	493,4	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	952	553,2	3	metyl (((1r,3r)-3-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-5-((2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)pyridin-4-yl)amino)xyclobutyl)metyl)carbamat
	953	530,3	49	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)nicotinamit

Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	954	530,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-oxoetyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	955	472,2	3	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxoazetidin-3-yl)nicotinamit
	956	526,2	84	(R)-4-((5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	957	500,4	3	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxopiperidin-3-yl)nicotinamit
	958	500,3	3	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxopiperidin-3-yl)nicotinamit
	959	486,3	3	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxopyrolidin-3-yl)nicotinamit

Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	960	486,3	3	(S)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)-N-(2-oxopyrolidin-3-yl)nicotinamit
	961	586,3	49	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(3-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2,2-diflo-3-oxopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	962	556,2	85	7-(5-((3-(dimetylamino)-2,2-diflo-3-oxopropyl)carbamoyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit
	963	604,2	85	7-(5-((3-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2,2-diflo-3-oxopropyl)carbamoyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit
	964	475,3	3	6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(1-(flometyl)xyclopropyl)-4-((4-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)nicotinamit
	965	494,3	83	(R)-4-((6-clopyridin-3-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	966	602,3	83	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-4-((2-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)pyrimidin-5-yl)amino)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	967	527,2	84	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((6-(isoxazol-4-yl)pyridin-3-yl)amino)nicotinamit
	968	541,4	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-((4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)amino)nicotinamit
	969	527,2	2	(R)-4-((2-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	970	495,3	83	(R)-4-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	971	495,2	83	(R)-4-((2-clopyrimidin-5-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit

Cấu trúc	Hợp chất	ES/MS m/z	Quy trình	Tên
	972	527,2	84	(R)-4-((5-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	973	500,2	2	(R)-4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-ylamino)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)nicotinamit
	974	499,2	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylamino)nicotinamit
	975	499,3	2	(R)-6-(3-xyanopyrolo[1,2-b]pyridazin-7-yl)-N-(2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)-4-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylamino)nicotinamit

1H NMR

Dữ liệu Proton NMR được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Hợp chất	1H-NMR
1	1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 9,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,27 (d, J = 2,0 Hz, 6H).
2	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,28 (m, 1H), 4,14 - 3,75 (m, 3H), 3,48 (td, J = 15,6, 15,2, 9,4 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 37,3 Hz, 3H), 1,70 - 1,34 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
3	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (h, J = 6,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 2,08 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 3H), 1,19 (s, 6H).
4	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,2, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
5	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 1,93 (m, 5H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,08 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).
6	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,12 (ddt, J = 15,2, 11,0, 5,3 Hz, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,53 (td, J = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,67 (qd, J = 11,9, 4,4 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
7	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,09 (dt, J = 7,7, 6,7 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
8	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,72 (m, 2H), 3,61 - 3,40 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 17,1, 8,0 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 17,1, 4,7 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
9	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (qd, J = 13,7, 6,4 Hz, 2H), 3,26 - 3,02 (m, 2H), 2,97 - 2,73 (m, 2H), 2,50 - 2,29 (m, 1H), 2,08 - 1,81 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
10	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,50 (td, J = 14,8, 9,4 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
11	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
12	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,15 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
13	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (hept, J = 6,9, 6,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 8H).
14	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
15	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 3H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,48 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
16	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 34,6, 14,4 Hz, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,16 (s, 4H), 1,80 - 1,53 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
17	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,13 (s, 1H), 8,81 - 8,75 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
18	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 0,94 - 0,79 (m, 2H).
19	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,77 (dt, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,36 - 1,29 (m, 1H), 0,95 - 0,82 (m, 2H).
20	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
21	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	3,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
22	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,72 - 5,56 (m, 1H), 3,93 (dq, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,16 - 2,00 (m, 3H), 1,95 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 12,5, 12,0 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 7H).
23	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
24	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,01 - 3,82 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 4H), 1,94 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
25	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 13,8, 2,6 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 0,91 (q, J = 5,7 Hz, 1H).
26	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,57 (m, 3H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 - 7,05 (m, 2H), 4,57 - 4,48 (m, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 1,63 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 6H), 1,21 (td, J = 9,0, 5,8 Hz, 1H), 0,76 (q, J = 5,7 Hz, 1H).;1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,22

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 13,8, 2,6 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 0,91 (q, J = 5,7 Hz, 1H).
27	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
28	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 49,1, 7,2 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 35,8, 14,4, 1,8 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 15,6, 9,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).;1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
29	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 4H), 3,93 (dd, J = 35,7, 15,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,33 - 2,17 (m, 3H), 2,07 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
30	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 - 8,67 (m, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,63 - 4,31 (m, 2H), 3,96 (ddd, J = 35,8, 14,7, 4,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,59 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 3H), 1,75 (dt, J = 15,1, 8,2 Hz, 1H), 1,62 - 1,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 8H), 1,07 - 0,80 (m, 1H), 0,78 - 0,63 (m, 1

Hợp chất	1H-NMR
	H).
31	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 - 8,66 (m, 2H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 11,9, 4,8 Hz, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
32	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 - 8,65 (m, 2H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,35 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 14,8, 11,0, 3,6 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,68 (dt, J = 14,9, 4,0 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
33	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
34	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
35	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,34 (s, 3H).
36	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 (ddd, J = 9,6, 7,5, 3,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 2H), 3,84 (td, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 1,90 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
37	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 (dq, J = 9,7, 3,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,84 (td, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 2,33 (dtd, J = 13,0, 8,0, 6,7 Hz, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,76 (h, J = 6,4 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,04 (s, 2H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,76 (h, J = 6,4 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
40	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 2H), 3,95 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H). 2 protons obscured by solvent peaks.
41	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,27 (s, 6H).
42	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 3H), 3,66 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 2,10 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
43	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,67 - 5,58 (m, 1H), 5,26 - 5,00 (m, 4H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,43 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
44	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,78 (m, 4H), 3,79 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,96 (s, 4H), 1,20 (d, J = 2,0 Hz, 6H).
45	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 0,95 - 0,79 (m, 2H).
46	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,29 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
47	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,35 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
48	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 59,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,36 (m, 1H), 4,07 - 3,88 (m, 1H), 3,66 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
49	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,06 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,85 (m, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
50	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J =

Hợp chất	1H-NMR
	36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 1H), 2,50 - 2,31 (m, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 4H), 1,85 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
51	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,20 - 1,14 (m, 2H), 1,06 - 0,99 (m, 2H).
52	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 1H), 3,35 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 1H), 2,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 8H).
53	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 10,6, 5,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,40 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,52 (td, J = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 2,21 (dt, J = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
54	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 3H), 4,76 - 4,71 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 48,6, 8,1 Hz, 1H), 4,12 - 3,84 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
55	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 4,07 - 3,80 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 2,87 (tt, J = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,83 - 0,74 (m, 2H).
56	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 4,08 - 3,79 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
57	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 2H), 4,18 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,84 (m, 2H), 3,82 - 3,63 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
58	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,98 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
59	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,06 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
60	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,09 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,48 - 2,18 (m, 5H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
61	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 1H), 2,14 - 1,84 (m, 3H), 1,82 - 1,52 (m, 5H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
62	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,94 (dd, J = 36,5, 14,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,21 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 3H), 1,76 - 1,41 (m, 4H), 1,29

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 1,7 Hz, 6H).
63	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 3H), 1,83 - 1,52 (m, 5H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
64	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,80 (m, 2H), 3,61 - 3,39 (m, 1H), 2,08 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,74 - 1,34 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
65	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,76 (m, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 1H), 2,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,12 - 1,85 (m, 4H), 1,61 - 1,33 (m, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
66	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,18 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
67	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,63 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 10,9, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 12,7, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,35 - 5,87 (m, 1H), 5,33 - 5,17 (m, 1H), 4,46 (ddd, J = 48,8, 9,0, 2,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,81 (m, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 7H), 1. 19 - 1,03 (m, 2H).
68	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,68 (m, 2H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
69	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,29 (s, 6H).
70	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 48,9, 8,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 36,8, 14,5 Hz, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
71	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 - 8,55 (m, 2H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,51 (m, 3H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,15 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
72	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 2H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,92 (qd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
73	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (qd, J = 13,7, 6,4 Hz, 2H), 3,26 - 3,03 (m, 2H), 2,96 - 2,66 (m, 2H), 2,51 - 2,30 (m, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
74	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,31 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 36,1, 14,6 Hz, 1H), 3,75 (qd, J = 14,1, 6,4 Hz, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,44 - 3,21 (m, 2H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 2H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 2,19 - 1,92 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
75	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,82 (m, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 3,20 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
76	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,96 - 4,75 (m, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 36,3, 14,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 1H), 3,61 - 3,16 (m, 4H), 2,80 (td, J = 13,7, 6,1 Hz, 1H), 2,44 (dq, J = 15,2, 8,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6 H).
77	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 - 8,64 (m, 2H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 3H), 4,59 - 4,20 (m, 3H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
78	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,47 (m, 3H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,16 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
79	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,3, 9,9 Hz, 2H), 4,16 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 14,5, 5,5 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
80	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 12H).
81	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 4,01 - 3,76 (m, 3H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,61 (td, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 1,51 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 9H).
82	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,41 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 3,00 - 2,79 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 2,32 - 2,17 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
83	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 2H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 2H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,43 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,12 - 1,84 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
84	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,20 (tt, J = 55,0, 3,3 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,09 (td, J = 15,4, 3,3 Hz, 2H), 3,95 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 15,9, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
85	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,14 (dq, J = 9,4, 7,0 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
86	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 - 8,55 (m, 2H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,16 (td, J = 13,8, 12,7, 7,5 Hz, 2H), 3,69 - 3,43 (m, 2H), 3,18 - 2,92 (m, 2H), 2,31 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
87	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (s, 6H).
88	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,14 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
89	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,29 (tt, J = 55,0, 3,6 Hz, 1H), 4,67 (td, J = 14,7, 3,6 Hz, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
90	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,14 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,86 - 1,66 (m, 6H), 1,53 (dt, J = 13,4, 8,4 Hz, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 6H), 1,23 (s, 3H).
91	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 2,21 - 2,02 (m, 4H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,79 (dtd, J = 11,2, 8,6, 4,0 Hz, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 6H).
92	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 6,9, 5,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
93	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,61 - 8,51 (m, 2H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (ddt, J = 49,0, 9,1, 2,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,74 (m, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 1H), 2,24 (dd, J = 12,6, 7,7 Hz, 1H), 1,86 - 1,54 (m, 4H), 1,39 - 1,18 (m, 7H).
94	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,3 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 9,8, 4,3 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 35,4, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,79 (dt, J = 12,2, 4,0 Hz, 1H), 1,67 (tt, J = 9,5, 4,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
95	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,89 - 3,63 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	5H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
96	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 - 8,48 (m, 2H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,27 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 2,70 (ddt, J = 9,7, 7,8, 2,4 Hz, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 7H).
97	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,0, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 35,3, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,37 (m, 3H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,86 - 0,68 (m, 4H).
98	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,80 - 4,77 (m, 1H), 4,55 - 4,27 (m, 3H), 4,12 - 3,85 (m, 3H), 3,61 - 3,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
99	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,72 (ddt, J = 9,4, 7,5, 2,4 Hz, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 4H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
100	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
101	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 2,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,21 (m, 13H).
102	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,02 - 3,84 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
103	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,49 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,27 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
104	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 49,3, 9,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 1,15 (d, J = 5,0 Hz, 7H).
105	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 4,3 Hz, 8H).
106	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,72 - 8,60 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,35 (ddd, J = 49,5, 9,1, 1,5 Hz, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,80 - 3,60 (m, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 2H), 2,33 - 2,03 (m, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,15 (d, J = 4,3 Hz, 6H).
107	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (ddd, J = 49,3, 9,5, 2,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,59 (m, 1H), 3,48 - 3,24 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,15 (d, J = 5,5 Hz, 6H).
108	
109	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 - 8,57 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 2H), 3,93 (d, J = 35,5 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,94 - 2,71 (m, 3H), 1,61

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,29 (s, 4H).
110	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 2H), 8,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,73 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 2H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 3,80 - 3,40 (m, 5H), 2,76 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
111	
112	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,7, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,26 - 1,19 (m, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H).
113	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,57 - 2,42 (m, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
114	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 49,1, 9,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 36,2, 14,4 Hz, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,45 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 7H).
115	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 49,0, 9,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 2H), 4,03 - 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,38 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,52 - 2,34 (m, 2H), 2,19 - 1,80 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 7H), 1,05 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).
116	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 4,03 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 1,2 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	6H).
117	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (s, 1H), 8,43 - 8,31 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 48,5, 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 34,2, 14,5, 2,4 Hz, 1H), 3,45 (ddd, J = 17,2, 14,5, 8,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,28 (t, J = 1,9 Hz, 6H).
118	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 48,9, 9,1, 2,3 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J = 35,2, 14,5, 2,4 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 16,6, 14,5, 9,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,86 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 4H).
119	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,78 - 4,46 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 1H), 3,82 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
120	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,14 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J = 9,3, 7,6, 2,9 Hz, 2H), 2,16 (td, J = 9,1, 2,8 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 9H).
121	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,00 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,23 - 2,97 (m, 4H), 2,19 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
122	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,50 - 3,09 (m, 4H), 2,46 - 2,19 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
123	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 4,82 - 4,66 (m, 1H), 4,16 (h, J = 6,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,64 (dq, J = 13,2, 6,3 Hz, 1H), 2,34 (dq, J = 13,5, 8,4 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
124	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 1H), 2,56 - 2,31 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
125	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 24,4, 12,3 Hz, 5H), 1,61 - 1,44 (m, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 7H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), 0,77 - 0,67 (m, 2H).
126	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 5H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 2,03 (dd, J = 23,5, 11,8 Hz, 4H), 1,57 - 1,36 (m, 10H).
127	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 2,17 - 1,91 (m, 4H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
128	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,63 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,08 - 3,90 (m, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 1H), 1,58 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
129	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,61 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 48,4, 7,7 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 36,4, 14,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,40 (m, 1H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,92 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
130	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,4, 5,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,80 (m, 3H), 3,49 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,67 (dq, J = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 9H), 1,19 (s, 1H).
131	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 12H), 1,87 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
132	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 1,92 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
133	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,2, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,01 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
134	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 2H), 4,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,55 - 1,38 (m, 9H).
135	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,36 (s, 6H).
136	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 4,63 - 4,30

Hợp chất	1H-NMR
	(m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,3 Hz, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 3,10 - 2,83 (m, 2H), 2,50 - 2,23 (m, 2H), 1,55 (d, J = 21,9 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
137	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,49 (dddd, J = 15,8, 14,6, 9,4, 1,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,06 (m, 1H), 1,68 (tdd, J = 12,1, 8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,43 (dtd, J = 13,4, 7,7, 3,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
138	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,73 - 8,63 (m, 2H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,23 (s, 6H).
139	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,43 - 3,30 (m, 2H), 3,13 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,22 (q, J = 11,3, 10,6 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
140	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,51 (dd, J = 21,6, 2,2 Hz, 2H), 7,96 - 7,68 (m, 3H), 7,61 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,1, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 35,8, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,65 - 3,41 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
141	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,72 - 8,57 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,74 (m, 2H), 7,74 - 7,39 (m, 4H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,37 (ddd, J = 49,2, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,92 - 3,59 (m, 1H), 3,42 (ddd, J = 16,1, 14,4, 9,2 Hz, 1H), 1,16 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 6H).
142	
143	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 - 7,43 (m, 5H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,00

Hợp chất	1H-NMR
	(ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 15,9, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,52 - 1,11 (m, 6H).
144	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,50 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 36,6, 14,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 1,18 (s, 6H).
145	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,89 - 8,81 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
146	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,06 (s, 1H), 9,42 (d, J = 22,2 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,12 (d, J = 1,8 Hz, 3H).
147	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,99 - 3,78 (m, 3H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,13 (q, J = 2,1, 1,6 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
148	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,15 - 3,77 (m, 5H), 3,47 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (ddd, J = 6,8, 2,0, 1,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
149	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,56 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,43 - 3,21 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,16 (ddd, J = 14,5, 11,1, 7,7 Hz, 2H), 0,58 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
150	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 0,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (dt, J = 10,6, 5,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 3,67 - 3,43 (m, 3H), 2,32 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
151	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,52 (m, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (dt, J = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,41 (m, 3H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
152	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,66 (ddd, J = 9,3, 7,7, 2,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
153	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 2,52 (ddd, J = 11,8, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,31 - 1,97 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,31 (s, 3H).
154	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,74 (m, 2H), 3,48 (td, J = 15,3, 9,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,91 - 1,71 (m, 4H), 1,66 (td, J = 13,3, 4,0 Hz, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 9H).
155	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 4,04 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 17,1, 5,3 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 17,1, 8,4 Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
156	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,2, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 4,03 - 3,84 (m, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 2,21 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
157	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (dd, J = 3,2, 2,2 Hz, 1H), 8,68 - 8,50 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,36 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 5,1, 4,0 Hz, 1H), 6,60 - 6,36 (m, 2H), 4,52 - 4,27 (m, 2H), 4,27 - 4,07 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 6,4, 1,7 Hz, 6H).
158	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,20 - 2,03 (m, 12H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
159	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,70 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 3H), 3,99 - 3,79 (m, 3H), 3,47 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 12H), 1,47 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
160	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,29 (tt, J = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 2H), 4,05 (ddd, J = 33,0, 14,5, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 16,7, 14,5, 8,7 Hz, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 4H), 2,50 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 2,1 Hz, 6H), 0,72 (td, J = 6,9, 4,8 Hz, 2H), 0,53 - 0,43 (m, 2H).
161	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,30 (tt, J = 6,7, 3,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,35 (m, 2H), 4,05 (ddd, J = 33,1, 14,5, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 16,7, 14,5, 8,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,83 - 2,67 (m, 4H), 1,35 - 1,26 (m, 6H).
162	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J =

Hợp chất	1H-NMR
	5,0 Hz, 1H), 5,29 (tt, J = 6,9, 3,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,41 (td, J = 8,9, 8,1, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 33,0, 14,5, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 16,7, 14,5, 8,7 Hz, 1H), 2,77 (ddt, J = 11,9, 8,0, 3,5 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (dt, J = 14,0, 6,4 Hz, 2H), 1,30 (dd, J = 2,9, 1,7 Hz, 6H).
163	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,84 (m, 1H), 4,99 (dt, J = 10,4, 5,9 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,6, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 33,4, 14,5, 2,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 0H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,48 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,10 (d , J = 12,6 Hz, 2H), 1,85 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 1,55 (q, J = 11,1 Hz, 2H), 1,30 (dd, J = 3,5, 1,6 Hz, 6H), 0,70 (td, J = 6,9, 4,8 Hz, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).
164	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,96 (dq, J = 10,6, 6,0, 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,6, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 33,2, 14,5, 2,8 Hz, 1H), 3,68 (tt, J = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,09 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 2H), 1,83 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,29 (dd, J = 3,6, 1,6 Hz, 6H).
165	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,00 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 10,3, 6,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,6, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 33,5, 14,5, 2,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,34 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,85 (q, J = 11,7 Hz, 2H), 1,51 (q, J = 10,7 Hz, 2H), 1,30 (dd, J = 3,5, 1,6 Hz, 6H).
166	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,47 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 4H), 1,67 (q, J = 11,4, 10,5 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,70 (td, J = 6,9, 4,8 Hz, 2H), 0,49 - 0,40 (m, 2H).

Hợp chất	1H-NMR
167	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,48 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (ddd, J = 36,1, 14,5, 2,4 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 1,95 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).
168	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 36,2, 14,5, 2,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,45 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,22 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 1,87 (dd, J = 13,1, 4,3 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H).
169	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,96 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,39 - 5,29 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,18 - 3,97 (m, 2H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 4H), 1,30 (t, J = 1,6 Hz, 6H).
170	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dt, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
171	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (ddd, J = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,6, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
172	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 3H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 1H), 3,54 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
173	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 50,0, 8,7 Hz, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 9H), 3,48 (td, J = 15,6, 9,4 Hz, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 5H), 1,92 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,77 (q, J = 12,7 Hz, 2H), 1,55 (q, J = 12,5, 12,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
174	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 12,4 Hz, 3H), 3,92 (dd, J = 34,8, 15,2 Hz, 2H), 3,48 (td, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,73 (q, J = 12,8, 12,4 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
175	
176	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 47,8, 8,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 36,4, 14,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 6H).
177	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 - 8,69 (m, 2H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 36,6, 14,7 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
178	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,92

Hợp chất	1H-NMR
	(m, 1H), 3,53 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
179	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,12 - 3,88 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 16,3, 14,8, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
180	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
181	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,11 (s, 1H), 8,78 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 48,9, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
182	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,78 (m, 2H), 3,58 - 3,39 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,36 - 2,17 (m, 3H), 1,95 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
183	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,19 (m, 1H), 9,21 - 9,04 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84 - 8,73 (m, 2H), 7,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 48,9, 9,2 Hz, 1H), 3,68-3,82 (m, 1H), 3,35 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 6H).
184	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,73 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 49,5, 9,4 Hz, 1H), 3,87 - 3,67 (m, 1H), 3,52 - 3,35 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,22 - 1,12 (m, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
185	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,17 - 9,09 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,87 - 8,79 (m, 2H), 8,51 (dd, J = 11,7, 2,0 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 49,7, 9,2 Hz, 1H), 1,17 (dd, J = 6,2, 1,6 Hz, 7H).
186	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 9,21 - 9,04 (m, 1H), 8,91 - 8,83 (m, 2H), 8,74 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 49,3, 9,3 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 37,8, 10,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,34 (m, 1H), 1,16 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 6H).
187	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,65 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 49,7, 9,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 36,5, 15,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,17 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 7H).
188	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,89 (dt, J = 18,4, 7,4 Hz, 2H), 1,68 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
189	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 5,9, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,89 (dddt, J = 21,0, 12,1, 7,7, 4,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,29 (d , J = 6,3 Hz, 6H).
190	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,52 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 1,77 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,53 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 12,1 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	1,29 (d, J = 6,3 Hz, 7H).
191	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 4,06 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 1,77 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,66 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 3H), 1,38 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
192	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 4,06 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 1,77 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,66 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 3H), 1,43 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 7H).
193	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,63 - 9,47 (m, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,06 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,76 (ddt, J = 22,8, 9,0, 3,9 Hz, 1H), 3,43 (dt, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,70 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,27 - 0,90 (m, 4H).
194	
195	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,20 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 49,8, 9,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 2,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,20 - 1,07 (m, 8H).
196	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,42 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 4,55 - 4,30 (m, 1H), 4,10 - 3,88 (m, 1H), 3,79 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,62 - 3,48 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
197	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,46 (dd, J = 48,4, 8,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,6, 15,2 Hz, 1H), 3,53 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
198	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,69 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 3,62 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
199	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,41 (tt, J = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 5,03 - 4,89 (m, 2H), 4,79 (ddd, J = 8,2, 5,8, 5,0 Hz, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,13 - 3,77 (m, 2H), 3,68 - 3,42 (m, 2H), 2,73 (dt, J = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 2,62 - 2,45 (m, 0H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
200	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 2,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,19 - 1,98 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
201	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 - 8,68 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,40 (m, 4H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 3H), 4,44 - 4,33 (m, 3H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
202	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,5 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 1,66 (ddd, J = 12,6, 8,0, 4,7 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 7H), 0,90 (dt, J = 4. 6, 3,0 Hz, 2H), 0,81 (dt, J = 8,1, 3,2 Hz, 2H).
203	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (ddd, J = 36,7, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 1H), 2,54 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
204	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,31 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
205	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 11,1 Hz, 5H), 4,40 (s, 2H), 4,08 - 3,85 (m, 1H), 3,54 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
206	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,96 (td, J = 7,7, 3,2 Hz, 2H), 4,83 - 4,72 (m, 2H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,70 (m, 3H), 3,66 - 3,42 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 2,61 - 2,45 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
207	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,31 (m, 0H), 4,00 (dd, J = 36,9, 14,4 Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
208	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 48,8, 8,0 Hz, 1H), 4,07 -

Hợp chất	1H-NMR
	3,82 (m, 1H), 3,80 - 3,63 (m, 2H), 3,63 - 3,44 (m, 3H), 2,72 - 2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
209	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,35 (m, 1H), 4,11 - 3,86 (m, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
210	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 48,9, 9,2 Hz, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,55 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
211	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 (s, 0H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 1H), 3,68 - 3,42 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,32 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 1,7 Hz, 2H).
212	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 5H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,31 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 36,9, 15,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 1,33 - 1,30 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
213	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 1H), 3,91 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 1H), 3,37 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
214	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99

Hợp chất	1H-NMR
	(ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
215	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
216	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,33 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 36,5, 13,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
217	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,18 - 3,83 (m, 1H), 3,64 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
218	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,13 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
219	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 - 8,26 (m, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,82 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,31 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,68 - 3,51 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
220	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 10,3, 8,2, 2,3 Hz, 3H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,44 (s, 2H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
221	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,67 (s, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 49,2, 7,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 36,3, 14,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
222	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,30 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 36,6, 14,8 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,4, 14,7, 9,3 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,25 - 1,09 (m, 2H), 0,96 - 0,78 (m, 2H).
223	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,81 (m, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 2,69 - 2,51 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
224	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,76 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 - 3,41 (m, 3H), 2,49 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
225	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
226	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,91 - 8,84 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
227	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
228	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
229	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (ddd, J = 9,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,7, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
230	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,29 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 36,2, 14,5 Hz, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
231	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,30 (ddd, J = 8,0, 5,2, 2,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 9,2, 6,0 Hz, 2H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 - 3,39 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
232	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,50 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 7,2, 4,0 Hz, 4H), 4,54 - 4,31 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 36,3, 14,6 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 15,6, 9,5 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
233	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
234	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,84 (m, 1H), 3,69 - 3,40 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
235	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,33 (m, 2H), 4,26 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,07 - 3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (td, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,17 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,00 (td, J = 12,2, 4,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
236	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 10,5, 5,6 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,84 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,48 - 2,21 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
237	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,12 (td, J = 5,4, 2,8 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,83 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,68 - 2,46 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
238	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,29 (m, 2H), 3,99 - 3,78 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 10,9, 7,8 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 15,0, 9,3 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 2H), 3,11 - 2,92 (m, 2H), 2,26 - 2,09 (m, 1H), 2,04 (dt, J = 13,5, 6,2 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
239	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,12 (td, J = 5,5, 2,9 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,56 (dtd, J = 13,4, 8,4, 6,9 Hz, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
240	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,63 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
241	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,4, 2,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
242	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 20,4, 12,3 Hz, 3H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (td, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,11 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,80 - 1,54 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
243	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,09

Hợp chất	1H-NMR
	(td, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,48 (ddd, J = 16,0, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,03 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,13 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,61 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
244	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,07 (dt, J = 9,9, 5,5 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,49 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,17 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
245	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,3, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 2H), 3,64 - 3,44 (m, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 0H), 2,97 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 2,25 (s, 2H), 2,02 (t, J = 18,2 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
246	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 50,1, 8,6 Hz, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,64 - 3,40 (m, 4H), 3,07 - 2,79 (m, 2H), 2,62 (dt, J = 14,0, 7,8 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,65 (ddd, J = 19,9, 13,4, 7,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
247	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 48,8, 7,9 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 36,4, 14,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 2,91 (s, 4H), 2,60 (dt, J = 13,4, 6,9 Hz, 2H), 1,61 (dt, J = 13,8, 8,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
248	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,26 (m, 1H), 4,02 - 3,76 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 12,1, 7,3 Hz, 2H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
249	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 17,4, 11,8, 4,4 Hz, 3H), 3,02 (ddd, J = 32,2, 8,3, 4,3 Hz, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,96 (m, 5H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
250	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 36,1, 14,8 Hz, 1H), 3,48 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 4H), 3,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,18 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,04 (dt, J = 13,9, 7,5 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
251	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 3H), 3,27 - 3,04 (m, 4H), 2,12 (dt, J = 13,5, 6,4 Hz, 5H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
252	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
253	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 48,8, 9,2 Hz, 1H), 4,16 - 3,75 (m, 1H), 3,50 (ddd, J = 23,4, 19,2, 12,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
254	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,08 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 14,0, 8,3

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
255	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 0H), 4,42 - 4,23 (m, 1H), 4,12 - 3,81 (m, 1H), 3,64 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,51 (td, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,18 - 2,98 (m, 1H), 2,28 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 10,9 Hz, 0H), 1,88 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
256	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,71 (m, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 0H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 0H), 4,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 14,7, 2,5 Hz, 2H), 3,91 - 3,74 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 13,8, 6,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (dd, J = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
257	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,71 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,58 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,84 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
258	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,2, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 0H), 4,08 - 3,79 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,28 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 0H), 1,88 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 7H)6
259	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,27 (m, 2H), 4,03 - 3,70 (m, 2H), 3,71 - 3,41 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,20 - 1,91 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
260	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 14,5, 7,2 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 2H), 3,67 - 3,41 (m, 1H), 2,92 (s, 5H), 2,27 (s, 1H), 2,19 - 1,91 (m, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
261	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 4,12 (td, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 2,00 (dddd, J = 20,9, 18,9, 9,9, 5,3 Hz, 2H), 1,88 - 1,60 (m, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
262	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 1H), 4,15 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 35,4, 15,3 Hz, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,86 (s, 0H), 1,80 - 1,58 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
263	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 2H), 4,06 - 3,83 (m, 2H), 3,62 - 3,36 (m, 6H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,05 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
264	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,13 - 6,94 (m, 2H), 4,21 - 3,92 (m, 6H), 3,76 - 3,51 (m, 3H), 2,59 - 2,44 (m, 2H), 2,26 - 2,06 (m, 4H), 1,24 - 1,09 (m, 6H).
265	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,93 - 1,70 (m, 7H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
266	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,37 (ddd, J = 49,3, 9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,86 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 1H), 3,34 - 3,21 (m, 2H), 2,56 - 2,49 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,12 - 1,81 (m, 5H), 1,18 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 6H).
267	1H NMR (499 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 6H), 2,18 - 2,07 (m, 6H).
268	1H NMR (499 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 2,22 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,56 (tt, J = 24,3, 12,1 Hz, 4H).
269	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,2, 9,5, 2,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 4H), 1,72 - 1,53 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
270	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,70 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 4H), 3,64 - 3,54 (m, 4H), 3,40 - 3,34 (m, 4H), 2,28 - 2,07 (m, 12H), 2,08 - 1,94 (m, 4H), 1,56 - 1,35 (m, 4H).
271	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,71 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,31 - 2,08 (m, 12H), 2,07 - 1,93 (m, 4H), 1,62 - 1,35 (m, 5H), 0,87 - 0,80 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H).
272	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,6, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,32 - 2,07 (m, 12H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
273	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,53 - 1,33 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,27 - 1,14 (m, 7H).
274	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,66 - 1,42 (m, 4H).
275	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,75 - 1,50 (m, 4H).
276	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,64 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (h, J = 12,0 Hz, 4H).
277	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 - 8,75 (m, 2H), 8,66 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,99 (s, 3H).
278	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,74 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,05 (tt, J = 56,0, 4,0 Hz, 1H), 3,77 (td, J = 15,1, 4,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).
279	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 2H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,52 - 4,31 (m, 1H), 4,02 - 3,80 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 6H), 2,17 - 2,06 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
280	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,42 - 5,29 (m, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 2H), 4,42 (ddd, J = 48,9, 9,3, 1,9

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 4,03 - 3,77 (m, 2H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
281	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,88 - 8,68 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,6, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 37,0, 14,5, 2,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 1H), 2,32 - 2,07 (m, 12H), 1,68 - 1,46 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,86 - 0,75 (m, 2H), 0,75 - 0,63 (m, 2H).
282	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,86 (m, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 3H), 4,03 - 3,73 (m, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 7H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
283	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,68 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 6H), 2,15 - 2,05 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
284	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 48,6, 9,2, 1,9 Hz, 1H), 4,05 - 3,79 (m, 5H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
285	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,27 (m, 1H), 4,03 - 3,71 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,28 - 2,07 (m, 4H), 1,67 - 1,49 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
286	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,86 (m, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
287	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 4H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,12 (s, 1H), 0,63 - 0,49 (m, 2H), 0,31 - 0,22 (m, 2H).
288	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 1H), 4,02 - 3,75 (m, 2H), 3,57 - 3,37 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 4H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,44 (m, 5H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
289	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 1H), 4,03 - 3,81 (m, 2H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
290	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,76 (m, 4H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 2,21 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,69 - 1,44 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
291	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 2H), 2,21 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
292	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 4,02 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,44 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,24 (t, J =

Hợp chất	1H-NMR
	7,1 Hz, 3H).
293	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,83 (ddd, J = 49,0, 9,3, 1,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,66 - 1,44 (m, 10H).
294	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,66 (m, 4H), 3,55 - 3,38 (m, 4H), 2,44 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,93 - 1,48 (m, 8H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
295	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
296	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,79 (d, J = 23,1 Hz, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,20 (s, 9H).
297	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,68 (m, 3H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 5H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 0,88 - 0,81 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H).
298	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,2, 1,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,64 (m, 3H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,45 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,11 (d, J

Hợp chất	1H-NMR
	= 6,8 Hz, 6H).
299	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,8, 9,4, 1,9 Hz, 1H), 4,03 - 3,66 (m, 3H), 3,48 (td, J = 15,8, 9,3 Hz, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,44 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
300	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 6H), 3,59 - 3,35 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 1,94 (m, 6H), 1,69 - 1,29 (m, 8H).
301	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1, 0,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 3H), 1,99 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,65 - 1,29 (m, 8H).
302	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,14 - 0,99 (m, 2H).
303	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 2,73 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,14 - 0,99 (m, 2H).
304	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 2,30

Hợp chất	1H-NMR
	- 2,16 (m, 6H), 2,14 - 2,03 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
305	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,77 (m, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,65 - 1,39 (m, 13H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
306	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
307	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,7, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 1H), 2,66 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,67 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
308	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,33 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
309	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 2,88 (dt, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 2,44 - 2,20 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
310	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 2,88 (dt, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,20 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,70 (dt, J = 13,3, 8,2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
311	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 2,16 - 2,05 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
312	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,19 (m, 3H), 4,04 - 3,82 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 2,66 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,66 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
313	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 1H), 4,03 - 3,79 (m, 3H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,76 - 1,54 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
314	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
315	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 49,0, 7,6 Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 2H), 3,58 - 3,41 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,30 - 2,09 (m, 4H), 1,68 - 1,48 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
316	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,23 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 1,79 - 1,54 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
317	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,0, 14,8, 9,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 12H), 1,90 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
318	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,00 - 3,79 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 6H), 2,14 - 2,00 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
319	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,03 - 3,83 (m, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 1H), 2,12 - 1,86 (m, 6H), 1,82 - 1,62 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
320	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 1,96 (s, 9H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
321	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,73 (m, 2H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 2,72 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,14 - 0,98 (m, 2H).
322	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (dtd, J = 49,3, 9,3, 5,0 Hz, 1H), 4,30 (qd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 15,0, 5,5

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 2H), 3,93 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J = 11,1, 9,4, 4,1 Hz, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,75 (qd, J = 11,5, 4,6 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 6,4, 1,7 Hz, 6H).
323	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (dtd, J = 49,3, 9,3, 4,9 Hz, 1H), 4,30 (qd, J = 11,1, 4,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,53 (td, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J = 11,1, 9,4, 4,1 Hz, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 1,75 (qd, J = 11,6, 4,6 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 6,4, 1,7 Hz, 6H).
324	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,67 - 4,28 (m, 2H), 4,26 - 4,03 (m, 2H), 4,02 - 3,82 (m, 1H), 3,62 - 3,37 (m, 1H), 3,26 - 3,04 (m, 1H), 2,30 - 2,05 (m, 2H), 1,82 - 1,39 (m, 3H), 1,40 - 1,32 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
325	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 4H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 36,2, 14,4 Hz, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,78 - 1,61 (m, 5H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
326	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,99 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 2,22 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
327	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,32 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,3, 14,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 17,4, 5,5 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 17,4, 8,1 Hz, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
328	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 4,24 - 4,12 (m, 3H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,57 - 3,35 (m, 5H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 1,79 - 1,53 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
329	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,21 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,15 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
330	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 13,7, 2,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 4,4 Hz, 6H). (1H obscured by solvent)
331	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H).
332	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,16 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,38 (s, 6H).
333	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 6H), 1,96 - 1,76 (m, 6H).
334	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 8H), 1,89 - 1,65 (m, 8H).;1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 10,1, 5,9 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
335	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,70 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 48,6, 9,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 36,6, 15,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,48 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
336	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,34 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (ddd, J = 36,1, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
337	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,68 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,4 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,47 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,98 (ddd, J = 36,1, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
338	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,32 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 35,4, 13,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
339	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,32 - 2,14 (m, 6H), 1,99 - 1,83 (m, 6H), 1,51 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
340	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,97 - 1,82 (m, 6H), 1,51 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
341	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 6H), 1,96 - 1,82 (m, 6H).
342	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,30 - 2,18 (m, 6H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,90 (t, J = 8,1 Hz, 6H), 1,40 (s, 6H).
343	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,25 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H).
344	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 3H), 2,31 - 2,16 (m, 6H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,5 Hz, 8H), 1,34 (s, 6H).
345	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 6H), 2,02 - 1,83 (m, 8H), 1,41 (s, 6H).
346	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 2H), 3,74 (td, J = 8,0, 6,3 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,92 (ddt, J = 11,4, 7,5, 5,7 Hz, 8H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,55 (dq, J = 12,0, 8,0 Hz, 1H).
347	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 6H), 2,00 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,29 (s, 6H).
348	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 6H), 2,02 - 1,81 (m, 6H).
349	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 3H), 4,25 (t, J = 7,9

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,41 (p, J = 7,8 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
350	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
351	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,07 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,19 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H). (1H obscured by solvent)
352	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,25 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 1,95 - 1,83 (m, 6H).
353	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,44 (m, 1H), 3,90 (ddd, J = 35,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 6H), 1,99 - 1,79 (m, 6H), 1,47 (t, J = 1,4 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 1,7 Hz, 3H).
354	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 48,9, 9,5, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 36,9, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 6H), 1,97 - 1,82 (m, 6H), 1,27 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 6H). (OMe obscured by solvent)
355	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
356	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,89 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,91 (m, 1H), 4,54 - 4,29 (m, 1H), 4,07 - 3,78 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 11,8, 8,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
357	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 9,5, 6,4 Hz, 6H), 1,96 - 1,81 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).
358	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 6H).
359	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,93 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 1H), 3,54 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
360	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 35,9, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
361	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 7H), 1,99 - 1,79 (m, 5H).
362	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 15,8, 14,4, 9,4 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 3H), 1,94 - 1,76 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	6H).
363	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (q, J = 10,1, 8,4 Hz, 3H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 35,4, 14,6 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 15,4, 9,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
364	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 3H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,28 (t, J = 1,3 Hz, 6H).
365	
366	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,92 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,20 (t, J = 14,1 Hz, 5H), 2,04 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,71 (q, J = 15,2, 12,0 Hz, 5H), 1,54 (q, J = 12,4, 11,5 Hz, 3H).
367	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,32 (m, 1H), 4,08 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 15,2, 9,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,25 (m, 3H), 2,00 (dt, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
368	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,32 (m, 1H), 4,08 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 15,2, 9,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,25 (m, 3H), 2,00 (dt, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
369	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,53 (s,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 7,98 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,21 (td, J = 7,4, 6,6, 5,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
370	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,12 (s, 1H), 8,74 - 8,65 (m, 2H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
371	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,15 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,84 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
372	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 5H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
373	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 15,8, 9,4 Hz, 1H), 2,61 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
374	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,03 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 49,2, 8,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 36,3, 14,9 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 6H).
375	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,76 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 35,8, 14,5,

Hợp chất	1H-NMR
	2,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
376	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (s, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 1H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 0H), 3,98 (s, 0H), 3,88 (s, 3H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H). Poor solubility resulted in poor signal to noise. Not all peaks indentified.
377	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 (s, 1H), 8,66 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,0, 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 15,3, 9,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
378	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
379	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
380	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,14 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 6H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
381	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 49,1, 7,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 36,2, 15,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,35 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
382	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 - 7,59 (m, 4H), 7,45 - 7,36 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,13 - 3,85 (m, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
383	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
384	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,49 (s, 1H), 8,97 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,91 - 8,73 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,2, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,61 (m, 1H), 3,54 - 3,35 (m, 1H), 1,30 - 1,02 (m, 6H).
385	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,54 (m, 6H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,54 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,20 - 3,87 (m, 1H), 3,67 - 3,40 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
386	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,27 (dt, J = 9,6, 5,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,18 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 1,46 - 1,23 (m, 2H).
387	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 2,15 - 1,84 (m, 7H), 1,83 - 1,21 (m, 9H).
388	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,64 (m, 1H), 8,59 (dq, J = 9,6, 2,0, 1,6 Hz, 2H), 8,07 - 7,87 (m, 1H), 7,77 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 3,89

Hợp chất	1H-NMR
	(q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 12,3, 7,4, 2,3 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H).
389	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,80 - 2,62 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).
390	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (tt, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 3H), 2,26 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,82 (td, J = 12,6, 3,4 Hz, 2H), 1,63 (qd, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H).
391	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 5H), 3,97 - 3,59 (m, 4H), 2,28 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,84 (qd, J = 12,8, 3,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 2H).
392	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,28 (m, 3H), 4,01 - 3,59 (m, 5H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 2,27 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,82 (td, J = 12,6, 3,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
393	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,68 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,12 (td, J = 56,3, 3,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,2, 1,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,9, 2,1 Hz, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 15,5, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 6H), 2,07 (dd, J = 9,9, 4,6 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
394	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,88 - 8,63 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,19 (m, 3H), 4,25 - 3,9(m, 2H), 3,91 (dd, J = 36,8, 14,2 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 7,8 Hz, 6H), 2,08 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 1,62 (d, J = 21,5 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
395	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 3H), 4,40 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,03 - 3,76 (m, 4H), 3,48 (ddd, J = 16,0, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 4H), 2,29 - 2,01 (m, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
396	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,67 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,0, 9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,22 (td, J = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,47 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 7,9 Hz, 6H), 2,08 (d, J = 7,8 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1. 7 Hz, 6H).
397	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,7, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 10,3, 5,3 Hz, 6H), 2,03 (dd, J = 10,2, 5,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
398	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 4,10 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,36 (m, 1H), 2,18 (dd, J = 10,2, 5,3 Hz, 6H), 2,05 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
399	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,38 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,19 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,24 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 8,9, 6,8 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 30,8, 14,6, 3,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,11 (s, 12H), 1,28 - 1,19 (m, 6H).
400	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,67 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,33 (dtd, J = 60,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 6H), 2,08 (d, J = 7,7 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
401	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,28 (m, 1H), 4,03 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 2,17 (s, 12H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
402	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,32 - 2,08 (m, 12H), 1,97 - 1,83 (m, 6H), 1,83 - 1,67 (m, 6H).
403	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 1H), 2,20 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 2,13 (s, 2H), 2,05 - 1,80 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
404	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 2,18 (s, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
405	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 - 8,69 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 15,7, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,19 (dt, J = 24,1, 6,2 Hz, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
406	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,79 (m, 1H), 3,62 - 3,37 (m, 1H), 2,62 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 6H), 2,00 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,79 - 0,66 (m, 2H), 0,58 - 0,42 (m, 2H).
407	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,2, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,77 (m, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 3,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 6H), 2,02 (dd, J = 10,0, 5,6 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
408	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,65 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 - 4,25 (m, 1H), 4,08 - 3,78 (m, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 1H), 2,30 (p, J = 7,8 Hz, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 6H), 2,08 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
409	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,68 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,76 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 6H), 2,11 - 2,01 (m, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
410	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 3,46 (td, J = 15,4, 9,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,16 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 6H), 2,08 (s, 6H), 1,99 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
411	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,70 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,35 (m, 1H), 2,87 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,28 (s, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
412	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 12H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
413	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,04 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,69 (m, 2H), 7,08 - 6,86 (m, 2H), 4,44 (ddd, J = 47,4, 7,3, 3,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 1H), 3,55 (ddd, J = 21,0, 14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,32 (dd, J = 11,9, 1,6 Hz, 6H).
414	1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,38 - 8,23 (m, 2H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,74 - 4,41 (m, 1H), 4,13 - 3,91 (m, 1H), 3,73 - 3,39 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 6H), 1,88 (dq, J = 7,5, 4,5, 4,0 Hz, 6H), 1,33 - 1,22 (m, 6H).
415	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,19 - 3,01 (m, 6H), 2,18 (s, 12H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
416	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 48,7, 9,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 36,5, 14,5 Hz, 1H), 3,72 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 2,73 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,18 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 2,02 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
417	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 36,8, 14,6, 2,0 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 16,3, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 12H), 2,01 (s, 3H), 1,56 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
418	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 2,28 (s, 12H), 1,97 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
419	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 - 8,55 (m, 2H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,84 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 15,9, 14,0, 9,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,00 - 1,61 (m, 10H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
420	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,24 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 13,8, 2,2 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 1H), 3,67 - 3,43 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 6H).
421	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,38 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 2,09 (dd, J = 10,2, 5,6 Hz, 6H), 1,87 (dd, J = 9,3, 4,2 Hz, 6H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
422	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,28 (m, 1H), 4,04 - 3,77 (m, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 1H), 2,24 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,76 - 1,51 (m, 4H), 1,35 - 1,24 (m, 10H).
423	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,68 (m, 3H), 3,47 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,58 (q, J = 11,3 Hz, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,08 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,60 (q, J = 3,9 Hz, 2H).
424	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,38 - 6,26 (m, 1H), 6,23 - 6,16 (m, 1H), 5,91 - 5,77 (m, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 3,95 - 3,77 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 2,18 (s, 13H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
425	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,30 - 6,21 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1H), 4,52 - 4,26 (m, 1H), 4,11 - 3,68 (m, 3H), 3,58 - 3,39 (m, 1H), 2,23 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,09 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,58 (q, J = 11,4 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
426	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,67 (td, J = 5,6, 3,1 Hz, 1H), 4,23 (dq, J = 8,7, 4,4, 3,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,17 - 1,51 (m, 2H), 1,84 - 1,49 (m, 5H), 1,36 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,29 - 1,04 (m, 2H).
427	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (td, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 2,68 (t, J = 12,2 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 2,56 (dt, J = 12,4, 9,9 Hz, 5H), 2,27 (td, J = 9,2, 3,0 Hz, 2H), 2,13 - 1,83 (m, 3H), 1,83 - 1,48 (m, 4H).
428	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,23 (tt, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,04 (td, J = 14,8, 13,6, 7,4 Hz, 2H), 1,91 (dq, J = 9,9, 5,7 Hz, 1H), 1,78 (ddd, J = 13,0, 9,2, 3,0 Hz, 1H), 1,69 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 1,59 (td, J = 11,6, 10,6, 8,4 Hz, 1H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,22 - 1,11 (m, 2H).
429	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,24 (m, 2H), 4,06 - 3,82 (m, 1H), 3,48 (td, J = 15,4, 9,7 Hz, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,44 - 2,19 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
430	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 - 4,03 (m, 2H), 3,53 - 3,39 (m, 1H), 2,09 - 1,85 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,60 (d, J = 11,2 Hz, 3H).
431	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,23 - 1,82 (m, 8H), 1,82 - 1,51 (m, 8H).
432	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 2,05 (h, J = 11,6, 10,8 Hz, 4H), 1,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
433	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,21 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,7, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 9,9, 7,2, 2,9 Hz, 2H), 2,41 - 2,15 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
434	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,56 - 4,33 (m, 1H), 4,16 - 3,79 (m, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
435	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 4,54 (ddd, J = 62,2, 43,4, 11,9 Hz, 2H), 4,14 - 3,94 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).
436	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,60 (m, 3H), 3,59 - 3,38 (m, 1H), 2,18 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (dd, J = 9,7, 4,3 Hz, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
437	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,80 (m, 3H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 2,00 - 1,58 (m, 8H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
438	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,61 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,30 - 1,04 (m, 4H), 0,47 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
439	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,49 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
440	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,20

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddt, J = 49,0, 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 1H), 3,32 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 3H), 2,29 (dd, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
441	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,66 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,78 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
442	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
443	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,27 (m, 2H), 4,15 - 3,73 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,03 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,76 - 2,50 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
444	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (ddd, J = 36,7, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 15,9, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 6H), 1,95 - 1,84 (m, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
445	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,13 - 3,78 (m, 2H), 3,50 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,77 - 1,48 (m, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 9H).
446	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 2H), 3,94 (ddd, J =

Hợp chất	1H-NMR
	36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
447	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 4,8, 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 6,5, 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,25 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,05 - 3,83 (m, 2H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 12,2, 8,8 Hz, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 3H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
448	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,17 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,03 - 3,79 (m, 3H), 3,61 - 3,38 (m, 1H), 2,87 (ddd, J = 10,3, 7,5, 3,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,24 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
449	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 2H), 4,58 - 4,26 (m, 3H), 4,08 - 3,83 (m, 2H), 3,60 - 3,41 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
450	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,81 (m, 2H), 3,62 - 3,42 (m, 1H), 2,76 (ddt, J = 9,6, 7,3, 2,5 Hz, 2H), 2,19 (ddd, J = 10,5, 8,0, 2,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
451	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,97 (s, 3H).
452	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,29 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,62 (m, 2H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 4H), 1,33 (s, 3H).
453	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 2,80 - 2,50 (m, 3H), 2,37 (dt, J = 11,9, 6,2 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 11,5, 7,8 Hz, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 2H).
454	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 2H), 4,68 - 4,54 (m, 2H), 4,38 - 4,19 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 6H), 2,08 - 1,94 (m, 6H).
455	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,34 (m, 2H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
456	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,32 (m, 3H), 4,10 - 3,85 (m, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 2,71 - 2,46 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
457	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,2, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,19 - 3,83 (m, 3H), 3,77 - 3,59 (m, 3H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
458	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 2H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
459	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,30 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,53 (m, 4H).
460	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 5,22 - 5,06 (m, 3H), 4,76 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H).
461	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,89 (dq, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 0,89 - 0,75 (m, 2H).
462	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,26 - 4,08 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
463	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,20 (s, 3H).
464	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,59 (m, 7H).
465	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,53 - 2,36 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 3H).
466	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,52 - 2,31 (m, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,84 - 1,67 (m, 1H).
467	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,52 - 2,31 (m, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 1H).
468	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,31 - 2,08 (m, 8H), 2,00 - 1,90 (m, 2H).
469	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (dt, J = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 3H).
470	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 2H), 1,69 - 1,33 (m, 4H).
471	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,50 - 2,33 (m, 2H).
472	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,42 - 2,24 (m, 2H).
473	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,33 - 2,06 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 2H).
474	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,71 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 6H), 2,14 - 2,01 (m, 6H).
475	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,73 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 6H), 2,09 - 1,95 (m, 6H).
476	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 6H), 2,20 -

Hợp chất	1H-NMR
	2,12 (m, 6H), 1,89 (s, 3H).
477	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 1H), 3,75 - 3,54 (m, 8H), 2,65 (s, 6H), 2,65 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H).
478	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 4,01 - 3,80 (m, 1H), 2,65 (s, 6H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,91 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 2H).
479	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,09 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,92 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,31 (m, 2H).
480	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,76 (m, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,64 (s, 6H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,85 - 0,75 (m, 2H).
481	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,72 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 6H), 2,09 - 1,94 (m, 6H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,55 - 0,45 (m, 2H).
482	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,30 - 2,08 (m, 12H), 1,89 (s, 3H).
483	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 6H), 2,12 - 2,01 (m, 6H).
484	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,47 (m, 2H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (p, J = 7,8 Hz, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 6H), 2,07 (d, J = 8,0 Hz, 6H).
485	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,73 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 6H), 2,07 - 1,95 (m, 6H).
486	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,71 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 6H), 2,14 - 2,05 (m, 6H).
487	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,62 (s, 6H).
488	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,61 (s, 6H).
489	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,40 (s, 6H).
490	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
491	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
492	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).
493	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (d, J =

Hợp chất	1H-NMR
	5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
494	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (dddd, J = 48,7, 16,5, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 35,8, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,45 (d, J = 21,7, 6H).
495	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 48,9, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 37,1, 14,6, 2,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,39 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,27 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 6H).
496	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).
497	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,65 (s, 6H), 1,97 (s, 3H).
498	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 1,97 (s, 3H).
499	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 1H), 4,04 - 3,77 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,34 - 2,07 (m, 6H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
500	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,92 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,32 - 2,04 (m, 6H), 1,89 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
501	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95 - 1,70 (m, 5H), 1,70 - 1,55 (m, 1 H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
502	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,75 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,64 - 1,32 (m, 5H), 0,89 - 0,80 (m, 2H), 0,77 - 0,68 (m, 2H).
503	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,2, 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,03 - 3,78 (m, 1H), 3,61 - 3,36 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 6H), 2,19 - 1,92 (m, 6H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
504	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 2,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 4H), 1,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,47 (q, J = 8,9, 7,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
505	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,14 (m, 2H), 5,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 6H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 4H), 1,62 - 1,30 (m, 4H).
506	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 6H), 2,10 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m, 6H), 1,66 - 1,26 (m, 5H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,76 - 0,67 (m, 2H).

Hợp chất	1H-NMR
507	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,2, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,10 - 3,82 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,53 - 3,39 (m, 1H), 2,61 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
508	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 1H), 4,03 - 3,83 (m, 1H), 3,47 (td, J = 15,6, 9,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
509	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 1,78 (m, 4H), 1,78 - 1,47 (m, 3H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
510	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,03 - 3,82 (m, 1H), 3,59 - 3,37 (m, 1H), 2,82 - 2,62 (m, 2H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
511	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,28 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 2,77 - 2,50 (m, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
512	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,87 - 1,49 (m, 5H).
513	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 3H), 1,42 - 1,32 (m, 2H).
514	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,46 (m, 5H), 0,90 - 0,80 (m, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 2H).
515	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 2H), 3,62 - 3,41 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,01 (m, 3H), 1,80 - 1,41 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
516	
517	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1 ,6 Hz, 6H).
518	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 48,9, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,76 (m, 3H), 3,58 - 3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,12 - 1,84 (m, 3H), 1,69 - 1,32 (m, 4H), 1,31 - 1,23 (m, 6H).
519	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,29 (tt, J = 55,0, 3,7 Hz, 1H), 4,67 (td, J = 14,7, 3,6 Hz, 2H), 4,06 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,60 (m, 1H), 2,18 - 1,92 (m, 4H), 1,66 - 1,32 (m, 5H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 2H).
520	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 3H), 4,03 - 3,81 (m, 1H), 3,55 - 3,37 (m, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 2H), 1,92 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
521	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,00 (m, 2H), 3,22 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 4H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
522	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,30 (m, 3H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 2,55 - 2,41 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
523	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,31 - 2,10 (m, 4H), 2,00 - 1,79 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
524	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,23 - 3,98 (m, 4H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 4H), 3,58 - 3,42 (m, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,79 - 1,38 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
525	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 49,7, 8,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 36,6, 14,5 Hz, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 4H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
526	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,22 - 5,05 (m, 2H), 4,78 - 4,68 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,25 - 1,78 (m, 5H), 1,62 - 1,32 (m, 4H), 0,92 - 0,80 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 2H).
527	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,77 (m, 3H), 3,67 (s, 1H), 2,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,15 - 1,83 (m, 8H), 1,65 - 1,33 (m, 8H), 0,91 - 0,79 (m, 2H), 0,74 (dt, J = 8,1, 3,2 Hz, 2H).
528	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
529	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 3H), 1,30 - 1,25 (m, 9H).
530	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,43 (m, 1H), 4,03 - 3,74 (m, 3H), 3,61 - 3,41 (m, 1H), 2,31 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,67 - 1,24 (m, 10H).
531	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (dddd, J = 48,6, 16,6, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 35,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 1,46 (d, J = 21,8, 1,9 Hz, 6H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
532	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04

Hợp chất	1H-NMR
	(d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,30 (m, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 8H).
533	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,2, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,32 (m, 1H), 2,45 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,73 - 1,57 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
534	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,45 (ddd, J = 12,2, 7,6, 3,6 Hz, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,59 (ddd, J = 12,7, 8,0, 4,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 0,88 (dt, J = 4 ,5, 3,0 Hz, 2H), 0,78 (dt, J = 8,0, 3,2 Hz, 2H).
535	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 2,23 - 1,71 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
536	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,41 (m, 3H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
537	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 28,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,32 (m, 2H), 3,95 - 3,75 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 6H), 1,89 - 1,73 (m, 6H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
538	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (m, 2H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,29 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,32 - 2,17 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
539	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 3,34 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59 - 2,39 (m, 3H), 2,26 (q, J = 10,2, 9,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
540	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,30 (m, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,0 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 15,6, 9,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,26 (q, J = 9,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
541	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,70 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,28 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,5, 14,5 Hz, 1H), 3,48 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 2,56 (s, 1H), 2,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,23 (q, J = 10,0, 9,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
542	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J = 11,8, 7,7, 3,8 Hz, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
543	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (ddd, J = 15,9, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 4H), 2,01 - 1,88 (m, 6H), 1,28 (d,

Hợp chất	1H-NMR
	J = 1,7 Hz, 6H).
544	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,69 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 36,8, 14,4 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,27 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
545	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 4,03 - 3,80 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 3,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,26 (q, J = 9,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
546	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
547	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,30 (m, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (td, J = 16,0, 9,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
548	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 13,5, 8,0, 5,8 Hz, 2H), 2,50 (tt, J = 10,8, 5,9 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J = 12,8, 9,7, 5,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H) , 1,20 (s, 6H).
549	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 2H), 4,02 - 3,84 (m, 1H), 3,49 (td, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 3H), 2,63 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
550	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 2H), 8,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 49,9, 8,4 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,02 - 3,80 (m, 1H), 3,47 (td, J = 15,5, 15,0, 9,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
551	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 1H), 3,85 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
552	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 - 8,51 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 3H), 2,97 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
553	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 0H), 3,60 (s, 3H), 3,57 - 3,33 (m, 2H), 2,54 - 2,29 (m, 1H), 1,96 - 1,73 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,33 (s, 3H).
554	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,16 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).;1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,62 (d, J = 29,2 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,1, 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
555	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 53,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 3,71 - 3,43 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
556	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,2, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,69 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,44 (ddd, J =

Hợp chất	1H-NMR
	20,7, 9,3, 4,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 7H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).
557	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,28 (m, 1H), 4,01 - 3,72 (m, 2H), 3,48 (td, J = 15,3, 9,4 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,92 (d, J = 13,7 Hz, 3H), 1,54 - 1,34 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 7H), 1,29 - 1,18 (m, 2H).
558	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,25 (m, 1H), 3,86 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 0H), 2,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
559	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 53,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 35,7, 15,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
560	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 16,3, 8,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 16,6, 8,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 15,7, 9,4 Hz, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 1,25 - 1,19 (m, 6H), 1,18 - 1,1 1 (m, 6H).
561	1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,30 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,79 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 3,61 (dq, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (d, J = 3,1 Hz, 6H).
562	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,72 - 8,47 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,34

Hợp chất	1H-NMR
	(dd, J = 49,6, 8,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 36,9, 14,2 Hz, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,19 - 1,11 (m, 6H).
563	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,71 - 8,53 (m, 3H), 7,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 35,8, 14,4, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
564	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,03 (m, 3H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 3,66 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
565	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,64 (m, 2H), 8,54 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 0,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,63 - 3,42 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
566	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 17,2, 2,0 Hz, 2H), 8,49 (ddd, J = 27,4, 2,1, 0,7 Hz, 2H), 8,20 - 8,06 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
567	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,63 (m, 2H), 8,54 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 2H), 5,37 (tt, J = 6,0, 4,9 Hz, 1H), 5,06 (ddd, J = 7,1, 6,0, 0,9 Hz, 2H), 4,73 (ddd, J = 7,2, 4,9, 0,9 Hz, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,11 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,40 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
568	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,63 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47

Hợp chất	1H-NMR
	(ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 1H), 2,03 (s, 0H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
569	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,58 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,01 (m, 2H), 4,59 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 37,4, 14,5, 2,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
570	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,78 (dd, J = 7,4, 0,7 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 23,8, 2,2 Hz, 2H), 8,11 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,95 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
571	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 - 8,60 (m, 2H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
572	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,35 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,15 (m, 3H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
573	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,71 - 3,44 (m, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
574	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,61 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J =

Hợp chất	1H-NMR
	5,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,6 Hz, 0H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9 ,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
575	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,67 (m, 3H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,46 (m, 1H), 3,15 (d, J = 21,1 Hz, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
576	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 - 8,59 (m, 2H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 - 7,54 (m, 3H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
577	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,63 (m, 2H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
578	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (t, J = 1,1 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 - 7,61 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,7, 2,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,7, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
579	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,66 (m, 3H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
580	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 - 7,91 (m, 2H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,1,

Hợp chất	1H-NMR
	9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,43 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
581	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,43 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
582	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,14 - 3,86 (m, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
583	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,14 - 3,84 (m, 1H), 3,52 (td, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
584	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,08 - 8,77 (m, 4H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,3, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,31 (m, 25H), 1,17 (dd, J = 6,1, 1,6 Hz, 6H).
585	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,19 (s, 1H), 8,82 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 8,73 (s, 2H), 7,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 48,5, 8,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 35,6, 15,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,43 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
586	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,90 (s, 1H), 8,73 - 8,52 (m, 3H), 8,49 - 8,34 (m, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,19 - 7,01 (m, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
587	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,69 - 8,56 (m, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,69 -

Hợp chất	1H-NMR
	3,47 (m, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 0H), 1,40 - 1,20 (m, 6H).
588	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 49,2, 8,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 35,1, 13,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,46 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
589	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,64 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,34 (m, 3H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,19 - 3,91 (m, 1H), 3,75 - 3,42 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
590	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,66 (m, 3H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 - 3,90 (m, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
591	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 (s, 1H), 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 5,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,93 (d, J = 4,6 Hz, 0H), 4,45 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,2, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
592	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,91 - 8,75 (m, 2H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,36 (m, 1H), 4,10 - 3,90 (m, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
593	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (d, J = 20,7 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 13,8, 2,2 Hz, 2H), 8,57 - 8,47 (m, 2H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,13 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (ddd, J = 36,0, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,44 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
594	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 - 8,51 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
595	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
596	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,25 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 19,8, 2,2 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 34,8, 13,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,43 (m, 1H), 3,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
597	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,66 (m, 2H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,62 (s, 0H), 7,44 (s, 0H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
598	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,85 (m, 4H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
599	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,64 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
600	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 - 8,50 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
601	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J =

Hợp chất	1H-NMR
	2,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 49,0, 9,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 21,8, 15,6, 7,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
602	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,63 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 0H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (ddd, J = 16,0, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 6H).
603	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,70 (s, 1H), 9,05 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,97 - 8,81 (m, 2H), 8,80 - 8,65 (m, 3H), 8,19 - 8,01 (m, 2H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,37 (ddd, J = 49,3, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 0H), 3,88 - 3,70 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,16 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 6H).
604	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,66 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
605	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 14,5, 2,3 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
606	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 - 8,67 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 3H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,12 - 3,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 - 3,38 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
607	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,67 (m, 2H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,30 (m, 3H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J

Hợp chất	1H-NMR
	= 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
608	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,65 (m, 2H), 8,59 - 8,42 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,06 (m, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 - 3,89 (m, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
609	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,62 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,03 (m, 3H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
610	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
611	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 26,0, 7,0 Hz, 2H), 7,32 - 7,10 (m, 3H), 4,52 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,53 (td, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 1,41 - 1,17 (m, 6H).
612	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 1,88 (s, 3H).
613	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,35 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,62 - 2,41 (m, 3H), 2,35 - 2,20 (m, 2H).
614	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 2H), 4,06 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,40 (m, 3H), 3,09

Hợp chất	1H-NMR
	- 2,99 (m, 1H), 2,74 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,39 (m, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
615	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 1H), 3,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 1H), 2,43 - 2,10 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
616	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,05 - 4,95 (m, 0H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,58 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,57 - 2,41 (m, 1H), 2,25 (q, J = 8,6 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,0, 5,8 Hz, 5H).
617	
618	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,80 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 2,30 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
619	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 4H), 1,82 - 1,65 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
620	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,25 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 1H), 3,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
621	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 6H), 1,98 - 1,83 (m, 6H).
622	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 6H), 2,09 - 1,82 (m, 6H), 1,50 (s, 6H).
623	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 6H), 1,98 - 1,82 (m, 6H).
624	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,43 - 2,04 (m, 6H), 2,04 - 1,73 (m, 6H).
625	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,73 (m, 2H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 1H), 4,18 - 3,87 (m, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
626	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,23 - 4,99 (m, 3H), 4,80 - 4,66 (m, 4H), 4,42 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H).
627	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,06 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,35 (m, 1H), 4,08 - 3,85 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
628	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J =

Hợp chất	1H-NMR
	5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,31 (m, 1H), 4,08 - 3,85 (m, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
629	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
630	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,37 (m, 1H), 2,88 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,11 (m, 4H), 1,89 - 1,51 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
631	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 4,08 - 3,80 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,29 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 - 1,81 (m, 4H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 7H).
632	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 1H), 4,10 - 3,86 (m, 1H), 3,67 - 3,43 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
633	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 4H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
634	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 3,61 - 3,38 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 15,8, 9,0 Hz, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
635	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 1H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 - 3,91 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 1,58 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
636	
637	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 2H), 3,60 - 3,39 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 1H), 2,32 (d, J = 11,4 Hz, 4H), 1,91 (q, J = 11,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
638	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 2H), 4,08 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,08 - 2,95 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
639	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,42 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,27 - 2,05 (m, 2H), 1,99 - 1,81 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
640	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 4,08 - 3,79 (m, 1H), 3,65 - 3,41 (m, 1H), 2,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,48 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
641	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 2H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,79 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,63 - 4,35 (m, 1H), 4,21 - 3,87 (m, 1H), 3,73 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
642	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,38 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,75 (m, 2H), 3,63 - 3,34 (m, 2H), 2,34 (t, J = 5,0 Hz, 5H), 2,05 (s, 1H), 1,95 (q, J = 11,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
643	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,08 (m, 2H), 4,04 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,95 - 0,64 (m, 4H).
644	
645	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,05 - 3,82 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 6H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
646	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 2H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 - 2,13 (m, 4H), 1,83 - 1,52 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
647	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,03 (m, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
648	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (t, J = 1,1 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,40

Hợp chất	1H-NMR
	(m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 3H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,16 - 3,88 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
649	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 14,4, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,22 (dt, J = 14,3, 5,5 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 2H), 3,97 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
650	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,62 (m, 2H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 - 3,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
651	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,66 (m, 2H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
652	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
653	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,62 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,05 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,2, 2,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,5, 14,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,40 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
654	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 0H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,29 (m, 4H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 3,63 - 3,36 (m, 3H), 2,71 - 2,38 (m, 2H), 2,28 (td, J = 12,9, 11,1, 8,0 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).;1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 - 8,47 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 0H), 4,37 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 0H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,41 (tt, J = 7,8, 3,1 Hz, 2H), 2,14 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
655	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,70 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,32 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,40 (m, 3H), 3,21 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 2,70 - 2,42 (m, 3H), 2,29 (ddd, J = 12,5, 9,3, 7,0 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
656	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,69 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,22 (tt, J = 56,1, 4,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,41 (m, 3H), 2,86 (td, J = 16,5, 4,8 Hz, 2H), 2,69 - 2,23 (m, 5H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
657	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,70 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 3H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
658	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,65 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,96 - 7,69 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,44 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
659	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,69 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,31 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,38 (m, 3H), 2,69 - 2,39 (m, 3H), 2,29 (dt, J = 15,4, 9,7 Hz, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 0H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,26 - 1,19 (m, 1H).
660	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,63 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92

Hợp chất	1H-NMR
	(dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,09 (m, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,13 - 3,83 (m, 1H), 3,65 - 3,46 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
661	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,67 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 3H), 7,28 - 7,03 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,42 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
662	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,66 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,46 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
663	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,68 (m, 3H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 2H), 4,59 - 4,35 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,62 - 3,38 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H).
664	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (s, 0H), 8,82 - 8,63 (m, 3H), 8,58 (dd, J = 6,0, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 - 8,00 (m, 1H), 7,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 0H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,16 - 3,87 (m, 2H), 3,69 - 3,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
665	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 - 8,60 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 22,3, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 1H), 7,20 - 7,01 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 49,0, 8,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,6, 14,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,39 (m, 1H), 2,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
666	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	3,53 (ddd, J = 16,3, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,34 (tt, J = 7,4, 5,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,25 - 1,12 (m, 4H).
667	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,68 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 5H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).
668	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
669	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 - 8,64 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,91 - 7,73 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,26 (s, 6H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
670	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,37 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 35,5, 14,4, 2,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,45 (m, 1H), 1,27 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
671	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,70 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
672	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,73 - 8,63 (m, 3H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,06 (tt, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,78 (m, 3H), 3,60 - 3,34 (m, 3H), 1,25 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
673	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,66 (m, 2H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,7, 0,7

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 - 7,66 (m, 2H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 4H), 3,67 - 3,57 (m, 4H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
674	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,67 (m, 3H), 8,66 - 8,54 (m, 1H), 8,37 (s, 0H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
675	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,69 (m, 2H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,78 (m, 3H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,4, 0,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,20 (m, 5H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,58 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
676	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,73 (m, 2H), 8,72 - 8,59 (m, 3H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,04 (tt, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,73 (m, 3H), 3,58 - 3,35 (m, 3H), 1,25 (d, J = 1,7 Hz, 6H).;1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 - 8,71 (m, 2H), 8,71 - 8,58 (m, 3H), 8,15 - 7,88 (m, 3H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz , 1H), 5,03 (ddd, J = 12,3, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,73 (m, 3H), 3,60 - 3,33 (m, 3H), 1,25 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
677	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 - 8,71 (m, 2H), 8,71 - 8,58 (m, 3H), 8,15 - 7,88 (m, 3H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,03 (ddd, J = 12,3, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,73 (m, 3H), 3,60 - 3,33 (m, 3H), 1,25 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
678	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,66 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
679	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 2H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92 - 7,77 (m, 2H), 7,24 - 7,05 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
680	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,88 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,07 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
681	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,65 (m, 2H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,45 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
682	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,62 (m, 2H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 - 7,63 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,34 (m, 5H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,3, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
683	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,67 (m, 3H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,44 (m, 1H), 1,83 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
684	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,69 (m, 2H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 - 8,07 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 9,3, 1,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 5H), 4,15 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,78 (m, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
685	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 - 8,63 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,03 (dd, J = 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 8,1 Hz, 8H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
686	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,62 (m, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,74 - 4,60 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,66 (dtd, J = 12,5, 6,2, 2,4 Hz, 2H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 13,3, 10,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
687	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,90 (s, 1H), 8,82 - 8,66 (m, 3H), 8,47 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 9,0, 7,9, 3,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,2, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,42 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
688	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,15 - 3,87 (m, 2H), 3,52 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 4H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
689	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,64 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,84 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 5H), 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,87 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
690	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,04 - 3,81 (m, 4H), 3,61 - 3,41 (m, 3H), 3,25 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,20 - 1,97 (m, 4H), 1,75 (qd, J = 12,9, 3,9 Hz, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
691	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 2H), 8,02 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42

Hợp chất	1H-NMR
	(dddd, J = 49,1, 9,4, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,03 (m, 3H), 4,03 - 3,74 (m, 3H), 3,70 - 3,43 (m, 3H), 2,30 - 1,85 (m, 8H), 1,77 (t, J = 11,0 Hz, 0H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (dd, J = 3,0, 1,6 Hz, 6H).
692	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,29 (m, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,7, 2,1 Hz, 1H), 3,51 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,74 (tt, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 2,55 (ddd, J = 12,7, 7,4, 4,3 Hz, 2H), 2,41 (ddd, J = 13,2, 9,2, 6,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
693	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 48,6, 9,3 Hz, 1H), 3,88 - 3,57 (m, 2H), 1,21 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
694	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,31 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,36 (m, 3H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,50 (ddd, J = 12,4, 7,4, 3,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
695	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (br s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (br t, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,30 (m, 2H), 4,06 - 3,78 (m, 1H), 3,65 - 3,35 (m, 3H), 2,63 - 2,38 (m, 4H), 2,29 (ddd, J = 20,0, 13,4, 7,8 Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
696	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,6, 14,5 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 2,68 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,32 (q, J = 10,3, 9,7 Hz, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 2H).
697	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,30 (m, 4H), 3,94 (dd, J = 36,8, 14,8 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,51 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 2,33 (q, J = 10,5, 9,8 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
698	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 1H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,56 - 3,36 (m, 1H), 3,19 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,86 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
699	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,49 - 8,37 (m, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,5, 14,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,34 (m, 3H), 2,66 - 2,36 (m, 4H), 2,38 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
700	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 2H), 3,94 (qd, J = 9,1, 4,0 Hz, 3H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 1,99 (q, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 1,5 Hz, 6H).
701	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,1, 2,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,26 (m, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 4,01 - 3,83 (m, 1H), 3,84 - 3,67 (m, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 3H), 3,33 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,38 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,29 (t, J = 1,5 Hz, 6H).
702	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 3H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,72 -

Hợp chất	1H-NMR
	3,39 (m, 2H), 3,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,67 - 2,39 (m, 4H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
703	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,23 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 35,7, 14,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 15,3, 9,4 Hz, 1H), 2,78 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,1, 7,3 Hz, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
704	1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,21 (m, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 1H), 1,27 (m, 7H), 1,02 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,70 (m, 2H).
705	1H NMR (400 MHz, Axetonitril-d3) δ 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 5H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,35 (s, 7H).
706	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,35 (m, 2H), 4,07 - 3,87 (m, 1H), 3,59 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,54 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,33 - 1,31 (m, 10H).
707	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,60 - 4,22 (m, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 1H), 3,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (td, J = 15,4, 9,5 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
708	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,79 - 8,69 (m, 3H), 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,98 (dq, J

Hợp chất	1H-NMR
	= 11,9, 5,9, 5,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,29 (m, 1H), 4,23 (dt, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 1H), 3,43 (dp, J = 14,8, 7,3 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 10,4, 7,8, 4,3 Hz, 2H), 2,57 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 1,23 - 1,16 (m, 6H).
709	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 21,7 Hz, 2H), 2,28 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 0,86 (d, J = 7,9 Hz, 2H).
710	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,28 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,94 (t, J = 7,5 Hz, 6H).
711	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,27 (d, J = 8,5 Hz, 6H), 1,94 (d, J = 8,4 Hz, 6H).
712	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,18 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,88 (dq, J = 16,9, 6,5 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
713	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 49,1, 9,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 36,8, 14,7 Hz, 1H), 3,77 - 3,36 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 2,50 (dq, J = 38,8, 7,7 Hz, 2H), 2,08 (dt, J = 38,6, 9,3 Hz, 2H), 1,80 (ddt, J = 36,1, 18,7, 9,3 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H).
714	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,63 - 4,44 (m, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 3H), 3,93 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 3H), 2,73 (pt, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,40 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 2,31 (dddd, J = 11,3, 9,2, 7,1, 2,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
715	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,25 (m, 3H), 4,08 - 3,72 (m, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,48 (ddd, J = 16,0, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,22 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (tt, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 8H).
716	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,58 - 3,41 (m, 3H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 1,93 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
717	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,38 (m, 6H), 3,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,74 (m, 2H), 1,66 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
718	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,95 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 6H), 1,05 (s, 6H).
719	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,59 (m, 2H), 8,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,56 (m, 1H), 6,46 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,40 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
720	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 - 8,65 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,10 (t, J =

Hợp chất	1H-NMR
	6,6 Hz, 2H), 1,99 (dd, J = 11,1, 5,7 Hz, 2H), 1,57 (s, 8H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
721	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,7, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
722	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,54 - 3,37 (m, 1H), 2,61 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,03 (s, 0H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
723	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 - 8,57 (m, 2H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,01 - 3,77 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,64 - 3,42 (m, 1H), 2,64 (dt, J = 14,0, 6,8 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 1,94 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
724	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,17 - 3,68 (m, 5H), 3,49 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 2,68 (tt, J = 14,1, 7,5 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,58 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
725	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,30 (m, 2H), 4,23 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,6, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,52 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,21 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
726	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,94

Hợp chất	1H-NMR
	(ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 6H), 1,96 - 1,64 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,27 (s, 6H).
727	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,75 (m, 1H), 3,65 - 3,36 (m, 6H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
728	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,00 (t, J = 5,7 Hz, 0H), 8,74 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,02 (tt, J = 55,0, 3,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,22 (m, 4H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 3H), 2,56 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,27 (td, J = 12,3, 11,0, 8,0 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
729	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 - 8,50 (m, 2H), 8,21 - 8,11 (m, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 7,2, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,29 (m, 4H), 3,95 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63 (ddd, J = 12,5, 7,5, 4,0 Hz, 2H), 2,39 (ddd, J = 13,0, 9,6, 6,8 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
730	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,24 (m, 4H), 3,94 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,41 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
731	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,91 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,42 (qd, J = 7,6, 2,8 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 8,0 Hz, 7H), 1,96 - 1,83 (m, 6H), 1,72 (d, J = 10,3 Hz, 2H).
732	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 1H), 3,40 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45 (tdd, J = 10,3, 6,4, 2,7 Hz, 2H), 2,24 (dd,

Hợp chất	1H-NMR
	J = 10,2, 5,8 Hz, 7H), 1,99 - 1,86 (m, 6H), 1,73 (qd, J = 9,2, 2,8 Hz, 2H), 1,51 (tt, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 0,90 - 0,76 (m, 2H), 0,73 (dt, J = 8,0, 3,0 Hz, 2H).
733	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,18 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 3,72 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,22 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J = 12,5, 8,2, 4,0 Hz, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 6H), 2,21 - 2,04 (m, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 6H).
734	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 2H), 4,26 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
735	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 - 8,64 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 2H), 4,24 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,08 - 3,84 (m, 1H), 3,49 (td, J = 15,3, 9,4 Hz, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,55 (td, J = 7,3, 3,8 Hz, 3H), 2,31 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 0,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,53 - 0,39 (m, 2H).
736	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,06 - 5,62 (m, 1H), 4,65 - 4,30 (m, 2H), 4,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,11 - 3,70 (m, 1H), 3,49 (td, J = 15,2, 4,0 Hz, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,53 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 2H), 2,32 (q, J = 10,8, 9,9 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
737	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 2H), 4,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 - 3,84 (m, 1H), 3,85 - 3,39 (m, 5H), 2,76 (s, 1H), 2,54 (td, J = 8,7, 7,9, 4,2 Hz, 2H), 2,47 - 2,22 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
738	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (dd, J = 18,9, 2,2 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 5H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,39 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,53 (ddd, J = 12,5, 7,7, 3,9 Hz, 2H), 2,33 (ddd, J = 12,6, 9,2, 6,7 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
739	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 23,9 Hz, 2H), 2,45 - 2,10 (m, 9H), 1,95 - 1,73 (m, 6H), 1,63 (p, J = 9,2, 8,7 Hz, 1H), 1,19 (s, 1H).
740	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 6H), 1,93 - 1,83 (m, 6H), 1,39 (d, J = 21,1 Hz, 6H).
741	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (td, J = 14,1, 13,0, 7,8 Hz, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 10,9, 6,9 Hz, 1H), 2,54 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 2,07 (dt, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 6H), 1,74 (dq, J = 14,1, 7,7 Hz, 1H).
742	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 18,5, 8,1 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 10,9, 6,9 Hz, 1H), 2,54 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 6H), 2,07 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 6H), 1,74 (dq, J = 15,0, 7,8 Hz, 1H).
743	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,44 - 4,10 (m, 2H), 3,78 - 3,55 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 10,1, 6,0 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H).
744	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 6,9,

Hợp chất	1H-NMR
	4,4 Hz, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,24 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H).
745	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 2,24 (dd, J = 10,3, 5,8 Hz, 6H), 2,00 - 1,82 (m, 6H).
746	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 6,6, 5,0 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 6H), 1,95 - 1,86 (m, 6H).
747	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,28 (m, 1H), 4,16 (qd, J = 11,6, 6,5 Hz, 2H), 3,91 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,21 - 1,03 (m, 2H).
748	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 - 7,81 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,95 - 1,53 (m, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
749	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,63 - 3,36 (m, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 4H), 2,62 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,43 - 2,25 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
750	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,49 (ddd, J = 16,0, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,54 - 2,32 (m, 1H), 2,21 (ddq, J = 16,2, 6,7, 3,4 Hz, 2H), 2,13 - 1,90 (m, 1H), 1,86 - 1,57 (m, 2H), 1,28 (d, J

Hợp chất	1H-NMR
	= 1,6 Hz, 6H).
751	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,88 (dt, J = 14,5, 3,2 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 2,46 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
752	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,72 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,56 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 1H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
753	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,23 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,8 Hz, 6H), 1,24 (s, 6H).
754	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 48,7, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 - 3,81 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 11,6, 6,9, 4,3 Hz, 1H), 2,58 (tdd, J = 12,0, 7,4, 4,8 Hz, 2H), 2,34 (ddd, J = 12,2, 7,4, 5,1 Hz, 1H), 2,19 - 1,96 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
755	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 8,29 (s, 2H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,14 - 3,82 (m, 1H), 3,52 (td, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
756	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58 - 3,37 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, J = 11,4 Hz, 1H), 2,60 (ddt, J = 17,5, 11,8, 6,7 Hz, 2H), 2,35 (dt, J =

Hợp chất	1H-NMR
	12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 4H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
757	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 - 3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,60 (ddt, J = 17,2, 11,7, 6,5 Hz, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
758	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,89 - 8,70 (m, 1H), 8,73 - 8,54 (m, 2H), 8,10 - 7,91 (m, 2H), 7,21 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,29 (m, 2H), 4,18 - 3,84 (m, 2H), 3,68 (d, J = 44,8 Hz, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 3,08 - 2,77 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 13,8, 8,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,21 (m, 6H).
759	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,32 (m, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,61 (m, J = 13,4, 8,1 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
760	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,27 (m, 1H), 4,12 - 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 2H), 2,11 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
761	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,90 (s, 1H), 8,79 - 8,67 (m, 4H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 - 8,10 (m, 4H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 48,8, 9,1 Hz, 1H), 4,18 - 3,90 (m, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
762	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,25 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 35,7, 14,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
763	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (t, J = 1,6

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,69 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,29 (m, 2H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,73 (d, J = 45,0 Hz, 2H), 3,60 - 3,38 (m, 1H), 3,21 - 2,94 (m, 2H), 2,71 - 2,46 (m, 2H), 1,29 (t, J = 1,8 Hz, 6H).
764	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,31 (m, 1H), 4,09 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (dt, J = 24,8, 7,7 Hz, 3H), 2,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,51 - 2,16 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).
765	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,2, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 3H), 2,89 (ddd, J = 19,0, 14,3, 8,4 Hz, 2H), 2,42 (ddd, J = 19,8, 14,1, 5,7 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
766	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,40 (s, 1H), 8,82 - 8,51 (m, 4H), 8,34 - 8,07 (m, 4H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 49,1, 9,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 36,1, 14,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
767	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,49 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,76 - 3,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
768	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
769	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,67 (m, 2H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,66 -

Hợp chất	1H-NMR
	7,53 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 36,6, 14,8 Hz, 1H), 3,74 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
770	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,60 - 8,51 (m, 2H), 8,21 - 8,01 (m, 3H), 7,89 - 7,73 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,6, 1,7 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,42 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
771	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,48 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 - 8,13 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,36 (m, 1H), 4,18 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,40 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
772	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,08 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 - 7,79 (m, 3H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,11 - 3,88 (m, 1H), 3,71 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
773	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 48,9, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,46 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
774	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,67 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 - 8,19 (m, 3H), 7,98 (s, 2H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
775	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 - 8,80 (m, 2H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,3,

Hợp chất	1H-NMR
	14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,40 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
776	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,06 - 7,92 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,72 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,22 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 12,7, 7,6, 4,2 Hz, 2H), 2,34 (ddd, J = 13,1, 9,3, 6,5 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
777	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 - 8,51 (m, 2H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,81 (m, 2H), 3,61 - 3,40 (m, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 2,19 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,81 (q, J = 12,6 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 11,7, 11,1 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
778	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
779	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 - 7,87 (m, 3H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,2, 14,8, 2,3 Hz, 2H), 3,72 (hept, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (dt, J = 13,3, 10,7 Hz, 2H), 1,70 (q, J = 11,8 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
780	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 - 8,64 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,90 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,0 Hz, 1H), 3,72 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 15,2, 9,3 Hz, 2H), 3,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 2,24 - 2,11 (m, 6H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
781	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,49 - 4,30 (m, 3H), 4,01 - 3,74 (m, 2H), 3,48 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
782	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 - 8,38 (m, 4H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 49,0, 9,1, 2,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,64 - 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
783	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,66 - 4,31 (m, 3H), 3,92 (dd, J = 36,3, 14,6 Hz, 1H), 3,72 (dt, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 3,50 (td, J = 15,4, 9,1 Hz, 1H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 2,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,28 (d, J = 1,6 Hz, 5H).
784	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,72 - 8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
785	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,71 (dt, J = 13,7, 4,7 Hz, 4H), 3,59 (dt, J = 16,1, 4,6 Hz, 4H), 2,30 - 2,19 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 9,3, 6,0 Hz, 6H).
786	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 5,8, 5,1, 1,2 Hz, 2H), 3,42 (td, J = 5,3, 1,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 6H), 1,91 (dt, J = 11,5, 4,8 Hz, 6H).
787	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,55 - 5,29 (m, 2H), 4,62

Hợp chất	1H-NMR
	(dddd, J = 20,3, 10,6, 6,0, 1,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 24,5, 11,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,24 (dd, J = 10,0, 5,7 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 6H).
788	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,71 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 3,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,59 - 2,40 (m, 3H), 2,25 (ddd, J = 13,0, 10,2, 7,9 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
789	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,37 (d, J = 21,1 Hz, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 10,0, 6,0 Hz, 6H), 1,95 - 1,85 (m, 6H).
790	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 5,0, 0,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 6H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 8H).
791	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 9,4, 6,4, 1,4 Hz, 1H), 4,32 (tt, J = 6,3, 3,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 10,6, 6,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,8 Hz, 6H).
792	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,51 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,24 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 6H), 1,96 - 1,82 (m, 6H), 1,70 (dt, J = 17,5, 5,2 Hz, 4H), 1,63 - 1,54 (m, 2H).
793	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,70 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,02 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,57 (td, J = 8,3, 3,9 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 2,47 (ddt, J = 11,3, 7,6, 3,5 Hz, 2H), 2,25 (dtd, J = 12,7, 7,1, 2,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
794	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,41 (m, 5H), 3,02 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,65 - 2,38 (m, 4H), 2,28 (td, J = 12,6, 11,2, 8,0 Hz, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
795	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,01 (s, 7H), 2,71 (tt, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J = 12,9, 7,6, 4,8 Hz, 2H), 2,36 (ddd, J = 13,0, 9,1, 6,1 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
796	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 7,6, 5,6 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 4H), 2,96 (d, J = 24,7 Hz, 4H), 2,24 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,90 (t, J = 7,9 Hz, 6H).
797	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 35,9, 18,9, 10,1 Hz, 2H), 4,22 - 4,03 (m, 2H), 4,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,96 - 1,83 (m, 6H), 1,66 (d, J = 21,5 Hz, 3H).
798	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,00 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,90 - 3,67 (m, 3H), 2,54 (tt, J = 14,0, 7,4 Hz, 1H), 2,43 (tt, J = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 6H), 1,94 - 1,85 (m, 6H).
799	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,7

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,62 (m, 4H), 4,19 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,63 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 2,38 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 7H), 1,93 (t, J = 8,1 Hz, 6H).
800	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 11H), 2,39 - 2,29 (m, 6H), 2,02 - 1,91 (m, 6H).
801	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 2,01 - 1,86 (m, 6H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
802	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,32 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,51 (td, J = 15,5, 9,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,21 (d, J = 7,3 Hz, 15H), 1,31 (s, 6H). Some protons from the piperazine are under solvent.
803	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (dd, J = 10,4, 5,7 Hz, 6H), 1,93 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H).
804	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (dd, J = 10,3, 5,6 Hz, 6H), 1,93 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H).
805	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 1,93 (dd, J = 10,1, 5,6 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
806	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H). Piperazine peaks obscured by solvent peaks
807	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 4,19 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
808	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,28 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,94 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,53 (s, 9H).
809	
810	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 6H), 1,88 (dt, J = 12,7, 7,3 Hz, 6H), 1,37 (s, 6H).
811	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,28 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
812	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,19 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
813	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H).
814	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,28 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H).

Hợp chất	1H-NMR
815	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,49 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,29 (q, J = 10,5, 9,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H).
816	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,75 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,28 (q, J = 10,0, 9,5 Hz, 2H), 2,04 (q, J = 7,3, 6,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (s, 6H).
817	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,58 - 8,49 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,4 Hz, 0H), 4,18 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,84 (m, 1H), 3,50 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
818	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,56 - 3,40 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,24 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
819	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 6,7, 6,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,35 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,47 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 2,22 (q, J = 10,1, 9,6 Hz, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,42 (s, 6H).
820	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,98 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,36 (m, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
821	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,50 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 1H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 14,9, 8,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
822	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,92 (dt, J = 37,2, 14,1 Hz, 4H), 3,52 (td, J = 15,2, 9,2 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 12,3 Hz, 0H), 2,49 - 2,25 (m, 4H), 1,87 (h, J = 10,7 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 12,3, 11,9 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,8 Hz, 6H). (several protons obscured by solvent peak)
823	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (q, J = 2,2 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 3H), 3,57 - 3,46 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
824	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,32 - 2,17 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,22 (s, 9H).
825	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 3H), 2,67 - 2,52 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 2H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,68 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
826	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 3H), 2,69 - 2,51 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 3H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,02 - 0,88 (m, 6H).
827	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,70 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	2H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,38 (m, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,13 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 0,69 - 0,58 (m, 2H).
828	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,68 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,30 (m, 2H), 3,95 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,41 (m, 3H), 2,76 - 2,58 (m, 1H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,37 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,28 (m, 8H).
829	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,67 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,41 (m, 3H), 2,73 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 1,36 - 1,32 (m, 2H), 1,31 - 1,27 (m, 8H).
830	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,85 - 8,71 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 4H), 3,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,52 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,17 - 1,89 (m, 4H), 1,67 - 1,29 (m, 5H), 0,90 - 0,79 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H).
831	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,72 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,25 (m, 2H), 3,95 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,41 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,71 - 2,50 (m, 3H), 2,41 - 2,22 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
832	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,25 (m, 1H), 4,03 - 3,81 (m, 2H), 3,66 - 3,40 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 2H), 2,27 - 2,01 (m, 4H), 1,96 - 1,59 (m, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
833	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,71 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 13,5, 10,8, 7,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 1H), 1,31 - 1,22 (m, 6H).
834	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,33 (m, 3H), 3,99 (dd, J = 36,5, 14,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (td, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
835	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,34 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08 - 3,87 (m, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 1H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
836	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 48,9, 9,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 36,1, 14,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
837	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,63 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,77 (m, 3H), 4,69 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,29 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 36,3, 14,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
838	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,81 - 8,65 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,35 (m, 1H), 4,12 - 3,87 (m, 1H), 3,53 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
839	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,32 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 49,5, 8,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 36,5, 14,6 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 15,7, 9,5 Hz, 1H), 3,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
840	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,44 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,29 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,55 (td, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H).
841	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,43 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,34 (m, 3H), 4,00 (dd, J = 36,2, 14,5 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 15,4, 9,2 Hz, 1H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H).
842	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 1H), 4,16 - 3,80 (m, 4H), 3,57 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H).
843	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,86 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,05 (m, 2H), 4,65 - 4,24 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 36,1, 14,5 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,12 - 1,66 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
844	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,89 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 49,0, 9,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (dd, J = 36,3, 14,7 Hz, 1H), 3,66 - 3,46 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).
845	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,52 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,35 (m, 3H), 4,00 (dd, J = 36,2, 15,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,43 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H).

Hợp chất	1H-NMR
846	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,73 - 8,61 (m, 3H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,62 - 4,29 (m, 1H), 4,14 - 3,82 (m, 4H), 3,70 - 3,44 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).
847	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 36,2, 14,6 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 15,3, 9,4 Hz, 1H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 6H).
848	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,30 (m, 3H), 3,96 (dd, J = 36,2, 14,5 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (s, 5H).
849	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,35 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 36,6, 14,3 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 15,5, 9,6 Hz, 1H), 1,88 (h, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
850	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 - 8,66 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,31 (m, 5H), 3,99 (dd, J = 36,4, 14,5 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H).
851	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 16,5, 15,9, 10,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,31 (s, 6H).
852	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,27 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,65 - 5,80 (m, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 3H), 4,00 (dd, J = 36,5, 14,6 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H).
853	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 - 8,66 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,36 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (td, J = 15,6, 9,5 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
854	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,96 - 6,76 (m, 3H), 4,46 (dd, J = 48,9, 9,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 36,5, 14,6 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 15,3, 9,2 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).
855	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,66 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 49,1, 9,2 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
856	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 49,2, 9,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 36,5, 14,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,53 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).
857	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,79 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 4,57 - 4,36 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 36,5, 14,5 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
858	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,80 - 8,66 (m, 2H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,52

Hợp chất	1H-NMR
	(m, 2H), 4,39 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 4,05 - 3,84 (m, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 2,17 - 1,91 (m, 4H), 1,64 - 1,30 (m, 5H), 0,92 - 0,80 (m, 2H), 0,77 - 0,66 (m, 2H).
859	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,74 (m, 3H), 4,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,00 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 35,2, 12,4 Hz, 4H), 1,74 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 1,68 - 1,32 (m, 4H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 2H).
860	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,72 (m, 3H), 4,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 5H), 3,47 - 3,33 (m, 6H), 2,96 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 34,3, 12,0 Hz, 4H), 1,48 (dp, J = 25,2, 12,7 Hz, 4H).
861	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 - 8,63 (m, 2H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 5H), 3,37 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,18 - 1,93 (m, 4H), 1,62 - 1,35 (m, 4H).
862	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 - 8,52 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 49,2, 9,2 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 36,5, 14,6 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 15,6, 9,5 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 1,8 Hz, 6H). Two protons hiding under solvent peaks.
863	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 4H), 4,46 (ddd, J = 48,9, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,11 - 3,85 (m, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
864	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,20 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 4,83 - 4,78 (m, 6H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
865	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 49,0, 9,2 Hz, 1H), 4,33 - 4,06 (m, 2H), 4,05 - 3,84 (m, 3H), 3,53 (td, J = 15,6, 9,5 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
866	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,09 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,65 - 1,33 (m, 4H), 1,31 (s, 5H), 0,83 (q, J = 3,5 Hz, 2H), 0,74 (dt, J = 8,1, 3,2 Hz, 2H).
867	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 48,9, 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 35,6, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,3, 14,4, 9,0 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,40 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,13 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
868	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 - 8,65 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 4,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 4H), 3,62 - 3,42 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
869	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,2, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,84 (m, 3H), 3,64 - 3,33 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	6H).
870	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,6, 14,4, 2,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 - 3,59 (m, 9H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
871	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 4,91 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,56 - 4,37 (m, 2H), 4,06 - 3,88 (m, 5H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,35 (s, 4H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
872	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,55 - 6,14 (m, 1H), 4,59 - 4,27 (m, 3H), 4,07 - 3,76 (m, 1H), 3,68 - 3,44 (m, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
873	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,56 - 4,30 (m, 3H), 4,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 35,5, 14,5, 2,3 Hz, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 2,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 12,1, 7,5, 3,7 Hz, 2H), 2,16 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
874	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 - 8,67 (m, 2H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 3H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 3H), 3,64 - 3,44 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
875	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 - 8,65 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 1H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,5, 9,4

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 2,41 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
876	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,72 - 8,66 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,47 (q, J = 8,7 Hz, 4H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,67 - 4,26 (m, 3H), 3,98 (ddd, J = 36,5, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4 Hz, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
877	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,7, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 5H), 3,65 - 3,46 (m, 1H), 2,36 - 2,18 (m, 4H), 1,32 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
878	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 49,0, 8,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 1H), 3,76 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,45 (m, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 1H), 2,20 (d, J = 18,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 4H), 1,33 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
879	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,71 (m, 2H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 49,3, 9,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,64 - 3,38 (m, 3H), 3,17 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,07 (m, 5H), 1,33 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
880	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 - 8,67 (m, 2H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 2H), 4,60 - 4,41 (m, 1H), 4,36 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 4,11 - 3,87 (m, 2H), 3,68 - 3,46 (m, 1H), 3,19 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,58 (q, J = 11,4, 10,7 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
881	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,6

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,38 (m, 1H), 4,32 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 0H), 3,68 (s, 3H), 3,63 - 3,44 (m, 1H), 3,27 (t, J = 12,8 Hz, 3H), 2,08 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
882	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,68 (m, 2H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,68 - 5,39 (m, 2H), 4,61 - 4,36 (m, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 3H), 3,99 - 3,73 (m, 2H), 3,56 (td, J = 15,6, 9,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
883	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,69 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,66 (dq, J = 52,4, 3,6 Hz, 1H), 5,55 - 5,37 (m, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 12,4, 8,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 3,56 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 6H).
884	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,37 (m, 2H), 4,08 - 3,90 (m, 1H), 3,78 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,46 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,21 (ddd, J = 38,8, 23,0, 8,4 Hz, 4H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
885	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,49 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,58 (tt, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 3,49 (dt, J = 10,6, 7,2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,81 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
886	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 49,0, 9,2 Hz,

Hợp chất	1H-NMR
	1H), 4,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,16 - 3,87 (m, 3H), 3,78 - 3,61 (m, 2H), 3,61 - 3,39 (m, 2H), 3,21 - 2,97 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 12,8, 10,5 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).
887	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 49,0, 9,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,17 - 3,87 (m, 3H), 3,70 (d, J = 16,5 Hz, 5H), 3,55 (td, J = 14,8, 14,2, 8,7 Hz, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 1H), 2,78 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,33 (s, 6H).
888	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 48,9, 9,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,89 (m, 1H), 3,83 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 1,32 (d, J = 9,6 Hz, 6H).
889	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 49,2, 9,3 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 14,5, 4,9 Hz, 2H), 4,00 - 3,72 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 15,5, 9,7 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H), 2,27 (q, J = 10,6, 8,9 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
890	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,56 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 3,73 (m, 5H), 3,64 (s, 3H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
891	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,28 (m, 1H), 4,09 - 3,80 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 1H), 2,22 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
892	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,02 (s, 0H), 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H),

Hợp chất	1H-NMR
	8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 48,7, 9,6 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 14,2, 4,7 Hz, 1H), 4,00 - 3,72 (m, 1H), 3,62 - 3,42 (m, 1H), 2,54 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).
893	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,03 (s, 0H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 1H), 4,14 - 3,74 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (dt, J = 15,6, 8,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,32 (s, 6H).
894	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,84 (m, 2H), 3,68 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,63 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,02 (m, 1H), 2,23 (dd, J = 10,1, 6,5 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
895	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 0H), 4,45 - 4,20 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,02 - 3,79 (m, 1H), 3,53 (td, J = 15,2, 9,4 Hz, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,61 - 2,41 (m, 2H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
896	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,83 - 8,70 (m, 2H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (ddd, J = 17,2, 11,8, 7,6 Hz, 2H), 3,58 (td, J = 11,1, 10,5, 4,4 Hz, 1H), 2,64 (dq, J = 16,1, 8,6 Hz, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 0H).
897	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,12 - 3,86 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (dt, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 11,8, 9,0 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
898	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,29 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (q, J = 9,9, 9,2 Hz, 2H), 3,68 - 3,44 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 11,8, 8,6 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
899	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,95 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,70 - 3,45 (m, 3H), 3,40 (d, J = 8,2 Hz, 0H), 3,15 (dd, J = 11,8, 8,5 Hz, 1H), 2,90 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,36 (dt, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,94 (dt, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
900	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 49,0, 9,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 36,2, 14,5 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 9,5 Hz, 6H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,73 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 6H).
901	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 49,1, 9,2 Hz, 1H), 4,11 - 3,80 (m, 1H), 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,52 (td, J = 14,3, 12,5, 7,0 Hz, 3H), 3,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,00 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,80 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 2,26 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 1,80 (dq, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
902	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 34,2, 17,2, 9,1 Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 36,3, 14,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 3,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,76 (ddd, J = 10,4, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 2,34 (dq, J = 23,1, 7,8, 7,2 Hz, 3H), 2,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H).
903	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,33 (m, 2H), 3,97 (dd, J =

Hợp chất	1H-NMR
	36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 3H), 3,65 - 3,46 (m, 3H), 3,42 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,71 (dt, J = 20,0, 10,0 Hz, 2H), 2,38 - 2,07 (m, 3H), 2,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
904	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 - 8,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 - 4,27 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 36,4, 14,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,42 (m, 3H), 3,26 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 3,10 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,79 (dt, J = 27,4, 9,7 Hz, 2H), 2,30 (dq, J = 18,1, 10,2 Hz, 3H), 2,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
905	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 1H), 4,26 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,65 - 3,37 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).
906	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,28 (m, 1H), 4,20 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (td, J = 15,5, 9,3 Hz, 1H), 3,19 - 3,01 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).
907	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,04 - 3,88 (m, 2H), 3,76 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 3,54 (td, J = 15,4, 9,3 Hz, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
908	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,25 (m, 2H), 4,08 - 3,82 (m, 3H), 3,54 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 3,19 (ddd, J = 10,6, 7,4, 3,4 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H).
909	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 48,9, 9,3 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 37,3, 15,2 Hz, 3H),

Hợp chất	1H-NMR
	3,73 (d, J = 36,6 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,53 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).
910	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 49,1, 9,2 Hz, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 36,4, 14,7 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).
911	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,33 (m, 2H), 4,09 - 3,85 (m, 3H), 3,54 (td, J = 15,3, 9,3 Hz, 1H), 2,81 - 2,59 (m, 4H), 1,32 (s, 6H).
912	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,58 - 4,32 (m, 1H), 4,09 - 3,80 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (td, J = 15,3, 9,5 Hz, 1H), 2,55 - 2,30 (m, 4H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
913	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,34 (m, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 36,3, 14,6 Hz, 1H), 3,68 - 3,42 (m, 4H), 3,17 - 3,01 (m, 2H), 2,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
914	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 52,5, 3,8 Hz, 1H), 5,54 - 5,34 (m, 1H), 4,64 - 4,35 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 12,3, 8,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 15,4, 9,5 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
915	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 - 8,68 (m, 2H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 - 4,38 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 36,3, 14,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,68 - 3,53 (m, 1H), 3,50

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
916	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 49,1, 9,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,3, 2,5 Hz, 1H), 4,13 - 3,63 (m, 7H), 3,63 - 3,39 (m, 2H), 1,32 (s, 5H).
917	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 - 8,56 (m, 2H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,35 (m, 1H), 4,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,69 (m, 7H), 3,69 - 3,37 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).
918	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (t, J = 56,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,27 (m, 2H), 4,10 - 3,62 (m, 7H), 3,52 (dd, J = 13,6, 5,7 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H).
919	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, J = 53,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,22 (m, 2H), 4,15 - 3,66 (m, 8H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).
920	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 - 8,65 (m, 2H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,87 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,71 - 4,38 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,28 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 24,4, 14,4 Hz, 1H), 1,33 (s, 6H).
921	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,86 - 8,70 (m, 2H), 8,56 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 4,09 - 3,91 (m, 1H), 3,57 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,37 - 1,26 (m, 6H).
922	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,74 (s, 2H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,36 (m, 1H), 4,16 - 3,92 (m, 1H), 3,86 (q, J = 12,2 Hz, 4H), 3,57 (td, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,33 (s, 6H).
923	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 1H), 4,33 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,39 (p, J = 7,8 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 6H).
924	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 2,24 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,3, 5,7 Hz, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 - 0,88 (m, 1H), 0,53 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 0,20 (t, J = 4,9 Hz, 1H).
925	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 6H), 1,95 - 1,86 (m, 6H).
926	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 6H), 1,98 - 1,83 (m, 6H).
927	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (dd, J = 15,4, 2,2 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,53 - 4,32 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,5, 14,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,13 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,44 (dd, J = 11,6, 6,6 Hz, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 3H), 2,15 (q, J = 8,9 Hz, 1H), 2,01 (dt, J = 18,6, 9,1 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
928	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 - 8,64 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,20 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,88 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
929	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (dd, J = 24,6, 2,2 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,90 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
930	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (ddd, J = 5,4, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17

Hợp chất	1H-NMR
	(td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 5,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,23 (dd, J = 10,0, 6,1 Hz, 6H), 1,95 - 1,84 (m, 6H).
931	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 - 8,68 (m, 2H), 8,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 6H), 1,97 - 1,83 (m, 6H).
932	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 - 8,68 (m, 4H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 6H), 1,95 - 1,83 (m, 6H).
933	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 6H), 1,94 - 1,83 (m, 6H).
934	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 1,97 - 1,84 (m, 6H).
935	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 6H), 1,90 (dd, J = 10,1, 5,8 Hz, 6H).
936	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 48,9, 7,5 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,9, 15,3, 1,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 1,26 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
937	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,1, 14,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (d, J = 7,5

Hợp chất	1H-NMR
	Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,25 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H).
938	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,27 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 7H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 7H).
939	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,16 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,00 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 48,8, 8,7 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 36,6, 14,7 Hz, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 1,26 (s, 6H).
940	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 36,4, 14,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 3H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 15,7, 7,9 Hz, 2H), 2,44 (q, J = 7,9, 5,9 Hz, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 3H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
941	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,99 (s, 0H), 8,78 - 8,71 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 (td, J = 6,3, 3,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 35,8, 14,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,37 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 2,27 (dq, J = 19,3, 9,5, 8,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,65 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,10 (ddt, J = 12,7, 9,2, 6,5 Hz, 1H).
942	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,72 (q, J = 11,2, 10,7 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 2,24 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,95 - 1,85 (m, 6H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
943	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,82 - 3,53 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	8H), 2,28 - 2,19 (m, 6H), 1,90 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
944	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 0H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 33,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,13 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,72 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 0H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 6H), 2,19 - 1,97 (m, 1H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
945	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,19 - 5,01 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,77 (ddd, J = 21,8, 14,7, 7,1 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,28 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
946	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,69 - 5,51 (m, 1H), 3,94 - 3,73 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,28 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
947	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 48,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 1H), 4,43 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,99 - 3,82 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 6H), 1,99 - 1,88 (m, 6H), 1,44 - 1,11 (m, 1H).
948	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,74 - 5,54 (m, 2H), 3,88 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,28 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 7H).
949	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 6H), 1,94 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,64 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 1,30 (q, J = 4,9 Hz, 2H).
950	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30

Hợp chất	1H-NMR
	(s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 6H), 1,94 (dd, J = 10,1, 5,8 Hz, 6H), 1,46 (s, 3H), 0,87 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 0,75 (t, J = 3,4 Hz, 2H).
951	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 57,5 Hz, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 6H), 1,94 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,28 - 1,21 (m, 2H), 1,07 (s, 2H).
952	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,84 - 8,75 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 11,6 Hz, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,31 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 1,40 (dd, J = 6,7, 3,3 Hz, 4H), 1,32 (s, 1H).
953	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 34,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,53 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,27 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 7,9 Hz, 6H).
954	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,95 (q, J = 10,4 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 8,7 Hz, 6H), 1,94 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 1,55 (s, 3H).
955	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 5,2, 2,2 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 2,28 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,93 (t, J = 7,7 Hz, 6H).
956	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,01 (s, 1H), 8,80 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 16,6 Hz, 3H), 7,93 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,34 (s, 6H).
957	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,27 (q, J = 11,0,

Hợp chất	1H-NMR
	9,4 Hz, 7H), 2,09 - 1,87 (m, 11H).
958	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 8,0 Hz, 10H), 2,08 - 1,84 (m, 14H).
959	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 10,6, 8,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,28 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,93 (t, J = 7,9 Hz, 6H).
960	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 10,6, 8,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,58 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,28 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,93 (t, J = 8,0 Hz, 6H).
961	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 7H), 1,96 - 1,86 (m, 7H).
962	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,26 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 2,02 (s, 1H), 1,90 (t, J = 7,9 Hz, 6H), 1,36 (dd, J = 6,7, 3,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 5 H), 0,92 - 0,84 (m, 1H).
963	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,70 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 4,92 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,1 Hz, 0H), 2,98 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,33 - 2,18 (m, 6H), 2,02 (s, 0H), 1,96 - 1,87 (m, 6H), 1,28 (s, 0H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 0H), 0,88 (d, J = 7,6 Hz, 0H).
964	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 48,9 Hz, 2H), 2,31 - 2,20 (m,

Hợp chất	1H-NMR
	7H), 1,96 - 1,84 (m, 6H), 0,99 (d, J = 5,2 Hz, 4H).
965	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 2,8, 0,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
966	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,06 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 31,8, 5,0 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 14,6, 5,0 Hz, 2H), 5,48 (s, 0H), 4,49 (dd, J = 48,9, 9,2 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 0H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,55 (td, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 2,00 (s, 0H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,29 - 1,26 (m, 0H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 0H).
967	n/a
968	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 48,2, 8,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 36,3, 14,5 Hz, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,30 (d, J = 1,6 Hz, 6H).
969	n/a
970	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,62 - 4,30 (m, 1H), 4,07 - 3,82 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 2,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,29 (d, J = 9,3 Hz, 33H), 0,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H).
971	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,89 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,2, 1,9 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,3, 14,5, 1,7 Hz, 2H), 3,54 (ddd, J = 16,1, 14,7, 9,4 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
972	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J =

Hợp chất	1H-NMR
	1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 49,3, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 36,1, 14,7, 1,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).
973	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,33 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, J = 9,7, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 49,1, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 36,7, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,51 (m, 1H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
974	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 1,33 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
975	1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,76 - 8,72 (m, 2H), 8,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 36,7, 14,7, 2,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 16,1, 14,7, 9,4 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Các thử nghiệm sinh học

Các thử nghiệm sinh học được thực hiện để đo hoạt tính kháng TNFα và IRAK4. Như được tổng kết trong Bảng 3, các hợp chất thử nghiệm là các chất ức chế của IRAK4.

Quy trình thử nghiệm dựa trên tế bào TNFα tế bào đơn nhân IRAK4:

Các tế bào đơn nhân người đã bảo quản lạnh (Stem Cell Technologies) được rã đông, được pha loãng trong RPMI với môi trường GlutaMAX™ (Gibco® 200mM L-alanyl-L-glutamin) (10mM HEPES, 1X Pen-Strep, 55μM ß-mercaptoetanol, 1mM natri pyruvat) chứa 10% FBS cho 0,125 X 10^6 tế bào/ml và

được phục hồi ở 37°C trong 2 giờ. Sau đó, huyền phù tế bào được phủ ở mật độ 5000 tế bào/giếng lên các đĩa Greiner đáy trong, 384 giếng, màu đen. Các hợp chất thử nghiệm được nhỏ trước vào các đĩa này và được pha loãng theo dãy trong DMSO trong đó 200 nL/giếng được phân phối bằng cách sử dụng bộ phân phối chất lỏng âm thanh Echo 550 (Echo 550 acoustic liquid dispenser) (Labcyte®) để nồng độ DMSO cuối cùng là 0,5%. Các tế bào đã phủ được xử lý bằng hợp chất trong 1 giờ ở 37°C. Các tế bào sau đó được kích thích bằng 50 pg/ml LPS (Sigma) ngoại trừ các cột bên ngoài của đĩa thì được sử dụng cho các giếng đối chứng chứa tế bào không được kích thích. Các tế bào được ủ thêm trong 4 giờ ở 37°C. Các tế bào sau đó được kéo ra khỏi môi trường và 5 µl mẫu được lấy và được phân tích về tổng hàm lượng TNFα bằng cách sử dụng hệ thống phát hiện TNFα TR-FRET người (CisBio). Hệ thống này sử dụng hai kháng thể được gắn nhãn (cryptat và XL665) liên kết với hai epitop khác nhau của phân tử TNFα và tạo ra tính hiệu FRET tỷ lệ tương ứng với nồng độ của TNFα trong mẫu. Các kháng thể phát hiện này được trộn với tỷ lệ 50:50 và 5 µL hỗn hợp được phân phối vào từng giếng. Các đĩa được bao phủ bằng các nắp trong và được ủ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sáng ngày hôm sau, các đĩa được đọc bằng các sử dụng máy đọc đa nhãn Envision 2103 (PerkinElmer) với kích thích/bức xạ/bức xạ FRET lần lượt ở 340 nm/615 nm/665 nm. Các cường độ huỳnh quang ở các bước sóng bức xạ 615 nm và 665 nm được thể hiện dưới dạng tỷ lệ (665 nm/615 nm). Phần trăm đối chứng được tính như sau:

% Đối chứng = 100 x (Tỷ lệ $_{\text{Mẫu}}$ - Tỷ lệ $_{\text{0\% kích thích}}$)/(Tỷ lệ $_{\text{100\% Kích thích}}$ - Tỷ lệ $_{\text{0\% Kích thích}}$)

trong đó các tế bào không được kích thích (0% kích thích) là đối chứng âm và tế bào được kích thích (100% kích thích) được sử dụng làm đối chứng dương.

Quy trình thử nghiệm sinh hóa IRAK4:

Hoạt tính enzym IRAK4 (Carna Biosciences, Chuo-ku, Kobe, Nhật Bản) được đo bằng cách phát hiện sự hình thành cơ chất peptit đã phosphoryl hóa nhờ sử dụng kháng thể kháng lại cơ chất peptit đã phosphoryl hóa này. Thử nhiệm trên là thử nghiệm miễn dịch chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET - time-resolved fluorescence resonance energy transfer), dựa trên thử nghiệm STK1 KinEASE (Cisbio, Bedford, Massachusetts). Thử nghiệm

này được thiết kế như thử nghiệm điểm kết thúc (endpoint assay) có hai bước đơn giản (5 µl phản ứng enzym sau đó 5µl dung dịch dừng và phát hiện) được thực hiện trong các đĩa ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts). Staurosporin, chất ức chế kinaza không chọn lọc được sử dụng làm đối chứng dương. Các hợp chất đã pha loãng trong DMSO được nhỏ vào các đĩa 384 giếng bằng cách sử dụng hệ thống điều khiển chất lỏng Labcyte® Echo 550 trước khi bổ sung enzym IRAK4 và cơ chất peptit. Các dung dịch phản ứng được phân phối bằng cách sử dụng Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). Dung dịch enzym và peptit được ủ với hợp chất trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi phản ứng được khởi động bằng cách bổ sung ATP. Hỗn hợp phản ứng 5µl tiêu chuẩn chứa 500□M ATP, 2□M peptit (peptit STK1), 0,75 nM IRAK4 trong đệm phản ứng (50mM HEPES, pH 7,0, 0,02% NaN_3, 0,01% BSA, 0,1mM Orthovanadat, 5mM $MgCl_2$, 0,025% NP-40, 1mM DTT). Sau 120 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, 5 □l dung dịch dừng và phát hiện (tỷ lệ 1:100 của dung dịch kháng thể kháng peptit đã phosphoryl hóa có gắn nhãn cryptat và 125 nM nguyên tử đánh dấu trong đệm phát hiện 50mM HEPES pH 7,0 chứa đủ EDTA) được bổ sung. Đĩa này sau đó được ủ thêm trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và được đọc trên máy đọc đa nhãn Envision 2103 (PerkinElmer) với kích thích/bức xạ/bức xạ FRET lần lượt ở 340 nm/615 nm/665 nm. Các cường độ huỳnh quang ở các bước sóng bức xạ 615 nm và 665 nm được thể hiện dưới dạng tỷ lệ (665 nm/615 nm). Tỷ lệ phần trăm ức chế được tính như sau:

$$\% \text{ Ức chế} = 100 \times (\text{Tỷ lệ}_{\text{Mẫu}} - \text{Tỷ lệ}_{\text{0\% Ức chế}})/(\text{Tỷ lệ}_{\text{100\% Ức chế}} - \text{Tỷ lệ}_{\text{0\% Ức chế}})$$

Giá trị ức chế 0% đến từ các giếng đối chứng không có chất ức chế. Giá trị ức chế 100% đến từ các giếng chứa lượng bão hòa của chất ức chế đã biết staurosporin.

Bảng 3

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
1	32	<1
2	9	<1
3	62	<1
4	33	<1
5	207	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
6	152	5
7	442	5
8	774	<1
9	5097	16
10	>10000	234
11	1040	7
12	97	2
13	79	<1
14	626	3
15	302	4
16	204	2
17	5198	24
18	757	9
19	926	11
20	128	2
21	69	<1
22	87	<1
23	676	3
24	642	2
25	116	2
26	182	3
27	175	2
28	109	<1
29	100	<1
30	732	3
31	757	16
32	>10000	3
33	29	<1
34	>10000	9377
35	218	3
36	221	15
37	283	12
38	91	2
39	507	4
40	73	<1
41	78	<1
42	35	<1
43	30	<1
44	>10000	6627
45	255	10

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
46	37	<1
47	37	<1
48	28	<1
49	8	<1
50	351	3
51	159	n/a
52	86	n/a
53	65	<1
54	26	<1
55	28	n/a
56	13	<1
57	46	<1
58	91	<1
59	57	<1
60	512	1
61	89	<1
62	83	<1
63	57	<1
64	70	<1
65	149	2
66	458	46
67	43	<1
68	327	3
69	515	7
70	47	<1
71	298	9
72	159	4
73	119	3
74	1097	2
75	544	3
76	348	1
77	352	2
78	1625	27
79	1823	18
80	88	<1
81	134	1
82	79	<1
83	221	1
84	58	<1
85	67	1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
86	321	4
87	160	1
88	209	3
89	16	<1
90	417	3
91	62	<1
92	80	2
93	78	1
94	92	1
95	42	1
96	79	2
97	180	2
98	358	2
99	130	1
100	195	4
101	82	<1
102	313	2
103	75	<1
104	274	6
105	3165	9
106	1384	3
107	961	17
108	>10000	88
109	n/a	n/a
110	191	4
111	n/a	n/a
112	399	4
113	3671	22
114	177	4
115	196	4
116	98	<1
117	47	<1
118	25	<1
119	32	<1
120	430	8
121	365	7
122	867	17
123	421	6
124	182	3
125	114	1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
126	92	1
127	112	<1
128	141	1
129	377	6
130	221	3
131	154	1
132	222	5
133	91	1
134	101	1
135	130	2
136	163	2
137	140	2
138	117	1
139	254	19
140	58	<1
141	70	<1
142	169	4
143	720	18
144	>10000	656
145	70	<1
146	117	1
147	47	<1
148	206	2
149	148	1
150	51	<1
151	96	<1
152	191	2
153	91	<1
154	34	<1
155	150	1
156	179	4
157	501	23
158	99	2
159	184	1
160	>10000	465
161	>10000	1000
162	>10000	376
163	>10000	90
164	9941	132
165	>10000	59

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
166	>10000	741
167	>10000	1000
168	>10000	1000
169	>10000	183
170	217	3
171	382	6
172	76	<1
173	148	2
174	92	1
175	20	<1
176	>10000	1
177	29	<1
178	10	<1
179	59	1
180	34	<1
181	>10000	1000
182	70	1
183	657	6
184	48	<1
185	46	<1
186	145	1
187	152	1
188	275	8
189	136	6
190	209	8
191	128	4
192	157	5
193	141	3
194	48	<1
195	37	<1
196	53	2
197	42	1
198	16	<1
199	82	<1
200	15	1
201	11	1
202	22	<1
203	44	<1
204	27	<1
205	115	1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
206	133	1
207	96	1
208	92	<1
209	84	<1
210	39	<1
211	50	1
212	13	<1
213	51	<1
214	36	3
215	53	2
216	32	<1
217	63	<1
218	41	<1
219	209	1
220	123	1
221	98	<1
222	151	1
223	13	<1
224	75	1
225	6	<1
226	75	<1
227	31	<1
228	114	2
229	135	1
230	58	<1
231	61	<1
232	425	1
233	170	1
234	33	<1
235	166	2
236	379	1
237	23	1
238	225	<1
239	24	<1
240	27	1
241	16	<1
242	191	2
243	218	2
244	102	1
245	92	2

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
246	637	17
247	262	6
248	545	3
249	100	2
250	37	1
251	117	1
252	78	2
253	510	3
254	2019	17
255	1274	14
256	389	2
257	129	1
258	83	1
259	152	6
260	165	8
261	41	<1
262	21	<1
263	193	3
264	n/a	n/a
265	690	2
266	7593	131
267	19	<1
268	29	<1
269	59	1
270	49	1
271	38	1
272	23	1
273	22	2
274	144	1
275	154	3
276	146	3
277	383	5
278	165	3
279	29	2
280	55	1
281	37	1
282	364	2
283	14	1
284	88	1
285	167	2

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
286	41	1
287	147	1
288	54	1
289	66	1
290	121	1
291	90	2
292	37	1
293	49	1
294	735	3
295	38	1
296	391	3
297	80	1
298	214	2
299	128	1
300	75	1
301	1410	2
302	61	1
303	26	<1
304	677	4
305	337	1
306	453	3
307	320	2
308	46	<1
309	623	2
310	362	2
311	15	<1
312	198	2
313	37	1
314	20	<1
315	59	<1
316	136	<1
317	11	<1
318	23	<1
319	2222	19
320	1906	3
321	38	<1
322	169	5
323	187	5
324	157	2
325	228	3

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
326	56	<1
327	738	1
328	300	6
329	62	1
330	171	6
331	25	<1
332	43	<1
333	87	<1
334	292	<1
335	100	3
336	522	5
337	73	5
338	304	3
339	264	1
340	139	1
341	16	<1
342	83	1
343	38	1
344	48	2
345	116	1
346	18	1
347	45	2
348	19	<1
349	77	1
350	12	<1
351	120	2
352	76	1
353	16	<1
354	19	<1
355	23	<1
356	800	6
357	413	9
358	122	3
359	>10000	614
360	>10000	2
361	50	1
362	1433	9
363	328	5
364	>10000	1000
365	415	4

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
366	162	1
367	1565	3
368	2887	5
369	922	16
370	10	1
371	61	<1
372	8	<1
373	141	<1
374	327	1
375	110	1
376	736	2
377	426	2
378	38	<1
379	57	2
380	773	15
381	18	<1
382	586	10
383	144	<1
384	129	1
385	36	<1
386	2382	8
387	112	2
388	96	1
389	137	3
390	>10000	6
391	33	<1
392	50	<1
393	44	<1
394	68	1
395	256	3
396	24	1
397	30	1
398	17	<1
399	8	<1
400	21	1
401	65	2
402	77	2
403	14	<1
404	11	1
405	12	1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
406	33	1
407	20	2
408	31	1
409	17	1
410	50	2
411	62	2
412	44	1
413	98	<1
414	178	12
415	14	1
416	16	1
417	151	5
418	36	1
419	127	3
420	122	6
421	24	2
422	76	2
423	94	2
424	18	1
425	120	2
426	591	5
427	278	2
428	4271	63
429	36	1
430	488	14
431	441	11
432	37	<1
433	47	<1
434	107	<1
435	>10000	10000
436	34	<1
437	76	1
438	135	1
439	40	<1
440	715	2
441	1304	11
442	104	1
443	110	1
444	9	<1
445	59	1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
446	63	1
447	286	5
448	2041	32
449	361	3
450	44	<1
451	30	<1
452	112	<1
453	68	<1
454	207	<1
455	118	1
456	394	1
457	370	3
458	2467	3
459	125	1
460	71	<1
461	57	<1
462	67	<1
463	163	3
464	1107	23
465	411	8
466	259	8
467	167	4
468	112	1
469	1096	41
470	440	25
471	74	9
472	5410	43
473	33	1
474	23	<1
475	16	<1
476	27	<1
477	98	1
478	73	1
479	71	<1
480	92	2
481	63	2
482	48	1
483	64	1
484	63	1
485	39	1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
486	64	1
487	51	<1
488	71	1
489	121	2
490	220	7
491	219	19
492	101	1
493	>10000	12
494	44	<1
495	40	<1
496	42	<1
497	55	1
498	43	1
499	20	1
500	13	1
501	63	2
502	93	1
503	46	2
504	14	<1
505	139	1
506	50	<1
507	27	<1
508	22	<1
509	66	<1
510	39	<1
511	26	<1
512	98	3
513	110	2
514	213	9
515	526	5
516	595	2
517	484	<1
518	13	<1
519	34	<1
520	45	<1
521	717	62
522	23	<1
523	412	14
524	97	1
525	11	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
526	99	1
527	16	<1
528	65	1
529	62	1
530	10	<1
531	34	<1
532	122	1
533	70	<1
534	26	<1
535	999	2
536	16	<1
537	18	1
538	50	<1
539	12	<1
540	12	<1
541	65	<1
542	27	<1
543	49	2
544	81	1
545	5	<1
546	90	1
547	28	<1
548	22	1
549	149	2
550	364	2
551	809	11
552	1157	7
553	183	2
554	439	35
555	95	1
556	18	1
557	27	<1
558	190	<1
559	78	1
560	83	<1
561	121	1
562	75	1
563	114	2
564	315	23
565	23	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
566	27	<1
567	50	<1
568	214	<1
569	>10000	743
570	80	<1
571	12	<1
572	66	<1
573	24	<1
574	57	<1
575	144	2
576	21	<1
577	30	<1
578	14	2
579	75	<1
580	69	<1
581	114	<1
582	389	3
583	140	2
584	274	4
585	104	2
586	118	1
587	150	3
588	412	3
589	95	<1
590	38	<1
591	180	2
592	222	1
593	143	2
594	316	2
595	107	<1
596	>10000	3
597	106	1
598	106	<1
599	68	<1
600	72	<1
601	64	<1
602	70	<1
603	81	1
604	283	7
605	24	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
606	33	1
607	1444	11
608	123	1
609	35	<1
610	50	<1
611	>10000	15
612	51	<1
613	15	<1
614	156	2
615	46	<1
616	144	2
617	144	2
618	335	4
619	168	3
620	54	1
621	98	1
622	407	2
623	63	<1
624	1644	3
625	22	<1
626	79	<1
627	30	<1
628	26	<1
629	22	<1
630	9	<1
631	21	2
632	28	<1
633	2	<1
634	7	<1
635	>10000	8
636	33	<1
637	21	<1
638	26	<1
639	43	1
640	117	1
641	21	<1
642	13	<1
643	8	<1
644	36	1
645	301	10

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
646	15	<1
647	48	<1
648	51	1
649	>10000	21
650	16	<1
651	188	5
652	188	2
653	201	3
654	15	<1
655	27	<1
656	40	<1
657	23	<1
658	37	<1
659	16	<1
660	64	1
661	19	<1
662	12	<1
663	52	<1
664	14	<1
665	299	8
666	30	<1
667	45	<1
668	165	1
669	4	<1
670	>10000	93
671	22	<1
672	66	<1
673	19	<1
674	67	<1
675	23	<1
676	81	1
677	54	<1
678	9	<1
679	17	<1
680	15	<1
681	6	<1
682	22	1
683	45	1
684	89	1
685	398	10

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
686	20	<1
687	42	<1
688	24	<1
689	180	1
690	71	1
691	345	5
692	315	1
693	821	35
694	102	<1
695	15	<1
696	103	<1
697	171	1
698	201	3
699	36	<1
700	151	2
701	191	4
702	119	<1
703	45	<1
704	69	1
705	n/a	n/a
706	n/a	n/a
707	42	1
708	57	1
709	151	3
710	183	4
711	231	2
712	47	<1
713	264	2
714	35	<1
715	57	1
716	55	<1
717	66	<1
718	280	2
719	11	<1
720	243	2
721	87	1
722	35	<1
723	793	7
724	59	<1
725	23	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
726	169	4
727	203	3
728	4	<1
729	58	1
730	40	<1
731	59	<1
732	89	1
733	248	2
734	29	<1
735	100	1
736	48	<1
737	26	<1
738	29	<1
739	277	4
740	265	4
741	124	<1
742	126	1
743	54	<1
744	157	2
745	87	<1
746	105	1
747	169	2
748	38	<1
749	52	<1
750	198	1
751	333	4
752	80	<1
753	225	7
754	20	<1
755	16	1
756	59	1
757	12	<1
758	11	1
759	>10000	3
760	33	<1
761	26	<1
762	7	<1
763	155	<1
764	8	<1
765	323	6

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
766	38	<1
767	35	<1
768	24	<1
769	44	<1
770	50	<1
771	37	<1
772	14	<1
773	43	1
774		2
775	25	<1
776	32	1
777	15	<1
778	51	<1
779	28	<1
780	38	1
781	90	<1
782	29	<1
783	22	<1
784	40	<1
785	23	<1
786	323	2
787	79	<1
788	90	<1
789	20	<1
790	21	<1
791	45	1
792	86	2
793	598	3
794	997	2
795	>10000	7
796	75	2
797	38	1
798	42	1
799	62	<1
800	133	3
801	57	1
802	157	2
803	327	1
804	48	<1
805	129	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
806	349	3
807	75	2
808	15	<1
809	166	1
810	9	<1
811	32	<1
812	38	<1
813	92	<1
814	40	<1
815	15	<1
816	41	<1
817	165	6
818	224	4
819	27	<1
820	59	<1
821	51	<1
822	73	1
823	47	<1
824	39	<1
825	48	<1
826	32	<1
827	15	<1
828	12	<1
829	23	<1
830	23	<1
831	49	<1
832	132	1
833	192	1
834	23	<1
835	8	<1
836	43	2
837	117	3
838	>10000	57
839	307	1
840	17	<1
841	29	<1
842	42	<1
843	137	1
844	70	1
845	>10000	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
846	97	2
847	69	<1
848	112	2
849	11	<1
850	10	<1
851	12	<1
852	3	n/a
853	127	14
854	10	1
855	9	<1
856	24	1
857	9	<1
858	20	<1
859	89	3
860	31	2
861	16	<1
862	46	<1
863	74	<1
864	69	<1
865	n/a	n/a
866	37	1
867	6	<1
868	53	<1
869	14	<1
870	81	1
871	51	1
872	14	<1
873	102	<1
874	13	<1
875	64	2
876	24	<1
877	46	2
878	141	2
879	225	1
880	58	<1
881	84	<1
882	22	<1
883	90	<1
884	29	2
885	70	1

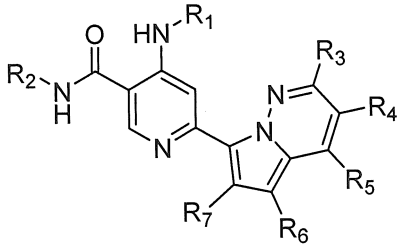
Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
886	29	2
887	88	1
888	21	<1
889	436	9
890	357	14
891	249	4
892	808	3
893	217	2
894	245	7
895	1000	2
896	48	<1
897	421	2
898	118	<1
899	>10000	5
900	134	2
901	126	3
902	1227	1
903	79	1
904	117	1
905	>10000	15
906	186	10
907	91	10
908	611	6
909	372	15
910	1214	10
911	318	7
912	176	6
913	226	3
914	13	<1
915	28	1
916	88	3
917	72	1
918	416	31
919	707	37
920	8	<1
921	45	<1
922	42	<1
923	52	<1
924	119	1
925	583	4

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
926	192	2
927	22	<1
928	71	1
929	126	1
930	147	2
931	163	3
932	168	3
933	269	4
934	271	3
935	153	2
936	>10000	147
937	133	2
938	68	1
939	>10000	642
940	44	<1
941	19	<1
942	587	8
943	836	35
944	209	<1
945	116	1
946	120	1
947	207	<1
948	282	3
949	62	1
950	70	1
951	159	2
952	62	<1
953	240	<1
954	213	<1
955	399	<1
956	31	<1
957	173	<1
958	219	1
959	206	<1
960	316	1
961	382	2
962	>10000	650
963	>10000	394
964	68	1
965	26	<1

Hợp chất	EC50 TNF(nM)	IC50 HTRF (nM)
966	>10000	2
967	156	3
968	81	1
969	n/a	<1
970	57	<1
971	74	<1
972	12	<1
973	1907	2
974	112	1
975	67	<1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ:

a) C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

b) C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

c) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

d) C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

e) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

f) heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

g) $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, hoặc -H;

mỗi R^3 và R^4 độc lập được chọn từ:

a) H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

b) C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

c) C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1;

d) C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1;

e) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

f) C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

g) heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

h) C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

mỗi R^5, R^6 và R^7 độc lập được chọn từ:

a) H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, hoặc $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12}$;

b) C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

c) Xyclopropyl, oxetanyl hoặc azetidinyl tùy ý được thế bằng Z^1;

Z^1 độc lập là oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a};

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b};

mỗi R^{12} độc lập là H, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a};

mỗi Z^{1b} độc lập là oxo, hydroxy, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O(C_{1-9}$ alkyl), $-O(C_{2-6}$ alkenyl), $-O(C_{2-6}$ alkynyl), $-O(C_{3-15}$ xycloalkyl), $-O(C_{1-8}$ haloalkyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -O(heteroxyclyl), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alkyl), $-NH(C_{2-6}$ alkenyl), $-NH(C_{2-6}$ alkynyl), $-NH(C_{3-15}$ xycloalkyl), $-NH(C_{1-8}$ haloalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heteroxyclyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)$_2$, $-N(C_{3-15}$ xycloalkyl)$_2$, $-N(C_{2-6}$ alkenyl)$_2$, $-N(C_{2-6}$ alkynyl)$_2$, $-N(C_{3-15}$ xycloalkyl)$_2$, $-N(C_{1-8}$ haloalkyl)$_2$, -N(aryl)$_2$, -N(heteroaryl)$_2$, -N(heteroxyclyl)$_2$, $-N(C_{1-9}$ alkyl)(C_{3-15} xycloalkyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(C_{2-6} alkenyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(C_{2-6} alkynyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(C_{3-15} xycloalkyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(C_{1-8} haloalkyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(aryl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(heteroaryl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(heteroxyclyl), $-C(O)(C_{1-9}$ alkyl), $-C(O)(C_{2-6}$ alkenyl), $-C(O)(C_{2-6}$ alkynyl), $-C(O)(C_{3-15}$ xycloalkyl), $-C(O)(C_{1-8}$ haloalkyl), -C(O)(aryl), -C(O)(heteroaryl), -C(O)(heteroxyclyl), $-C(O)O(C_{1-9}$ alkyl), $-C(O)O(C_{2-6}$ alkenyl), $-C(O)O(C_{2-6}$ alkynyl), $-C(O)O(C_{3-15}$ xycloalkyl), $-C(O)O(C_{1-8}$ haloalkyl), -C(O)O(aryl), -C(O)O(heteroaryl), -C(O)O(heteroxyclyl), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ alkyl), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alkenyl), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alkynyl), $-C(O)NH(C_{3-15}$ xycloalkyl), $-C(O)NH(C_{1-8}$ haloalkyl), -C(O)NH(aryl), -C(O)NH(heteroaryl), -C(O)NH(heteroxyclyl), $-C(O)N(C_{1-9}$ alkyl)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ xycloalkyl)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alkenyl)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alkynyl)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ xycloalkyl)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ haloalkyl)$_2$, -C(O)N(aryl)$_2$, -C(O)N(heteroaryl)$_2$, -C(O)N(heteroxyclyl)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heteroxyclyl), -NHC(O)O(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heteroxyclyl), -NHC(O)NH(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)NH(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)NH(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)NH(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)NH(aryl), -NHC(O)NH(heteroaryl), -NHC(O)NH(heteroxyclyl), -SH, -S(C_{1-9} alkyl), -S(C_{2-6} alkenyl), -S(C_{2-6} alkynyl), -S(C_{3-15} xycloalkyl), -S(C_{1-8} haloalkyl), -S(aryl), -S(heteroaryl), -S(heteroxyclyl), -NHS(O)(C_{1-9} alkyl), $-N(C_{1-9}$ alkyl)(S(O)(C_{1-9} alkyl), -S(O)N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -S(O)(C_{1-9} alkyl), -S(O)(NH)(C_{1-9} alkyl), -S(O)(C_{2-6}

alkenyl), -S(O)(C_{2-6} alkynyl), -S(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -S(O)(C_{1-8} haloalkyl), -S(O)(aryl), -S(O)(heteroaryl), -S(O)(heteroxyclyl), -$S(O)_2$(C_{1-9} alkyl), -$S(O)_2$(C_{2-6} alkenyl), -$S(O)_2$(C_{2-6} alkynyl), -$S(O)_2$(C_{3-15} xycloalkyl), -$S(O)_2$(C_{1-8} haloalkyl), -$S(O)_2$(aryl), -$S(O)_2$(heteroaryl), -$S(O)_2$(heteroxyclyl), -$S(O)_2NH$(C_{1-9} alkyl), hoặc -$S(O)_2N$(C_{1-9} alkyl)$_2$;

trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-9} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} alkyl), -NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NH(C_{1-8} haloalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heteroxyclyl), -N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heteroxyclyl), -NHC(O)O(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heteroxyclyl), -NHC(O)NH(C_{1-9} alkyl), -S(O)(NH)(C_{1-9} alkyl), $S(O)_2$(C_{1-9} alkyl), -$S(O)_2$(C_{3-15} xycloalkyl), -$S(O)_2$(C_{1-8} haloalkyl), -$S(O)_2$(aryl), -$S(O)_2$(heteroaryl), -$S(O)_2$(heteroxyclyl), -$S(O)_2NH$(C_{1-9} alkyl), -$S(O)_2N$(C_{1-9} alkyl)$_2$, -O(C_{3-15} xycloalkyl), -O(C_{1-8} haloalkyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -O(heteroxyclyl), hoặc -O(C_{1-9} alkyl); và

với điều kiện là nếu R^1 là C_3 alkyl, R^2 là C_5 alkyl được thế bằng F và hydroxyl, R^3, R^5, R^6, R^7 là H, và R^4 là CN, thì R^1 được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -N_3, -CN, C_{2-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R_{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -$S(O)_2R^{12}$ hoặc -$S(O)_2N$(R^{12})(R^{12});

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a};

hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1, với điều kiện là nếu R^1 là C_3 alkyl, R^2 là C_5 alkyl được thế bằng F và hydroxyl, R^3, R^5, R^6, R^7 là H, và R^4 là CN, thì R^1 được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{2-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là metyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là C_{6-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{1-5} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, oxo, -CN, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, naphtyl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 20 cạnh chứa nitơ hoặc lưu huỳnh, heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 20 cạnh, C_{7-15} xycloalkyl, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

R^9 mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, hoặc heteroaryl;

trong đó mỗi C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{1-5} alkyl còn tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó mỗi C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, naphtyl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 20 cạnh chứa nitơ hoặc lưu huỳnh, heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 20 cạnh, hoặc C_{7-15} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-5} alkyl này được thế bằng một hoặc nhiều C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl;

trong đó C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl này được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, -CN, C_{2-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$,

$-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{2-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng F hoặc –OH và được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl; trong đó C_{4-6} xycloalkyl, oxetanyl,

tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc phenyl này được thế bằng hai hoặc nhiều hơn hai phần tử thế được chọn từ -OH và $-CH_3$ và tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1, trong đó nếu C_7-C_{10} xycloalkyl này là bixyclo[2.2.1]heptanyl, thì C_{7-10} xycloalkyl này được thế bằng ít nhất một trong số oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{5-8} haloalkyl, aryl, pyrazolyl, $-O-R^9$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều $-O-R^{16}$;

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

mỗi lần xuất hiện R^{16} độc lập là C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, hoặc heteroaryl;

trong đó mỗi C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều $-C(O)-R^{11}$;

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó mỗi lần xuất hiện R^{11} độc lập là C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15}xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, hoặc heteroaryl,

trong đó mỗi C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{4-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó mỗi C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều oxo, C_{5-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(H)(C_{4-9}$ alkyl), $-C(O)N(H)(C_{3-10}$ xycloalkyl), -C(O)N(H)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -C(O)N(H)(aryl), -C(O)N(H)(heteroaryl), $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{5-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)N(H)(C_{4-9}$ alkyl), $-C(O)N(H)(C_{3-10}$ xycloalkyl), -C(O)N(H)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -C(O)N(H)(aryl), hoặc -C(O)N(H)(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{3-6} xycloalkyl là bixyclo[1.1.1]pentanyl; thì bixyclo[1.1.1]pentanyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, $-NO_2$, $-N_3$, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{5-8} haloalkyl, aryl, pyrazolyl, $-O-R^{16}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(H)(C_4$ alkyl), $-C(O)N(H)(R^{16})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, -

$OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng C_4 alkyl, trong đó C_4 alkyl này tùy ý được thế bằng halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{3-6} xycloalkyl này là bixyclo[1.1.1]pentanyl được thế bằng C_4 alkyl thì C_4 alkyl này được thế tiếp bằng oxo, $-NO_2$, $-N_3$, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{5-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này được thế bằng bốn hoặc nhiều hơn bốn phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, -OH, -Cl, -CN, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} floalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ alkyl); và $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl).

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng C_{1-3} floalkyl, hoặc –C(O)(C_{1-3} floalkyl)

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-3} floalkyl hoặc –C(O)(C_{1-3} floalkyl) này được thế tiếp bằng ít nhất một oxo, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng ít nhất một C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-4} hydroxyalkyl trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-3} alkyl hoặc C_{1-4} hydroxyalkyl này được thế tiếp bằng oxo, clo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

17. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng ít nhất một C_{1-4} alkoxy hoặc C(O)NH(C_{1-3} alkyl);

trong đó C_{3-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1 và trong đó C_{1-4} alkoxy hoặc C(O)NH(C_{1-3} alkyl) này được thế tiếp bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^1 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

19. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^1 là imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, thiadiazol, oxadiazol, pyrimidinyl, pyridizinyl, pyrazinyl, isothiazolyl, tetrazolyl, thiophenyl, furanyl, triazinyl, hoặc heteroaryl có 8 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^1 là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^1 là heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

22. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^1 là azetidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có 4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, hoặc sulfua vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

23. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^1 là heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazinyl thì heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này được thế bằng ít nhất một oxo, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc C(O)(C_{1-5} alkyl).

24. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl này, được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, oxo, -CN, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-10} xycloalkyl, aryl, pyridinyl, pyridizinyl, heteroaryl hai vòng có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 20 cạnh chứa nitơ hoặc lưu huỳnh, heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -C(O)-R^{11}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-10} xycloalkyl, aryl, pyridinyl, pyridizinyl, heteroaryl hai vòng có 5 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 20 cạnh chứa nitơ hoặc lưu huỳnh hoặc heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, thiazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

25. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, thiazolyl này được thế bằng 3 hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ F, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} hydroxyalkyl, C_{1-4} floalkyl, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} floxycloalkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrimidinyl, flopyrimidinyl, hoặc metoxyprimidinyl.

26. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl;

trong đó pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl hoặc thiazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế độc lập được chọn từ $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc $CH_2(C_{3-6}$ xycloalkyl); và

trong đó $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl hoặc $CH_2(C_{3-6}$ xycloalkyl) này độc lập được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

27. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl; trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng -F hoặc –OH và được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-3} hydroxyalkyl;

trong đó C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-3} hydroxyalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{16}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó alkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

28. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl;

trong đó oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng -F hoặc –OH và được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} floalkyl, -C(O)(C_{1-3} floalkyl), C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} floxycloalkyl, và flopyrimidinyl;

trong đó C_{1-4} floalkyl, -C(O)(C_{1-3} floalkyl), C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} floxycloalkyl hoặc flopyrimidyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -

$N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

29. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

30. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)NH(C_{3-6}$ xycloalkyl), $-C(O)NH(C_{4-6}$ alkyl), -C(O)heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)NH(C_{3-6}$ xycloalkyl), $-C(O)NH(C_{4-6}$ alkyl), hoặc -C(O)heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{6-10} aryl này tùy ý được thế bằng Z^1.

31. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-C(O)NH(C_{1-3}$ alkyl) và tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó $-C(O)NH(C_{1-3}$ alkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, -

$N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

32. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^1 là C_{6-10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl);

trong đó $-C(O)(C_{1-3}$ floalkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{3-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}; và

trong đó C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

33. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, hoặc -H.

34. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

35. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_{1-10} alkyl.

36. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_{7-10} alkyl, tùy ý được thế bằng Z^1.

37. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều -O(C_{1-2} alkyl), -NHC(O)(C_{1-3} alkyl), hoặc -S(O)$_2$(C_{1-3} alkyl);

trong đó -O(C_{1-2} alkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{2-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{2-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12},

-C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và -O(C_{1-2} alkyl) này tùy ý được thế bằng -F;

trong đó -NHC(O)(C_{1-3} alkyl), hoặc -S(O)$_2$(C_{1-3} alkyl) này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và

trong đó mỗi C_{2-9} alkyl, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{2-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

38. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 20 cạnh, heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 10 cạnh, -O(C_{3-9} alkyl), -O(C_{3-10} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -O(aryl), -O(heteroaryl), -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -N(R^{12})C(O)(aryl), -N(R^{12})C(O)(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$(C_{4-9} alkyl), -S(O)$_2$(aryl), -S(O)$_2$(C_{3-10} xycloalkyl), -S(O)$_2$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), - S(O)$_2$(heteroaryl), hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{4-6} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 20 cạnh, heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 10 cạnh, -O(C_{3-9} alkyl), -O(C_{3-10} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -O(aryl), -O(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -N(R^{12})C(O)(aryl), -N(R^{12})C(O)(heteroaryl), -S(O)$_2$(C_{4-9} alkyl), -S(O)$_2$(aryl), -S(O)$_2$(C_{3-10} xycloalkyl), -S(O)$_2$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -S(O)$_2$(heteroaryl), -NHC(O)(C_{1-3} alkyl), hoặc -S(O)$_2$(C_{1-3} alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

39. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều -O(CH_2)$_2$$R^{17}$ hoặc -O(CH_2)R^{17};

R^{17} mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, heteroaryl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -

$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, và heteroaryl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}; và

trong đó C_{4-6} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1.

40. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} alkyl được thế bằng năm hoặc nhiều hơn năm phần tử thế được chọn từ F, hydroxyl, -CN, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl), hoặc C_{1-2} floalkoxy; và

trong đó C_{4-6} alkyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

41. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -Cl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, napthyl, heteroxyclyl hai vòng có 4 đến 10 cạnh, C_{7-15} xycloalkyl, $-O(CH_2)_2R^{17}$, $-O(CH_2)R^{17}$, $-O(C_{3-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-C(O)(C_{1-9}$ alkyl), -C(O)(xyclopropyl), $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)($ heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2(C_{4-9}$ alkyl), $-S(O)_2$(aryl), $-S(O)_2(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-S(O)_2$(heteroaryl), hoặc $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$;

trong đó C_{1-3} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, napthyl, heteroxyclyl hai vòng, C_{7-15} xycloalkyl, -O(C_{3-9} alkyl), -O(C_{3-10} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} alkyl), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} xycloalkyl), -N(R^{12})C(O)(heteroxyclyl), -N(R^{12})C(O)(aryl), -N(R^{12})C(O)(heteroaryl), -S(O)$_2$(C_{4-9} alkyl), -S(O)$_2$(aryl), -S(O)$_2$(C_{3-10} xycloalkyl), -S(O)$_2$(heteroxyclyl), hoặc -S(O)$_2$(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

42. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ azetidinyl, tetrahydrofuranyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazol, oxadiazol, pyrimidinyl, pyridizinyl, pyrazinyl, isothiazolyl, tetrazolyl, furanyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có 4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, sulfua vòng có 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 8 đến 10 cạnh; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và

trong đó C_{1-3} alkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1.

43. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl;

trong đó phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -NO_2, -N_3, -CN, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O(C_{3-6} alkyl), -O(C_{3-6} xycloalkyl), -O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -

$NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$; và

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

44. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1 và được thế bằng một phần tử thế được chọn từ phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl;

trong đó phenyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiophenyl, hoặc C_{4-6} xycloalkyl này được thế bằng bốn hoặc nhiều hơn bốn phần tử thế được chọn từ -F, -Cl, -OH, C_{1-3} alkyl, $-O(C_{1-2}$ alkyl) hoặc $-S(O)_2NH_2$.

45. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng oxo và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ halo, azetidinyl, pyrolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$; và

trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyclopropyl, C_{7-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, hoặc thiomorpholinyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a} .

46. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_3 alkyl được thế bằng năm hoặc nhiều hơn năm phần tử thế được chọn từ -F, -OH, $-OCH_3$, -CN, $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), C_{1-2} floalkoxy, hoặc $-S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl).

47. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

48. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là xyclopropyl tùy ý được thế bằng Z^1.

49. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

50. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ -halo, oxo, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O(C_{4-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)(C_{5-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroaryl), $-NH(R^{12})$, $-N(R^{12})(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-N(R^{12})$(aryl), $-N(R^{12})$(heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)O(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)O(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)O$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-N(R^{12})C(O)O$(aryl), $-N(R^{12})C(O)O$(heteroaryl), $-C(O)N(R^{12})(C_{5-9}$ alkyl), $-C(O)N(R^{12})(C_{7-10}$ xycloalkyl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-C(O)N(R^{12})$(aryl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroaryl), $-C(O)N(R^9)(R^9)$, $-C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$,

$-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{4-6} xycloalkyl này còn tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_{1-4} alkyl này tùy ý được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{16}$, $-O(C_{4-9}$ alkyl), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12}R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó mỗi C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, $-O(C_{4-9}$ alkyl), $-O(C_{3-10}$ xycloalkyl), -O(heteroxyclyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)(C_{5-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroxyclyl), $-N(R^{12})C(O)$(aryl), $-N(R^{12})C(O)$(heteroaryl), $-N(R^{12})(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})$(heteroxyclyl), $-N(R^{12})$(aryl), $-N(R^{12})$(heteroaryl), $-N(R^{12})C(O)O(C_{4-9}$ alkyl), $-N(R^{12})C(O)O(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-N(R^{12})C(O)O$(heteroxyclyl), $-N(R^{12})C(O)O$(aryl), $-N(R^{12})C(O)O$(heteroaryl), $-C(O)N(R^{12})(C_{5-9}$ alkyl), $-C(O)N(R^{12})(C_{7-10}$ xycloalkyl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroxyclyl), $-C(O)N(R^{12})$(aryl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroaryl), aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

51. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-3} alkoxy, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH(C_{3-6}$ xycloalkyl), $-N(C_{1-3}$ alkyl)$_2$, $-NHC(O)O(C_{1-3}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ hydroxyalkyl);

trong đó C_{4-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó $-C(O)NH(C_{3-6}$ xycloalkyl) này được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{1-4} hydroxyalkyl hoặc -NHC(O)(C_{1-4} hydroxyalkyl) này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-3} alkoxy, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ alkyl), $-N(C_{1-3}$ alkyl$)_2$, -NHC(O)O(C_{1-3} alkyl) này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó -C(O)NH(C_{1-4} alkyl) này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó mỗi C_{3-9} alkyl, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

52. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều -NHC(O)(C_{1-3} alkyl);

trong đó ít nhất một -NHC(O)(C_{1-3} alkyl) được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{4-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

53. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là C_{4-6} xycloalkyl được thế bằng ba hoặc nhiều hơn ba phần tử thế được chọn từ -OH, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-3} alkoxy, -(CH_2)$_{1-3}$O(C_{1-3} alkyl), -C(O)NH(C_{1-4} alkyl), -C(O)NH(C_{3-6} xycloalkyl), -N(C_{1-3} alkyl)$_2$, -NHC(O)(C_{1-3} alkyl), -NHC(O)O(C_{1-3} alkyl), hoặc -NHC(O)(C_{1-4} hydroxyalkyl);

trong đó C_{4-6} xycloalkyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

54. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

55. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazol, thiazol, oxadiazol, isothiazolyl, tetrazolyl, thiophenyl, furanyl, hoặc heteroaryl có 6 đến 10 cạnh; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1;

56. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

57. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, sultam có 4 đến 7 cạnh, carbamat vòng có 4 đến 7 cạnh, carbonat vòng có 4 đến 7 cạnh, sulfua vòng có 4 đến 7 cạnh; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1.

58. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ oxo, halo, -CN, C_{2-4} alkyl, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)$_2$(C_{4-9} alkyl), -S(O)$_2$(C_{3-10} xycloalkyl), -S(O)$_2$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -S(O)$_2$(aryl), -S(O)$_2$(heteroaryl), -S(O)(NH)R^{12}, hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó C_{2-4} alkyl này tùy ý được thế bằng halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó mỗi C_{3-9} alkyl, C_{5-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-S(O)_2(C_{4-9}$ alkyl), $-S(O)_2(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-S(O)_2$(heteroxyclyl), $-S(O)_2$(aryl), hoặc $-S(O)_2$(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

59. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều C_1 alkyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó C_1 alkyl này tùy ý được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(R^{12})(C_{4-9}$ alkyl), $-C(O)N(R^{12})(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-C(O)N(R^{12})$(aryl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroaryl), $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$,

$-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$
hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^{12})(C_{3-10}$ xycloalkyl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroxyclyl), $-C(O)N(R^{12})$(aryl), $-C(O)N(R^{12})$(heteroaryl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

60. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều $S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl);

trong đó $S(O)_2(C_{1-3}$ alkyl) này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

61. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-4} hydroxyalkyl;

trong đó C_{1-4} hydroxyalkyl này được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

62. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl; bất kỳ trong số đó tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều - $CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl);

trong đó -$CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl) này được thế bằng oxo, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{6-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -$C(O)R^{12}$, -$C(O)O$-R^{12}, -$C(O)N(R^{12})(R^{12})$, -$N(R^{12})(R^{12})$, -$N(R^{12})_2(R^{12})^+$, -$N(R^{12})$-$C(O)R^{12}$, -$N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, -$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, -$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, -$N(R^{12})S(O)_2$-$N(R^{12})(R^{12})$, -$N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, -$OC(O)R^{12}$, -$OC(O)OR^{12}$, -$OC(O)$-$N(R^{12})(R^{12})$, -$Si(R^{12})_3$, -S-$R^{12}$, -$S(O)R^{12}$, -$S(O)(NH)R^{12}$, -$S(O)_2R^{12}$ hoặc -$S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó -$CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; và

trong đó C_{6-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1b}.

63. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl;

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này được thế bằng một hoặc nhiều - $CH_2C(O)NH(C_{4-6}$ alkyl); và

trong đó tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl này tùy ý được thế bằng Z^1.

64. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

65. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^2 là heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh này là 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, thì 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl này được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

66. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^2 là $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; hoặc -H.

67. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^3 được chọn từ H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$), $-SR^{12}$ và $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

68. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^3 được chọn từ $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-NH(R^9)$,

$-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2(R^{12})$, $-S-R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó nếu $-N(H)(R^9)$ này là $NH(C_{1-3}$ alkyl), $-N(H)(R^9)$ là $NH(C_{1-4}$ hydroxyalkyl), hoặc $-O-R^{12}$ là $-O(C_{1-3}$ alkyl), thì $NH(C_{1-3}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ hydroxyalkyl), hoặc -

$O(C_{1-3}$ alkyl) này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

69. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^3 được chọn từ $-O(C_4$ alkyl) hoặc $-N(H)(C_4$ alkyl); trong đó $-O(C_4$ alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a}; trong đó $-N(H)(C_4$ alkyl) này tùy ý được thế bằng oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

70. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

71. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^3 là C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng F và được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

72. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^3 là C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

73. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^3 là C_{4-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

74. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^3 là C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1.

75. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^3 là C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1.

76. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^3 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

77. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^3 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là pyridinyl, thì pyridinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều Z^1.

78. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

79. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^3 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{6-10} aryl này là xyanophenyl thì xyanophenyl được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

80. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

81. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^3 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh này là hydroxypyrolidinyl thì hydroxypyrolidinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$,

-C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

82. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

83. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

84. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 66, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

85. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là H, halo, -NO_2, -CN, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$$R^{12}$), -SR^{12} hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

86. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^4 là -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), -NH(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$(R^{12}), -S-R^{12} hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó nếu -N(H)(R^9) này là NH(C_{1-3} alkyl), -N(H)(R^9) là NH(C_{1-4} hydroxyalkyl), hoặc -O-R^{12} là -O(C_{1-3} alkyl), thì NH(C_{1-3} alkyl), NH(C_{1-4} hydroxyalkyl), hoặc -O(C_{1-3} alkyl) này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9}

alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{4-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

87. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^4 được chọn từ -O(C_4 alkyl) hoặc -N(H)(C_4 alkyl); trong đó -O(C_4 alkyl) này tùy ý được thế bằng Z^{1a};

trong đó -N(H)(C_4 alkyl) này tùy ý được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(V), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

88. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

89. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^4 là C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng F và được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

90. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

91. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{4-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

92. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1.

93. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1.

94. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

95. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

R^4 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là pyridinyl thì pyridinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều Z^1.

96. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^4 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1.

97. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^4 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

trong đó nếu C_{6-10} aryl này là xyanophenyl thì xyanophenyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; và

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

98. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó R^4 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

99. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đoteri của nó, trong đó:

R^4 là heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; trong đó nếu heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh này là hydroxypyrolidinyl thì hydroxypyrolidinyl này được thế tiếp bằng một hoặc nhiều oxo, halo, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, -

$N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl này tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

100. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

101. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

102. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 84, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là C_{7-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

103. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập được chọn từ H, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $NH(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, hoặc $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$.

104. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập được chọn từ $-NO_2$, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, hoặc $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$.

105. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

106. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng F và được thế bằng một hoặc nhiều oxo, -Cl, -NO_2, -N_3, -CN, C_{3-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

107. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_3 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^1.

108. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là C_{4-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1.

109. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là xyclopropyl, oxetanyl, hoặc azetidinyl tùy ý được thế bằng Z^1.

110. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 102, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó ít nhất một trong số R^5, R^6 hoặc R^7 độc lập là xyclopropyl, oxetanyl, hoặc azetidinyl; trong đó xyclopropyl này được thế bằng một hoặc nhiều Z^1; trong đó oxetanyl hoặc azetidinyl tùy ý được thế bằng Z^1.

111. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 110, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó không nhiều hơn hai trong số R^3, R^4, R^5, R^6 hoặc R^7 là H.

112. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 111, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^3 là H hoặc F.

113. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 112, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^4 là H, F, -CN hoặc Cl.

114. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 113, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^5 là H hoặc F.

115. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 114, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^6 là H hoặc F.

116. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 115, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^7 là H hoặc F.

117. Hợp chất theo điểm 1-116, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó:

Z^1 được chọn từ H, halo, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$$R^{12}$ hoặc -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); và

trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a}.

118. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 117, cùng với chất mang dược dụng, và chất pha loãng tùy ý.

119. Hợp chất theo các điểm từ 1 đến 117, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1, trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là furanyl, pyranyl, pyraolyl, imidazolyl, pyrazolyl,

triazoyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiaphenyl, oxazoyl, thiazoyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này tùy ý được thế bằng vòng hai vòng có 5 đến 12 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 5 đến 12 cạnh, trong đó vòng hai vòng và dị vòng hai vòng có thể được ngưng tụ, tạo vòng xoắn hoặc liên kết cầu.

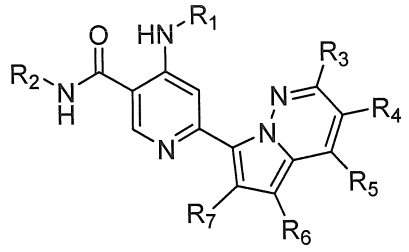
120. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, trong đó R^1 là vòng hai vòng có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

121. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là vòng hai vòng có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó các nhóm C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a}.

122. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroxyclyl hai vòng có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1.

123. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó, R^1 là heteroxyclyl hai vòng có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó các nhóm C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynl, xyclo alkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a}.

124. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ:

h) C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

i) C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

j) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

k) C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

l) heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

m) heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

n) $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, hoặc -H;

trong đó nếu R^1 hoặc R^2 là C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroxyclyl một vòng có 4 đến 7 cạnh, heteroxyclyl hai vòng có 6 đến 12 cạnh, thì hai nhóm Z^1 đều gắn vào cùng một nguyên tử trên R^1 hoặc R^2, hoặc hai nhóm Z^1 gắn với các nguyên tử liền kề trên R^1 hoặc R^2, gắn với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh;

mỗi R^3 và R^4 độc lập được chọn từ:

i) H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

j) C_{1-9} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

k) C_{2-9} alkynyl tùy ý được thế bằng Z^1;

l) C_{2-9} alkenyl tùy ý được thế bằng Z^1;

m) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1;

n) C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng Z^1;

o) heteroxyclyl có 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

p) C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng Z^1;

mỗi R^5, R^6 và R^7 độc lập được chọn từ:

d) H, halo, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, hoặc $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12}$;

e) C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng Z^1; hoặc

f) xyclopropyl, oxetanyl hoặc azetidinyl tùy ý được thế bằng Z^1;

Z^1 độc lập là oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1a};

mỗi Z^{1a} độc lập là oxo, halo, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng Z^{1b};

mỗi R^{12} độc lập là H, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, trong đó C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl có thể tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm Z^{1a};

mỗi Z^{1b} độc lập là oxo, hydroxy, halo, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh, -O(C_{1-9} alkyl), -O(C_{2-6} alkenyl), -O(C_{2-6} alkynyl), -O(C_{3-15} xycloalkyl), -O(C_{1-8} haloalkyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} alkyl), -NH(C_{2-6} alkenyl), -NH(C_{2-6} alkynyl), -NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NH(C_{1-8} haloalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -N(C_{2-6} alkenyl)$_2$, -N(C_{2-6} alkynyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -N(C_{1-8} haloalkyl)$_2$, -N(aryl)$_2$, -N(heteroaryl)$_2$, -N(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh)$_2$, -N(C_{1-9} alkyl)(C_{3-15} xycloalkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{2-6} alkenyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{2-6} alkynyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{3-15} xycloalkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(C_{1-8} haloalkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(aryl), -N(C_{1-9} alkyl)(heteroaryl), -N(C_{1-9} alkyl)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -C(O)(C_{1-9} alkyl), -C(O)(C_{2-6} alkenyl), -C(O)(C_{2-6} alkynyl), -C(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -C(O)(C_{1-8} haloalkyl), -C(O)(aryl), -C(O)(heteroaryl), -C(O)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -C(O)O(C_{1-9} alkyl), -C(O)O(C_{2-6} alkenyl), -C(O)O(C_{2-6} alkynyl), -C(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -C(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -C(O)O(aryl), -C(O)O(heteroaryl), -C(O)O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} alkyl), -C(O)NH(C_{2-6} alkenyl), -C(O)NH(C_{2-6} alkynyl), -C(O)NH(C_{3-15} xycloalkyl), -C(O)NH(C_{1-8} haloalkyl), -C(O)NH(aryl), -C(O)NH(heteroaryl), -C(O)NH(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -C(O)N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} alkenyl)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} alkynyl)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} haloalkyl)$_2$, -C(O)N(aryl)$_2$, -C(O)N(heteroaryl)$_2$, -C(O)N(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -NHC(O)O(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -

NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -NHC(O)NH(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)NH(C_{2-6} alkenyl), -NHC(O)NH(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)NH(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)NH(aryl), -NHC(O)NH(heteroaryl), -NHC(O)NH(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -SH, -S(C_{1-9} alkyl), -S(C_{2-6} alkenyl), -S(C_{2-6} alkynyl), -S(C_{3-15} xycloalkyl), -S(C_{1-8} haloalkyl), -S(aryl), -S(heteroaryl), -S(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -NHS(O)(C_{1-9} alkyl), -N(C_{1-9} alkyl)(S(O)(C_{1-9} alkyl), -S(O)N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -S(O)(C_{1-9} alkyl), -S(O)(NH)(C_{1-9} alkyl), -S(O)(C_{2-6} alkenyl), -S(O)(C_{2-6} alkynyl), -S(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -S(O)(C_{1-8} haloalkyl), -S(O)(aryl), -S(O)(heteroaryl), -S(O)(heteroxyclyl có 4 đến 20 cạnh), -S(O)$_2$(C_{1-9} alkyl), -S(O)$_2$(C_{2-6} alkenyl), -S(O)$_2$(C_{2-6} alkynyl), -S(O)$_2$(C_{3-15} xycloalkyl), -S(O)$_2$(C_{1-8} haloalkyl), -S(O)$_2$(aryl), -S(O)$_2$(heteroaryl), -S(O)$_2$(heteroxyclyl), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} alkyl), hoặc -S(O)$_2$N(C_{1-9} alkyl)$_2$;

trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl bất kỳ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, C_{1-9} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} alkyl), -NH(C_{3-15} xycloalkyl), -NH(C_{1-8} haloalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heteroxyclyl), -N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -N(C_{3-15} xycloalkyl)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heteroxyclyl), -NHC(O)O(C_{1-9} alkyl), -NHC(O)O(C_{2-6} alkynyl), -NHC(O)O(C_{3-15} xycloalkyl), -NHC(O)O(C_{1-8} haloalkyl), -NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heteroxyclyl), -NHC(O)NH(C_{1-9} alkyl), -S(O)(NH)(C_{1-9} alkyl), S(O)$_2$(C_{1-9} alkyl), -S(O)$_2$(C_{3-15} xycloalkyl), -S(O)$_2$(C_{1-8} haloalkyl), -S(O)$_2$(aryl), -S(O)$_2$(heteroaryl), -S(O)$_2$(heteroxyclyl), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} alkyl), -S(O)$_2$N(C_{1-9} alkyl)$_2$, -O(C_{3-15} xycloalkyl), -O(C_{1-8} haloalkyl), -O(aryl), -O(heteroaryl), -O(heteroxyclyl), hoặc -O(C_{1-9} alkyl); và

với điều kiện là nếu R^1 là C_3 alkyl, R^2 là C_5 alkyl được thế bằng F và hydroxyl, R^3, R^5, R^6, R^7 là H, và R^4 là CN, thì R^1 được thế bằng oxo, halo, -NO_2, -N_3, -CN, C_{2-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} xycloalkyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R_{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -

$OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ hoặc $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

trong đó bất kỳ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng Z^{1a};

hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, hoặc chất tương tự được đơteri của nó.