(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) **1-0038202**

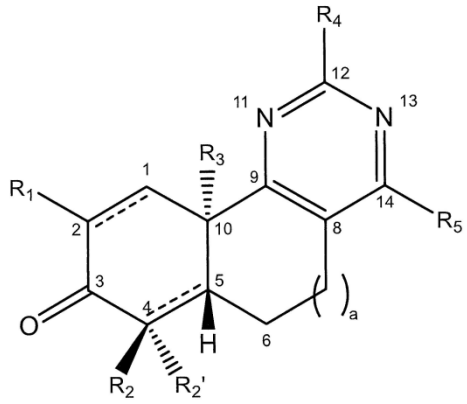
(51)[7] **C07D 401/04**; A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 37/00; C07D 413/04; C07D 401/12; C07D 403/04; A61K 31/517; C07D 221/04

(13) **B**

(21) 1-2019-03788
(22) 16/12/2017
(86) PCT/US2017/000094 16/12/2017
(87) WO2018/111315 21/06/2018
(30) 62/435,588 16/12/2016 US
(45) 25/01/2024 430
(43) 25/09/2019 378A
(73) REATA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, United States of America
(72) JIANG, Xin (CN); BENDER, Christopher, F. (US); VISNICK, Melean (US); HOTEMA, Martha, R. (US); SHELDON, Zachary, S. (US); LEE, Chitase (US); CAPRATHE, Bradley, William (US); BOLTON, Gary (US); KORNBERG, Brian (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ENON PYRIMIDIN BA VÒNG VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



(I)

cũng như các chất tương tự của nó, trong đó các biến được xác định trong tài liệu này. Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm dược chứa các hợp chất trên. Theo một số khía cạnh, các hợp chất và các chế phẩm được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng để ức chế RORγ và/hoặc làm giảm sự biểu hiện của IL-17. Các hợp chất và chế phẩm này hữu ích để điều trị hoặc ngăn chặn các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến viêm hoặc các rối loạn tự miễn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến các lĩnh vực sinh học và y học. Cụ thể hơn, sáng chế liên quan đến các hợp chất và các chế phẩm để điều trị và ngăn chặn các bệnh như bệnh liên quan đến thụ thể mồ côi γ liên quan đến RAR (RORγ) và sự sản sinh quá mức IL-17.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh gây viêm, cụ thể là các bệnh tự miễn, như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh vẩy nến, và đa xơ cứng, thường có các tác dụng phụ nghiêm trọng và lâu dài đối với sự khỏe mạnh về thể chất và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Ở nhiều bệnh nhân, các bệnh này gây ra sự suy nhược đáng kể, và trong một số trường hợp (*ví dụ*, bệnh lupus và đa xơ cứng), chúng có thể đe dọa tính mạng. Những tiến bộ gần đây về các lựa chọn biện pháp trị liệu, như sự phát triển của các kháng thể trị liệu chống lại yếu tố hoại tử khối u (TNF), đã cải thiện nhiều kết quả và chất lượng cuộc sống cho nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên, số lượng đáng kể các bệnh nhân không đạt được sự giảm bớt đầy đủ các triệu chứng từ các liệu pháp này hoặc không thể dung nạp các biện pháp đó. Thậm chí ở các bệnh nhân mà không đáp ứng, các tác dụng phụ có thể là đáng kể và có thể đe dọa tính mạng do sự ức chế miễn dịch hoặc các biến chứng khác.

Nghiên cứu gần đây về tình trạng viêm mãn tính và sự tự miễn dịch đã cho thấy một vai trò quan trọng của một quần thể phụ các tế bào lympho T được gọi là các tế bào Th17. Những tế bào này sản xuất xytokin interleukin gây viêm 17 (IL-17). Mức độ quá mức của IL-17 đã được báo cáo trong nhiều loại bệnh tự miễn khác nhau bao gồm đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, các bệnh đường ruột gây viêm, bệnh bạch biến, hội chứng Sjögren, và viêm cột sống dính khớp (Miossec và Kolls, 2012; Yang *và đồng tác giả*, 2014; Gaffen *và đồng tác giả*, 2014). Bằng chứng cho thấy rằng IL-17 cũng đóng một vai trò quan trọng trong bệnh lý về viêm mạch, xơ vữa động mạch, và những bệnh phổi gây viêm, như xơ nang và bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD). IL-17 cũng liên quan đến sinh lý bệnh học của các bệnh động kinh và thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và bệnh xơ cứng teo cơ một bên (Amyotrophic Lateral

Sclerosis - ALS). Mức tế bào IL-17 hoặc Th17 cao đã được báo cáo ở các bệnh nhân mắc các tình trạng rối loạn tâm thần và tâm thần kinh bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lưỡng cực, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn trầm cảm chính, và chứng tự kỷ. Sự tăng cao về mức IL-17 kéo theo các tình trạng khác liên quan đến rối loạn điều hòa sự truyền tín hiệu viêm, bao gồm bệnh béo phì, kháng insulin, và gan nhiễm mỡ.

Mặc dù các tế bào Th17 không phải là nguồn duy nhất của IL-17, đã có báo cáo rằng những tế bào này là một nguồn chính của xytokin này trong các mô đang chịu tổn thương do bệnh tự miễn, như viêm xương khớp. Và các mức IL-17 cao đã được báo cáo là thúc đẩy sự thoái hóa mô, *ví dụ*, bằng cách kích thích sự sản sinh các enzym metalloproteinaza cơ chất (nguồn gây tổn thương cho mô liên kết và sụn) và làm gia tăng mức biểu hiện của chất hoạt hóa thụ thể của phối tử NF-κB (RANKL), mà kích thích hoạt tính hủy xương và thúc đẩy sự tổn thương xương.

Hoạt tính không phù hợp của các tế bào Th17, bao gồm cả việc sản sinh quá mức IL-17, cũng kéo theo các bệnh lý liên quan đến một số bệnh nhiễm virus và nhiễm ký sinh trùng nhất định. Ví dụ, IL-17 kéo theo sự phát triển của tình trạng viêm dây thần kinh nặng liên quan đến nhiễm *Toxoplasma gondii* và tăng mức độ nghiêm trọng của các tổn thương liên quan đến nhiễm *Leishmania*. Trong các trường hợp này và các trường hợp khác, IL-17 có vẻ như đóng vai trò trong việc duy trì sự lây nhiễm, thúc đẩy đáp ứng gây viêm quá mức, và ức chế sự thanh thải tác nhân lây nhiễm (Waite và Skokos, 2011). Do đó, các liệu pháp ngăn chặn hoặc ức chế sự sản sinh quá mức IL-17, hoặc mặt khác làm giảm mức độ tuần hoàn của IL-17, điều này sẽ có tiềm năng đáng kể trong một loạt các bệnh hoặc các rối loạn, bao gồm các bệnh hoặc các rối loạn có các thành phần liên quan đến viêm và tự miễn.

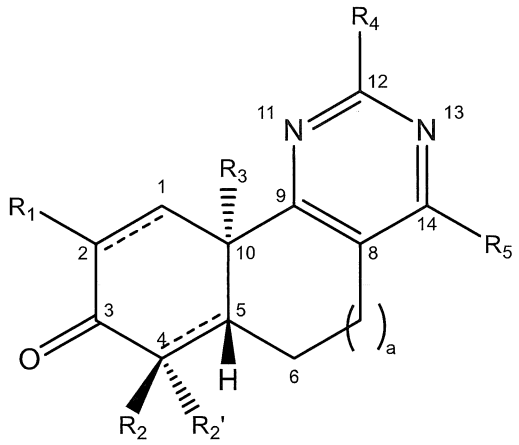
Cả sự biệt hóa các tế bào Th17 và sự sản sinh IL-17 của chúng được điều hòa đến một mức độ đáng kể bởi thụ thể mồ côi liên quan đến RAR RORγt, một thành viên của họ thụ thể hormon hạt nhân. Sự biểu hiện của RORγt là phổ biến cho tất cả các loại các tế bào Th17 và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình biệt hóa cũng như hoạt tính của chúng. RORγ cũng điều hòa sự sản sinh IL-17 trong các loại tế bào khác, bao gồm các tế bào T gama delta, các tế bào bạch huyết bẩm sinh, và các tế bào cảm ứng mô bạch huyết (Bronner *và đồng tác giả*, 2016). Sự ức chế hoạt tính của RORγt đã được chứng minh là

dẫn đến làm giảm mức biểu hiện của IL-17. Như vậy, việc xác định và tổng hợp các chất ức chế RORγt phân tử nhỏ là rất đáng được quan tâm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất, bao gồm các dẫn xuất enon pyrimidinyl ba vòng có các đặc tính kháng viêm và/hoặc chống oxy hóa, các chế phẩm dược chứa chúng và các phương pháp sản xuất các chế phẩm này. Các hợp chất và chế phẩm này hữu ích để ngăn chặn và điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến và/hoặc IL-17 việc sản sinh quá mức IL-17.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



(I)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

a là 0, 1, hoặc 2;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được

thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc −alkandiyl$_{(C\leq8)}$−xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của các nhóm này; với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C\leq18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

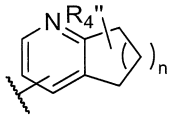
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$alkoxy$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$alkylamino$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$-OY_1-A_1$;

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

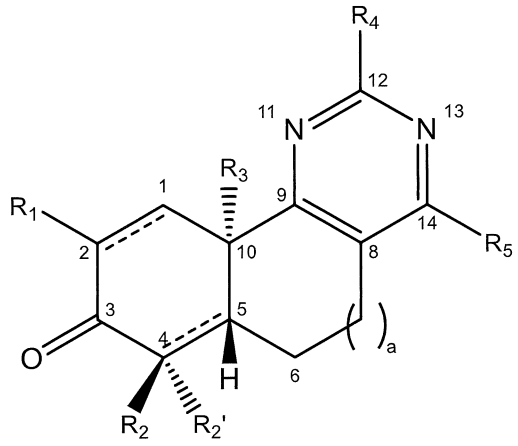
R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



(I)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

a là 0, 1, hoặc 2;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq 8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của các nhóm này; với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C\leq 18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, aryl$_{(C\leq 18)}$, aryl được thế$_{(C\leq 18)}$, aralkyl$_{(C\leq 18)}$, aralkyl được

thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

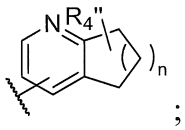
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4''';$$

trong đó:

X_2 là heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $alkoxy_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$, $dialkylamino_{(C\leq12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười một nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được $thế_{(C\leq8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được $thế_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là $arendiyl_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được $thế_{(C\leq8)}$;

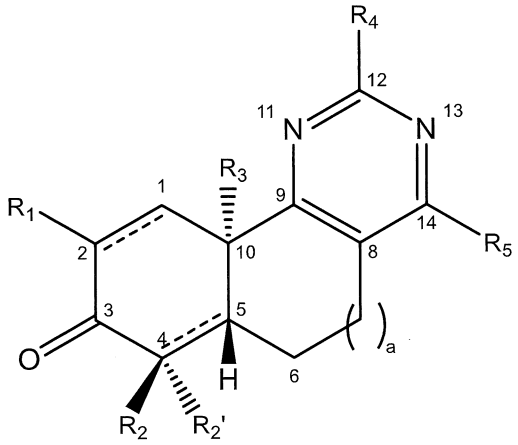
R_c là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$; và

A_2 là $aralkyl_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được $thế_{(C\leq12)}$; hoặc

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(I)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

a là 0, 1, hoặc 2;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của các nhóm này; với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C2\text{-}18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

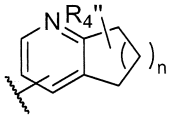
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $alkylamino_{(C\leq8)}$, $dialkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$;

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq12)}$, arendiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được $thế_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $alkoxy_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, $axyloxy_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$, $dialkylamino_{(C\leq12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1$$;

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được $thế_{(C\leq8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được $thế_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$$;

trong đó:

Y_2 là $arendiyl_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được $thế_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

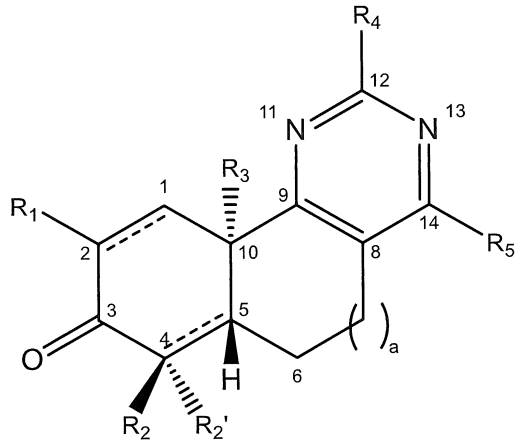
R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, các hợp chất này còn được xác định là:



(I)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

a là 0, 1, hoặc 2;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được

thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc −alkandiyl$_{(C\leq8)}$−xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của các nhóm này; với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

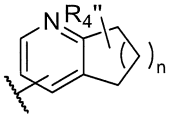
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$alkoxy$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$alkylamino$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$-OY_1-A_1$;

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

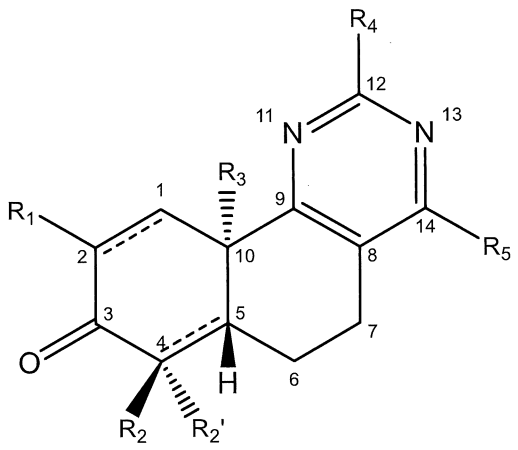
R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(II)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq 8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của bốn nhóm cuối; với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C2\text{-}18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, aryl$_{(C\leq 18)}$, aryl được thế$_{(C\leq 18)}$, aralkyl$_{(C\leq 18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl được

thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

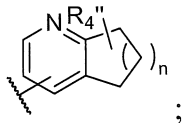
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4''';$$

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-

amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

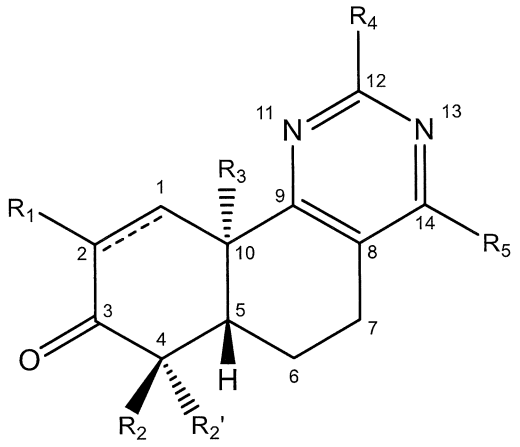
R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(III)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' là hydro, alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của bốn nhóm cuối;

R_3 là alkyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C2\text{-}18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$-X_1-(CH_2)_m-R_4'$;

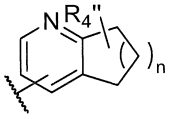
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $alkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $alkylamino_{(C\leq8)}$, $dialkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $alkoxy_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, $axyloxy_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$, $dialkylamino_{(C\leq12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được $thế_{(C\leq8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được $thế_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là $arendiyl_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được $thế_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$; và

A_2 là $aralkyl_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được $thế_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

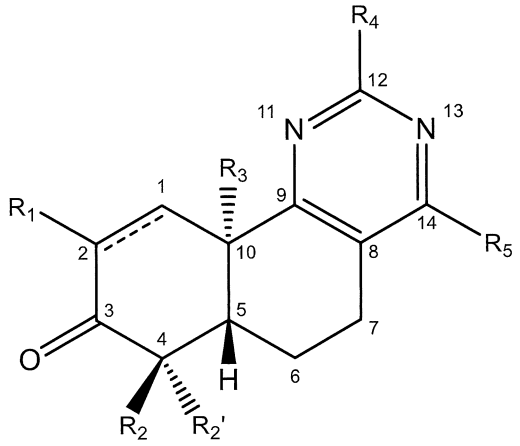
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$; và

R_d là $axyl_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được $thế_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, các hợp chất này còn được xác định là:



(III)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' là hydro, alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của bốn nhóm cuối;

R_3 là alkyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

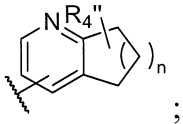
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq 8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $aryl_{(C\leq 8)}$, $heteroaryl_{(C\leq 8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $axyl_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, $alkoxy_{(C\leq 8)}$, $axyloxy_{(C\leq 8)}$, $alkylamino_{(C\leq 8)}$, $dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$;

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq 12)}$, arendiyl được $thế_{(C\leq 12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq 12)}$, heteroxycloalkandiyl được $thế_{(C\leq 12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq 12)}$, hoặc heteroarendiyl được $thế_{(C\leq 12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq 8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $aryl_{(C\leq 8)}$, $heteroaryl_{(C\leq 8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $axyl_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, $alkoxy_{(C\leq 8)}$, $axyloxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq 12)}$, $alkoxy_{(C\leq 12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq 12)}$, $aryl_{(C\leq 12)}$, $aralkyl_{(C\leq 12)}$, $heteroaryl_{(C\leq 12)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq 12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 12)}$, $axyl_{(C\leq 12)}$, $axyloxy_{(C\leq 12)}$, $alkylamino_{(C\leq 12)}$, $dialkylamino_{(C\leq 12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1$$;

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq 8)}$ hoặc alkandiyl được $thế_{(C\leq 8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$ hoặc xycloalkyl được $thế_{(C\leq 8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$$;

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

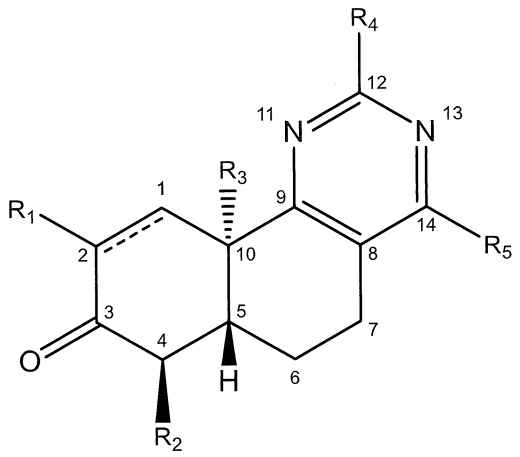
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(IV)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_3 là $alkyl_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, $alkyl_{(C2-18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $alkylamino_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, $dialkylamino_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, $alkylthio_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, $amido_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

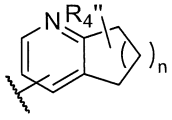
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $alkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $alkylamino_{(C\leq8)}$, $dialkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkyl-amino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4''';$$

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

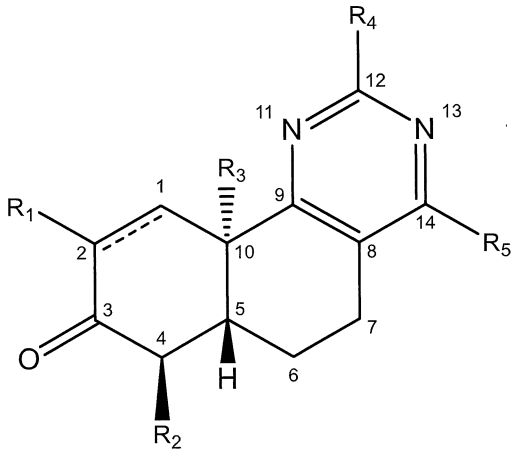
A_3 là −O− hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, các hợp chất này còn được xác định là:



(IV)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq 8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_3 là alkyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là hydro, amino, xycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, aryl$_{(C\leq 18)}$, aryl được thế$_{(C\leq 18)}$, aralkyl$_{(C\leq 18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, alkylamino$_{(C\leq 18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq 18)}$, dialkylamino$_{(C\leq 18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq 18)}$, alkylthio$_{(C\leq 18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq 18)}$, amido$_{(C\leq 18)}$, amido được thế$_{(C\leq 18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

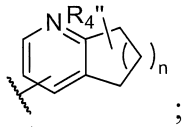
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, –CN, –SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkoxy$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkylamino$_{(C\leq8)}$, –C(O)–dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkoxy$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkylamino$_{(C\leq8)}$, –C(O)–dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$,

dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

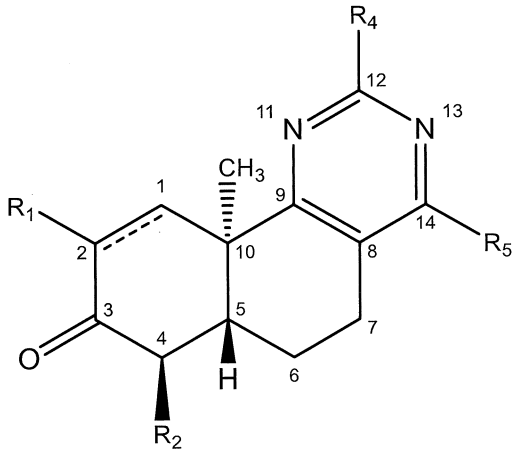
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(V)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc −alkandiyl$_{(C\leq8)}$−xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C2\text{-}18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

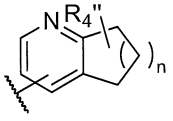
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-

amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1$$;

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$$;

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d$$;

trong đó:

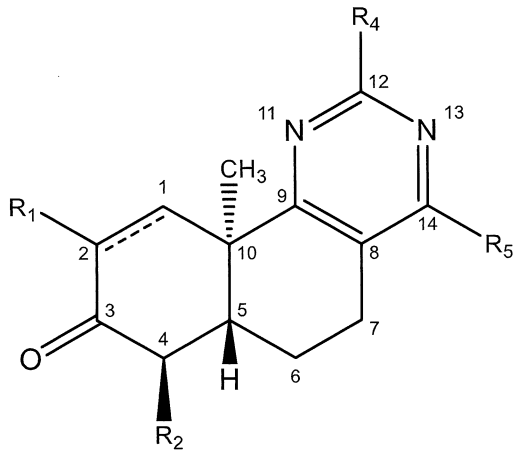
A_3 là −O− hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, các hợp chất này còn được xác định là:



(V)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq 8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_4 là hydro, amino, xycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, aryl$_{(C\leq 18)}$, aryl được thế$_{(C\leq 18)}$, aralkyl$_{(C\leq 18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, alkylamino$_{(C\leq 18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq 18)}$, dialkylamino$_{(C\leq 18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq 18)}$, alkylthio$_{(C\leq 18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq 18)}$, amido$_{(C\leq 18)}$, amido được thế$_{(C\leq 18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

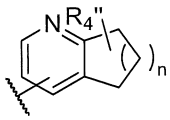
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $alkylamino_{(C\leq8)}$, $dialkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkyl-amino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq12)}$, arendiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được $thế_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkyl-amino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $alkoxy_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, $axyloxy_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$,

dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

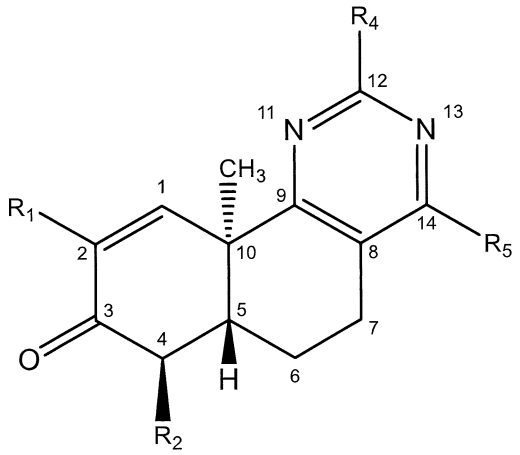
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(VI)

trong đó:

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc −alkandiyl$_{(C\leq8)}$−xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C2\text{-}18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

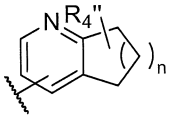
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-

amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$alkoxy$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$alkylamino$_{(C\leq8)}$, $-C(O)-$dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1$$;

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$$;

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d$$;

trong đó:

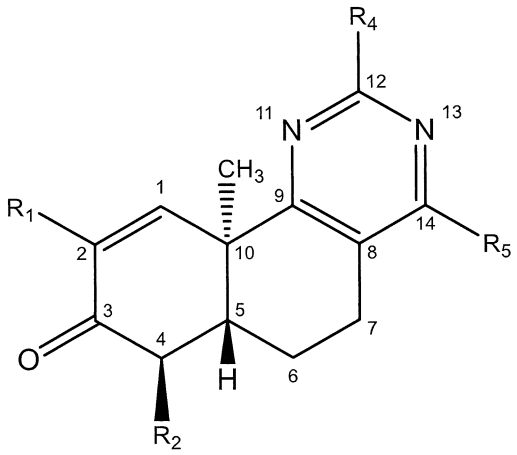
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, các hợp chất này còn được xác định là:



(VI)

trong đó:

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_4 là hydro, amino, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

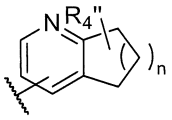
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $alkylamino_{(C\leq8)}$, $dialkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$;

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq12)}$, $arendiyl\ được\ thế_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl\ được\ thế_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc $heteroarendiyl\ được\ thế_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $alkoxy_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, $axyloxy_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$, $dialkylamino_{(C\leq12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

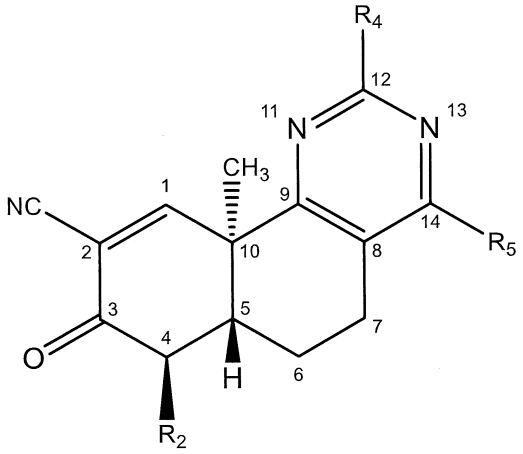
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(VII)

trong đó:

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_4 là hydro, amino, alkyl$_{(C2\text{-}18)}$, alkyl được thế$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$,

heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, alkylamino$_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, dialkylamino$_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, alkylthio$_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

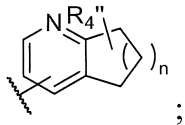
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4''';$$

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$,

−C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkylamino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, alkoxy$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$, axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

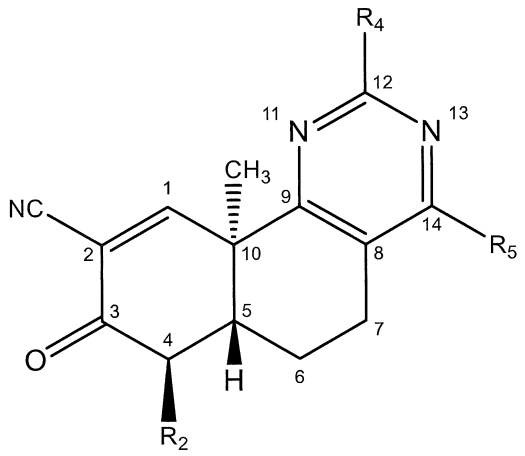
A_3 là −O− hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, các hợp chất này còn được xác định là:



(VII)

trong đó:

R_2 là hydro hoặc $alkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $alkenyl_{(C\leq12)}$, $alkynyl_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-alkandiyl_{(C\leq8)}-xycloalkyl_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_4 là hydro, amino, $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, aralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, heteroaralkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, $alkylamino_{(C\leq18)}$, alkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, $dialkylamino_{(C\leq18)}$, dialkylamino được thế$_{(C\leq18)}$, $alkylthio_{(C\leq18)}$, alkylthio được thế$_{(C\leq18)}$, $amido_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

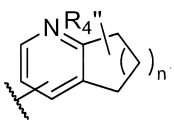
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $alkylamino_{(C\leq8)}$, $dialkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq12)}$, arendiyl $được\ thế_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl $được\ thế_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl $được\ thế_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $alkoxy_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, $axyloxy_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$, $dialkylamino_{(C\leq12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười bốn nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl $được\ thế_{(C\leq8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl $được\ thế_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là $arendiyl_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl $được\ thế_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

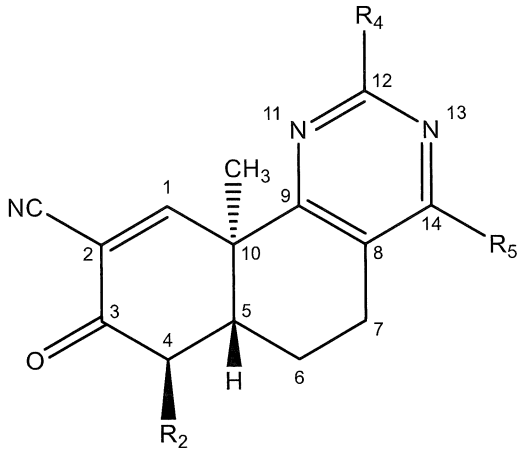
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(VII)

trong đó:

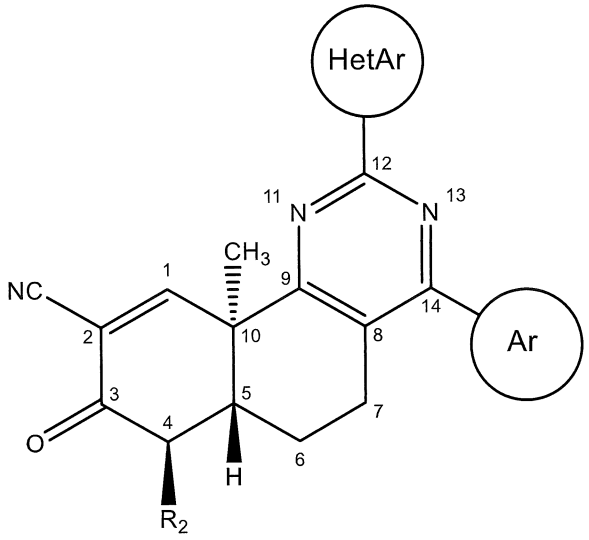
R_2 là hydro, alkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq12)}$;

R_4 là heteroaryl$_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$; và

R_5 là aryl$_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(VIII)

trong đó:

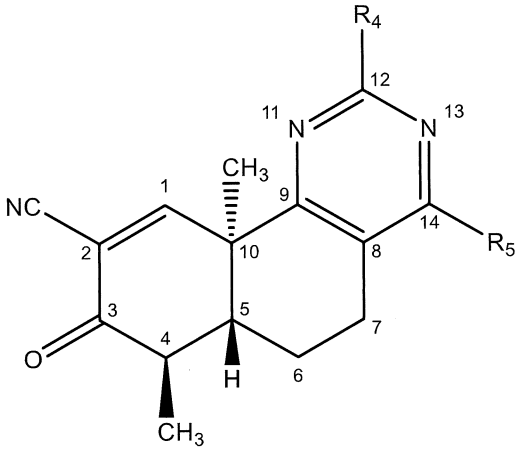
R_2 là $alkyl_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được $thế_{(C\leq12)}$;

HetAr là $heteroaryl_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được $thế_{(C\leq18)}$; và

Ar là $aryl_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được $thế_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:



(IX)

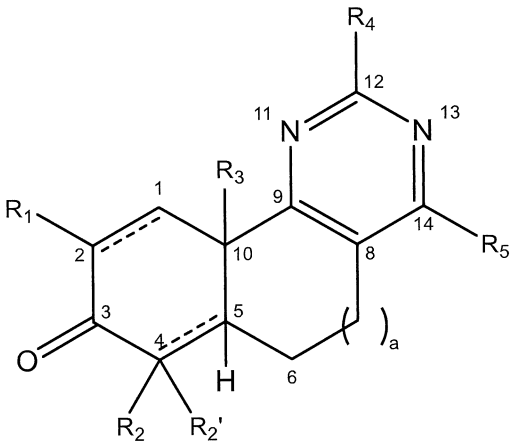
trong đó:

R_4 là $heteroaryl_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được $thế_{(C\leq18)}$; và

R_5 là $aryl_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được $thế_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



(X)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

a là 0, 1, hoặc 2;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro, alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của bốn nhóm cuối, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq 8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của bốn nhóm cuối, với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là xycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl$_{(C\leq 18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq 18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq 18)}$, hoặc

$$-X_1-(CH_2)_m-R_4';$$

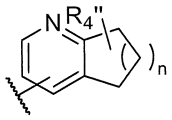
trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, alkyl$_{(C\leq 6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq 6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $xycloalkyl_{(C\leq 18)}$, $aryl_{(C\leq 18)}$, $aralkyl_{(C\leq 18)}$, $heteroaryl_{(C\leq 18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq 18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq 8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $aryl_{(C\leq 8)}$, $heteroaryl_{(C\leq 8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $axyl_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, $alkoxy_{(C\leq 8)}$, $axyloxy_{(C\leq 8)}$, $alkylamino_{(C\leq 8)}$, $dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$$-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$$;

trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq 12)}$, $arendiyl\ được\ thế_{(C\leq 12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq 12)}$, $heteroxycloalkandiyl\ được\ thế_{(C\leq 12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq 12)}$, hoặc $heteroarendiyl\ được\ thế_{(C\leq 12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq 8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $aryl_{(C\leq 8)}$, $heteroaryl_{(C\leq 8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $axyl_{(C\leq 8)}$, $alkoxy_{(C\leq 8)}$, $axyloxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là $xycloalkoxy_{(C\leq 12)}$, $aryl_{(C\leq 12)}$, $heteroaryl_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số ba nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1$$;

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq 8)}$ hoặc $alkandiyl\ được\ thế_{(C\leq 8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$ hoặc $xycloalkyl\ được\ thế_{(C\leq 8)}$; hoặc

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, liên kết giữa nguyên tử cacbon 1 và nguyên tử cacbon 2 là liên kết đôi được epoxy hóa. Theo các phương án khác, liên kết giữa nguyên tử cacbon 1 và nguyên tử cacbon 2 là liên kết đôi. Theo một số phương án, liên kết giữa nguyên tử cacbon 4 và nguyên tử cacbon 5 là liên kết đơn. Theo các phương án khác, liên kết giữa nguyên tử cacbon 4 và nguyên tử cacbon 5 là liên kết đôi. Theo một số phương án, a là 1. Theo một số phương án, R_1 là xyano.

Theo một số phương án, R_2 là $alkyl_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_2 là $alkyl_{(C\leq12)}$ như metyl, etyl, hoặc propyl. Theo một số phương án, R_2 là metyl. Theo một số phương án, R_2 là alkyl được $thế_{(C\leq12)}$ như 3-hydroxypropyl. Theo các phương án khác, R_2 là $alkenyl_{(C\leq12)}$ hoặc alkenyl được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_2 là $alkenyl_{(C\leq12)}$ như 2-propenyl. Theo một số phương án, R_2' là hydro. Theo các phương án khác, R_2' là $alkyl_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_2' là $alkyl_{(C\leq12)}$ như metyl.

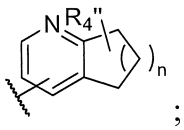
Theo một số phương án, R_3 là $alkyl_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_3 là $alkyl_{(C\leq12)}$ như metyl, propyl, hoặc isopentyl. Theo một số phương án, R_3 là metyl. Theo các phương án khác, R_3 là $aryl_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_3 là $aryl_{(C\leq12)}$ như phenyl.

Theo một số phương án, R_4 là $alkyl_{(C2\text{-}18)}$ hoặc alkyl được $thế_{(C2\text{-}18)}$. Theo các phương án khác, R_4 là $heteroaryl_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được $thế_{(C\leq18)}$. Theo một số phương án, R_4 là nhóm $heteroaryl_{(C\leq12)}$ hoặc heteroaryl được $thế_{(C\leq12)}$ trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử khác loại trên nhân thơm là nguyên tử nitơ. Theo một số phương án, R_4 là $heteroaryl_{(C\leq18)}$ như 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 4-(2-xyclopropyl)-pyridinyl, 5-(2-xyclopropyl)-pyridinyl, 4-(2-morpholino)-pyridinyl, 4-(2-phenyl)-pyridinyl, 3-(5-metyl)-pyridinyl, 3-(6-metyl)-pyridinyl, 4-(2-metyl)-pyridinyl, 4-(3-metyl)-pyridinyl, 3-pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, 3-(*N*-metyl)-pyrolo[2,3-*b*]pyridinyl, 5-isoquinlinyl, 2-isoquinlinyl, 1-isoquinolinyl, 4-(2-phenyl)-pyridinyl, 5-(2-phenyl)-pyridinyl, 4-(3,5-dimetyl)-isoxazolyl, 3-(4-metyl)-pyridinyl, 4-(6-metyl)-pyrimidinyl, 6-(4-metyl)-pyrimidinyl, 4-pyridazinyl, 2-quinazolinyl, 4-quinazolinyl, 2-quinolinyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 5-quinolinyl, 6-quinolinyl, 8-quinolinyl, 4-isoquinolinyl, 3-(8-metyl)-

quinolinyl, 3-(1-metyl)-quinolinyl, 4-(2-metyl)-quinolinyl, 4-(2-isopropyl)-quinolinyl, 4-(6-metyl)-quinolinyl, 4-(7-metyl)-quinolinyl, 4-(8-metyl)-quinolinyl, 2-(*N*-metyl)-indolyl, 5-(2,4-dimetyl)-thiazolyl, hoặc 5-(3-metyl)-oxadizolyl. Theo các phương án khác, R_4 là heteroaryl được thế$_{(C\leq 18)}$ như 4-(2-triflometyl)-pyridinyl, 4-(3-flo)-pyridinyl, 4-(2-metoxy)-pyridinyl, 4-(2-hydroxymetyl)-pyridinyl, 4-(2-axetylamino)-pyridinyl, 4-(2-flometyl)-pyridinyl, 4-(2-axetamidyletyl)-pyridinyl, 4-(2-flometyl)-quinolinyl, 4-(2-axetoxymetyl)-quinolinyl, 4-(2-formyl)-quinolinyl, 4-(6-flo)-quinolinyl, 4-(7-flo)-quinolinyl, 4-(8-flo)-quinolinyl, 4-(6,8-diflo)-quinolinyl, 4-(6-flo-2-metyl)-quinolinyl, hoặc 4-(8-flo-2-metyl)-quinolinyl.

Theo các phương án khác, R_4 là aryl$_{(C\leq 12)}$ hoặc aryl được thế$_{(C\leq 12)}$. Theo một số phương án, R_4 là aryl$_{(C\leq 12)}$ như phenyl. Theo các phương án khác, R_4 là aryl được thế$_{(C\leq 12)}$ như 2-flophenyl hoặc 4-triflometylphenyl. Theo các phương án khác, R_4 là xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq 12)}$. Theo một số phương án, R_4 là xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ như xyclohexyl.

Theo các phương án khác, R_4 là:



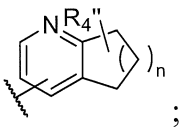
;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-SH$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq 8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 8)}$, aryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq 8)}$, axyl$_{(C\leq 8)}$, amido$_{(C\leq 8)}$, alkoxy$_{(C\leq 8)}$, axyloxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$alkoxy$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$alkylamino$_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-$dialkyl-amino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq 8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq 8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này.

Theo các phương án khác, R_4 là:



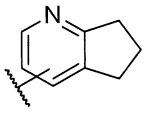
;

trong đó:

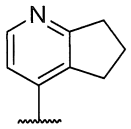
n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc $alkyl_{(C\leq 8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $aryl_{(C\leq 8)}$, $heteroaryl_{(C\leq 8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 8)}$, $axyl_{(C\leq 8)}$, $amido_{(C\leq 8)}$, $alkoxy_{(C\leq 8)}$, $axyloxy_{(C\leq 8)}$, $alkylamino_{(C\leq 8)}$, $dialkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq 8)}$, $-C(O)-dialkyl\text{-}amino_{(C\leq 8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq 8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này.

Theo một số phương án, R_4 là:



Theo một số phương án, R_4 là:



Theo các phương án khác, R_4 là $heteroxycloalkyl_{(C\leq 18)}$ hoặc heteroxycloalkyl được $thế_{(C\leq 18)}$. Theo một số phương án, R_4 là $heteroxycloalkyl_{(C\leq 12)}$ như morpholinyl, 4-piperidinyl, 3-(5-metyl-)1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, hoặc 4-*N*-metylpiperazinyl. Theo các phương án khác, R_4 là heteroxycloalkyl được $thế_{(C\leq 12)}$ như *N*-*t*-butyloxycarbonyl-4-piperidinyl, *N*-axetyl-4-piperidinyl, *N*-*t*-butyloxycarbonyl-5-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, *N*-axetyl-5-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, hoặc 4-*N*-axetylpiperazinyl. Theo các phương án khác, R_4 là hydro.

Theo các phương án khác, R_4 là $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq 6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq 6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $alkyl_{(C\leq 12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq 18)}$, $aryl_{(C\leq 18)}$, $aralkyl_{(C\leq 18)}$, $heteroaryl_{(C\leq 18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq 18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq 18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, với điều kiện là khi X_1 là O, thì R_4' không phải là metyl.

Theo các phương án khác, R_4 là $-X_1-(CH_2)_m-R_4'$; trong đó:

X_1 là NR_b, O, hoặc S; trong đó:

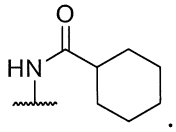
R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$;

m là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4' là $alkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này.

Theo một số phương án, X_1 là NR_b, trong đó: R_b là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được $thế_{(C\leq6)}$. Theo một số phương án, R_b là hydro. Theo một số phương án, m là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, m là 0. Theo một số phương án, R_4' là $xycloalkyl_{(C\leq18)}$, $aryl_{(C\leq18)}$, $aralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroaryl_{(C\leq18)}$, $heteroaralkyl_{(C\leq18)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq18)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này. Theo một số phương án, R_4' là $heteroaryl_{(C\leq12)}$ hoặc heteroaryl được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_4' là $heteroaryl_{(C\leq12)}$ như 4-pyridinyl.

Theo các phương án khác, R_4 là amino. Theo các phương án khác, R_4 là $amido_{(C\leq12)}$ hoặc amido được $thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_4 là $amido_{(C\leq12)}$ như:



Theo phương án khác, R_4 là $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$; trong đó:

X_2 là $arendiyl_{(C\leq12)}$, arendiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được $thế_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này.

Theo các phương án khác, $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$; trong đó:

X_2 là $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được $thế_{(C\leq12)}$, $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được $thế_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này.

Theo một số phương án, X_2 là $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$ hoặc heteroarendiyl $được\ thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, X_2 là $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$ như pyridin-2,4-diyl hoặc pyridin-2,5-diyl. Theo các phương án khác, X_2 là $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$ hoặc heteroxycloalkandiyl $được\ thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, X_2 là $heteroxycloalkandiyl_{(C\leq12)}$ như piperidin-1,4-diyl, piperazin-1,4-diyl, hoặc 1,2,3,6-tetrahydropiperidin-1,5-diyl. Theo một số phương án, p là 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, p là 0. Theo các phương án khác, p là 1. Theo các phương án khác, p là 2.

Theo một số phương án, R_4''' là $axyl_{(C\leq8)}$ hoặc axyl $được\ thế_{(C\leq8)}$. Theo một số phương án, R_4''' là $axyl_{(C\leq8)}$ như axetyl. Theo các phương án khác, R_4''' là $amido_{(C\leq8)}$ hoặc amido $được\ thế_{(C\leq8)}$. Theo một số phương án, R_4''' là $amido_{(C\leq8)}$ như axetamidyl. Theo các phương án khác, R_4''' là axyl $được\ thế_{(C\leq8)}$ như carboxy. Theo các phương án khác, R_4''' là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl $được\ thế_{(C\leq8)}$. Theo một số phương án, R_4''' là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ như xyclopropyl. Theo các phương án khác, R_4''' là $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$ hoặc alkylsulfonyl $được\ thế_{(C\leq8)}$. Theo một số phương án, R_4''' là $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$ như $-S(O)_2CH_3$ hoặc $-S(O)_2CH_2CH_3$. Theo các phương án khác, R_4''' là $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$ như $-C(O)OEt$. Theo các phương án khác, R_4''' là $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$ như $-C(O)NMe_2$.

Theo một số phương án, R_5 là $aryl_{(C\leq12)}$ hoặc aryl $được\ thế_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_5 là $aryl_{(C\leq12)}$ như phenyl, 4-metylphenyl, 3-isopropylphenyl, 4-isopropylphenyl, 1,3-biphenyl, hoặc 1,4-biphenyl. Theo các phương án khác, R_5 còn bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử flo. Theo một số phương án, R_5 là aryl $được\ thế_{(C\leq12)}$ như 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2,4-diflophenyl, 4-hydroxymetylphenyl, 3-triflometylphenyl, 4-triflometylphenyl, 4-metoxyphenyl, 4-clophenyl, hoặc 3,4-diclophenyl. Theo các phương án khác, R_5 là $xycloalkyl_{(C\leq12)}$ hoặc xycloalkyl $được\ thế_{(C\leq12)}$ như xyclopropyl. Theo các phương án khác, R_5 là $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$ hoặc xycloalkoxy $được\ thế_{(C\leq12)}$ như xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, hoặc xyclohexyloxy.

Theo các phương án khác, R_5 là alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của mỗi nhóm trong số các nhóm này. Theo một số phương án, R_5 là dialkylamino$_{(C\leq12)}$ hoặc dialkylamino được thế$_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_5 là dialkylamino$_{(C\leq8)}$ hoặc dialkylamino được thế$_{(C\leq8)}$ như dimetylamino. Theo các phương án khác, R_5 là alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$ hoặc alkylsulfonylamino được thế$_{(C\leq12)}$ như metylsulfonylamino. Theo các phương án khác, R_5 là $-OY_1-A_1$;

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$.

Theo một số phương án, Y_1 là metylen. Theo một số phương án, A_1 là xyclobutyl. Theo một số phương án, R_5 là:

Theo các phương án khác, R_5 là $-Y_2-C(O)NR_c-A_2$; trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

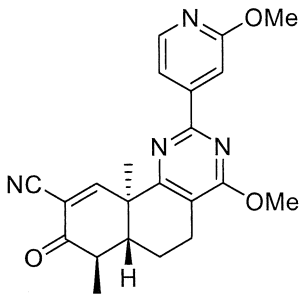
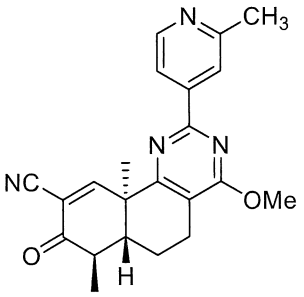
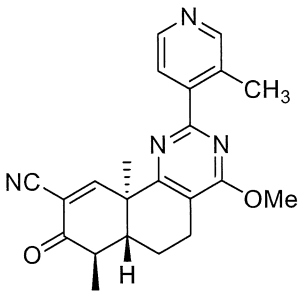
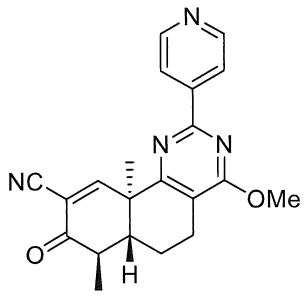
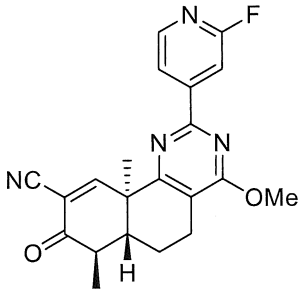
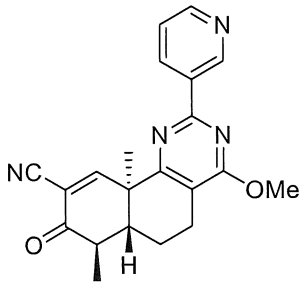
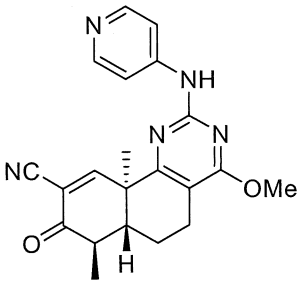
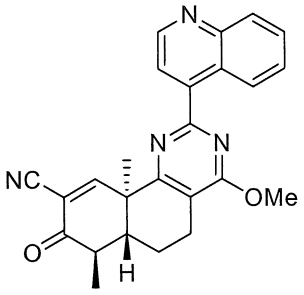
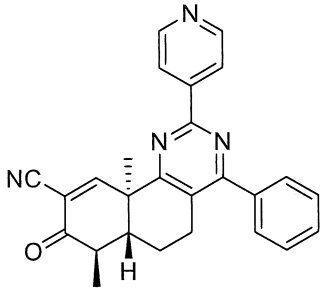
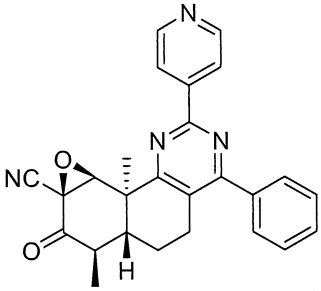
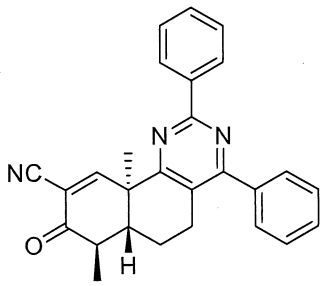
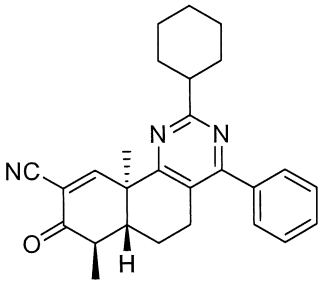
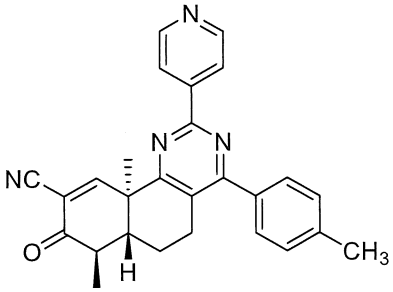
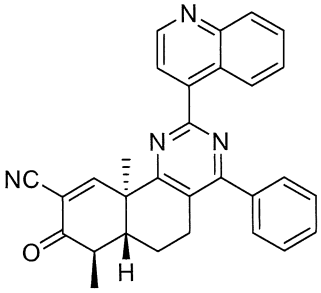
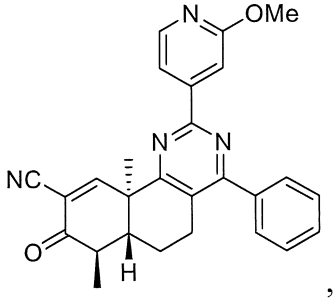
R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

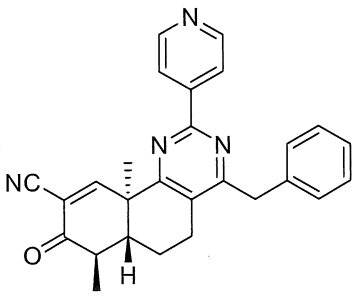
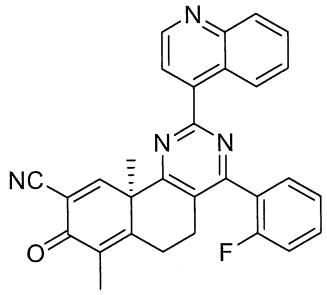
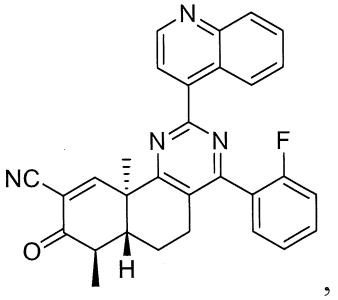
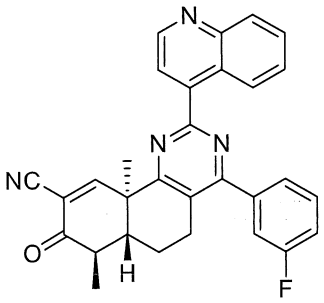
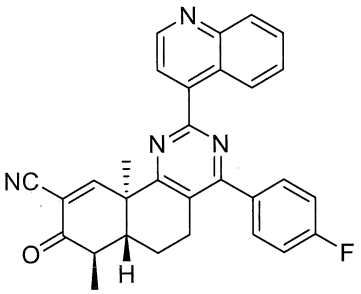
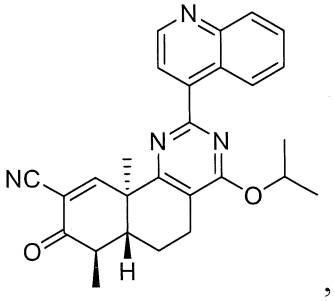
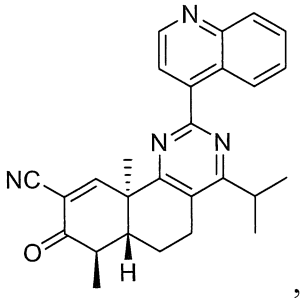
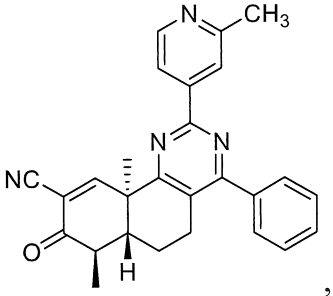
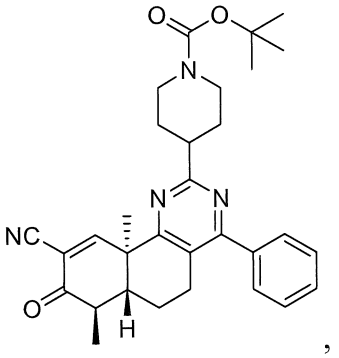
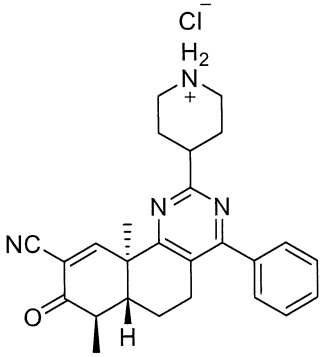
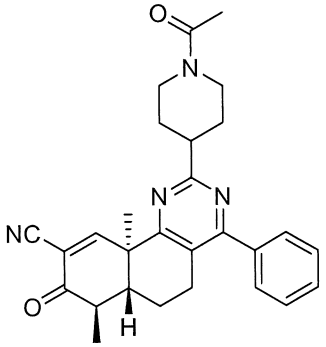
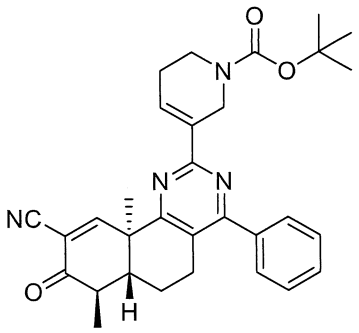
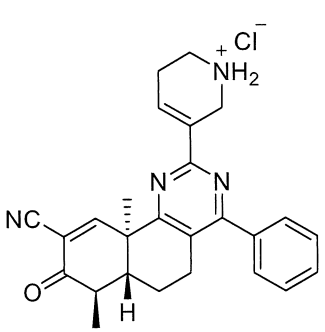
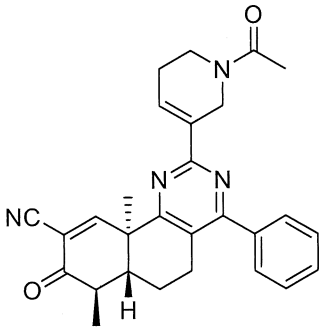
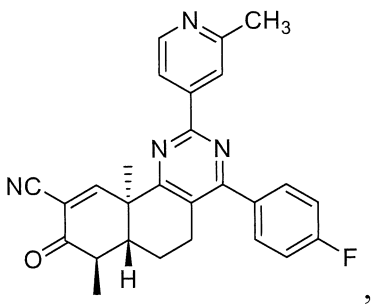
A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$.

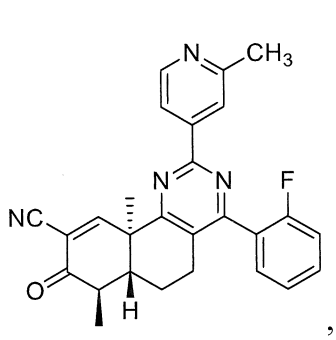
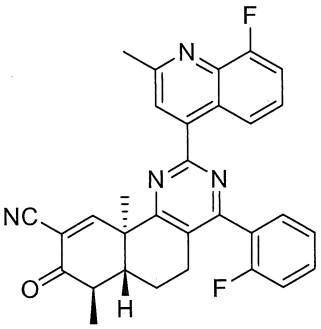
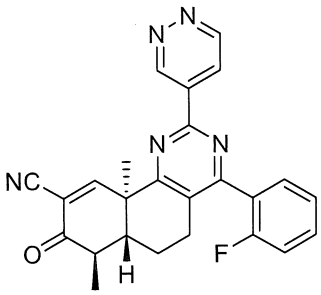
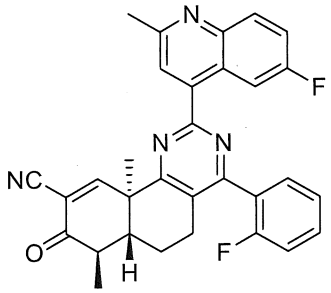
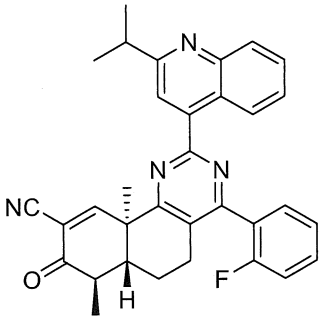
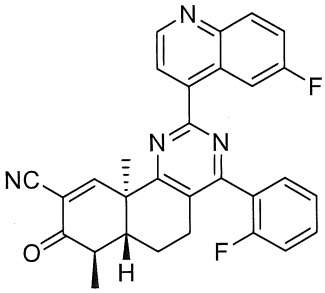
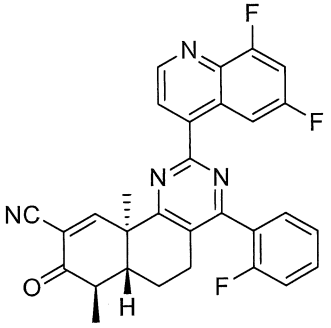
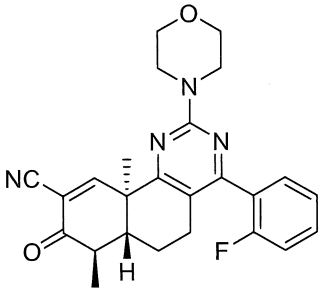
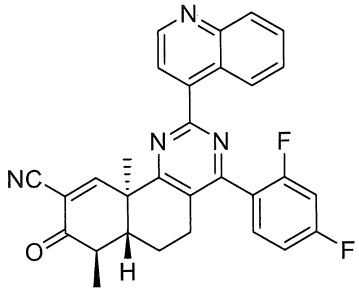
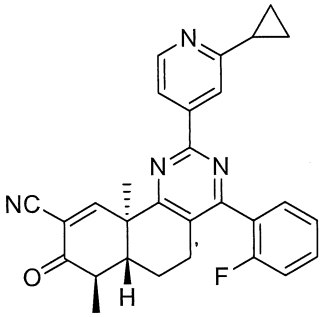
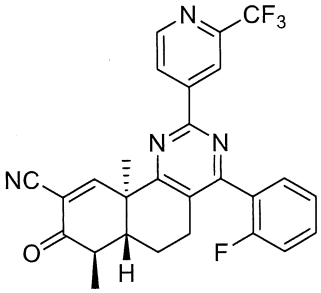
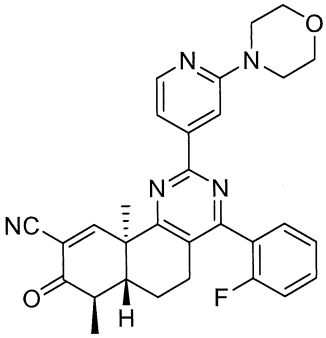
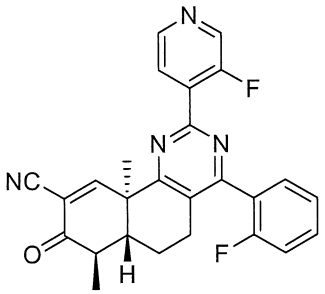
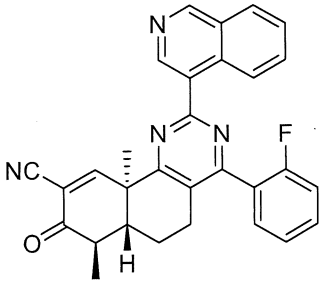
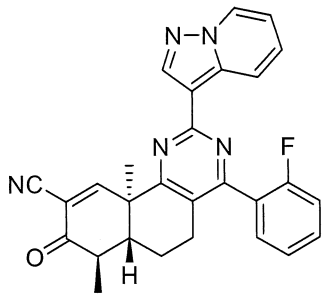
Theo một số phương án, Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ như benzendiyl. Theo một số phương án, R_c là alkyl$_{(C\leq6)}$ như metyl. Theo một số phương án, A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ như benzyl.

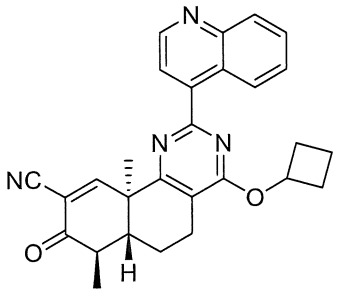
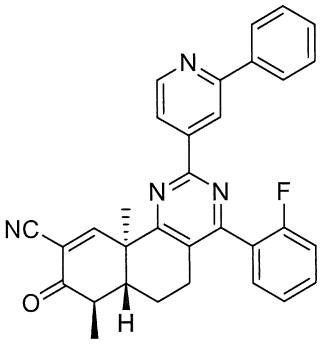
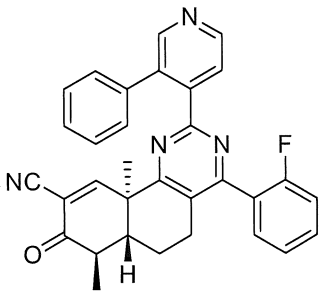
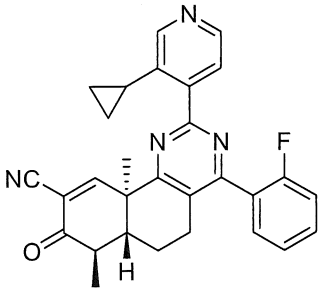
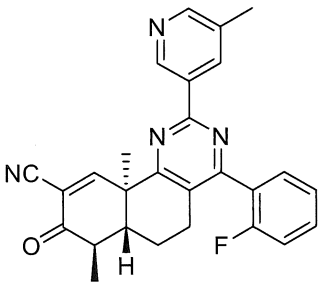
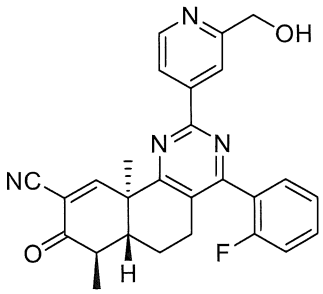
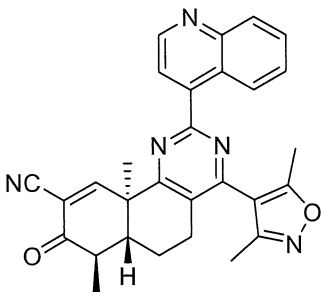
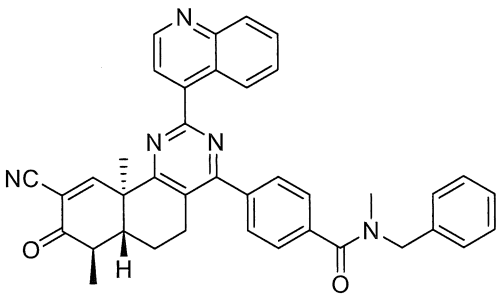
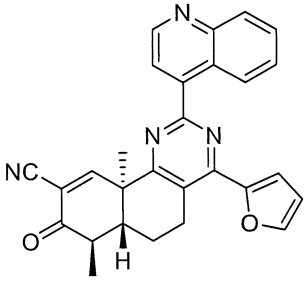
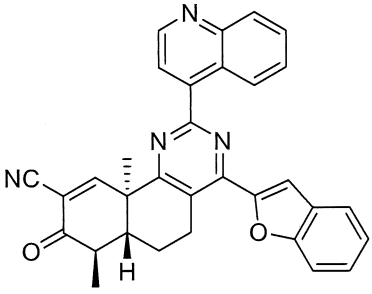
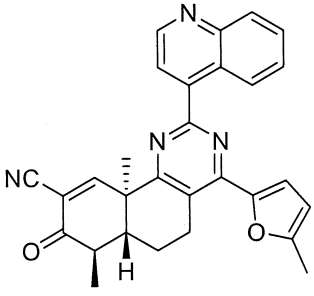
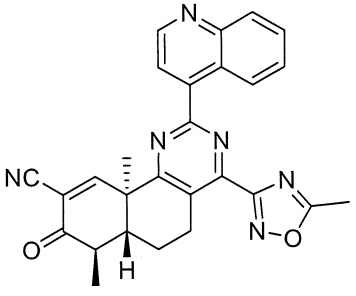
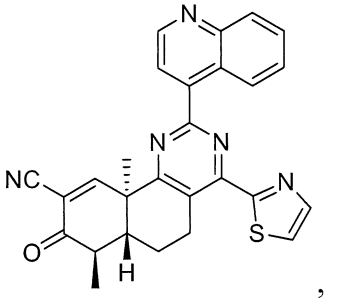
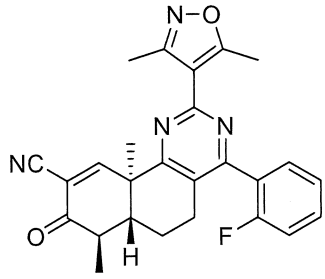
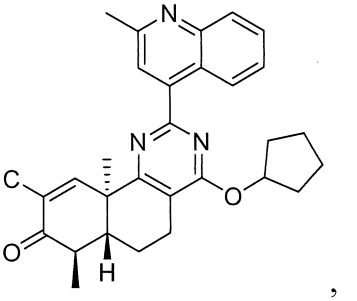
Theo các phương án khác, R_5 là heteroaryl$_{(C\leq12)}$ hoặc heteroaryl được thế$_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_5 là heteroaryl$_{(C\leq12)}$ như 5-(3-metyl)-oxadiazolyl, 4-(3,5-dimetyl)-isoxazolyl, furanyl, benzofuranyl, 2-thiazolyl, 5-(2-metyl)-furanyl, 3-pyridinyl, hoặc 4-pyridinyl. Theo các phương án khác, R_5 là hydroxy. Theo các phương án khác, R_5 là $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$. Theo các phương án khác, R_5 là heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_5 là heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$ như pyrolidinyl. Theo các phương án khác, R_5 là alkoxy$_{(C\leq12)}$ hoặc alkoxy được thế$_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_5 là alkoxy$_{(C\leq12)}$ như metoxy hoặc isopropoxy. Theo các phương án khác, R_5 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$. Theo một số phương án, R_5 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ như benzyl.

Theo một số phương án, các hợp chất này còn được xác định là:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

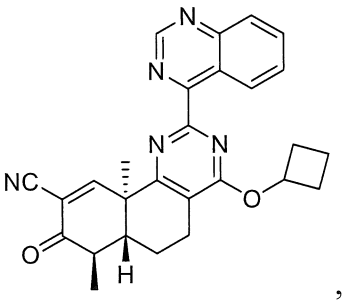
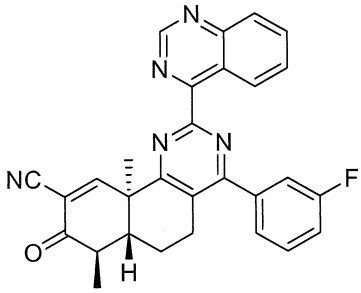
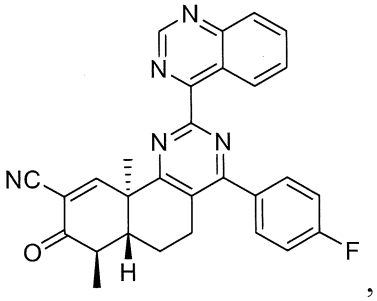
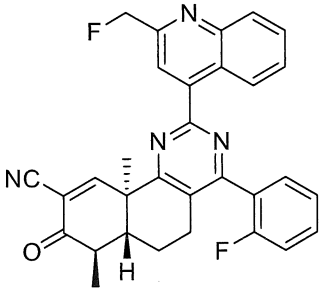
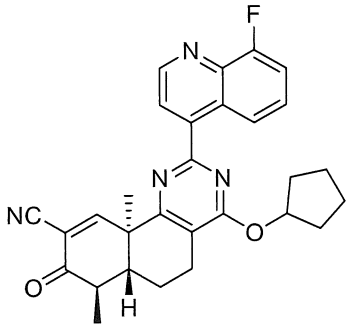
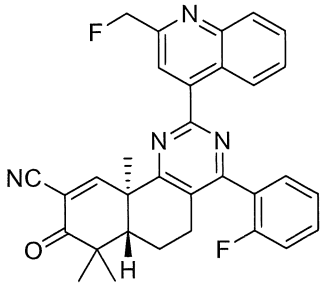
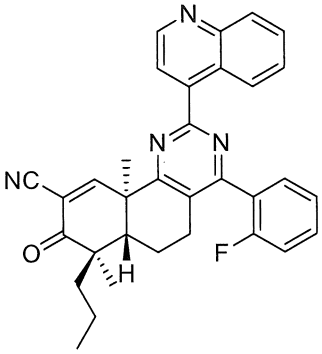
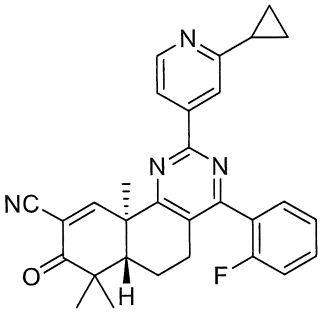
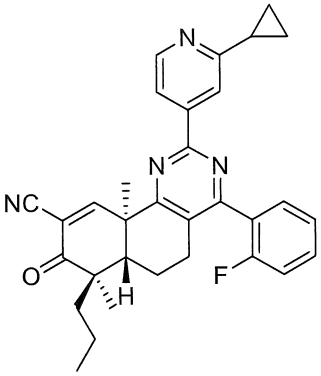
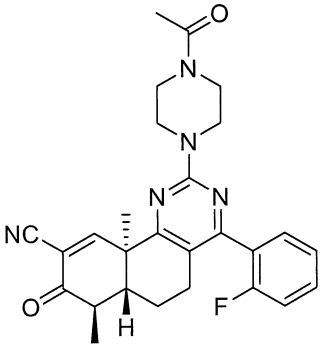
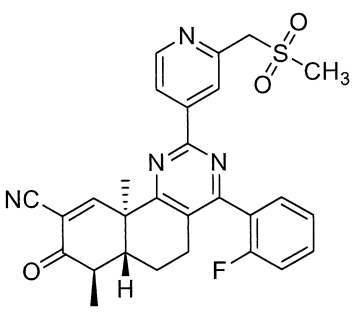
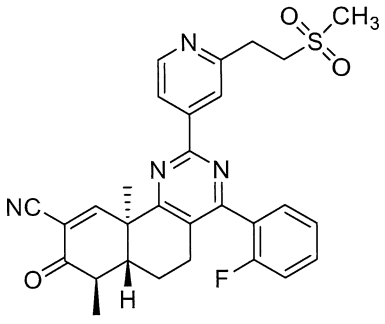
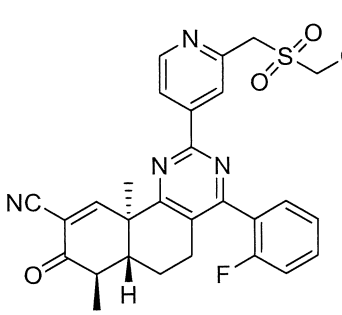
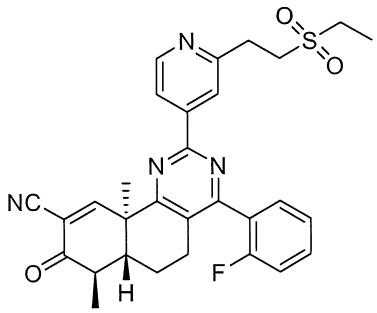

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

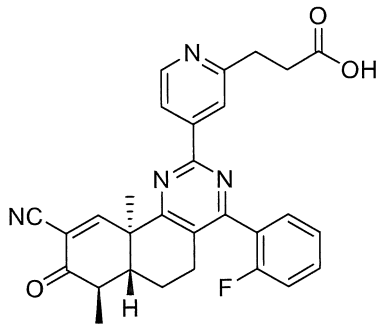
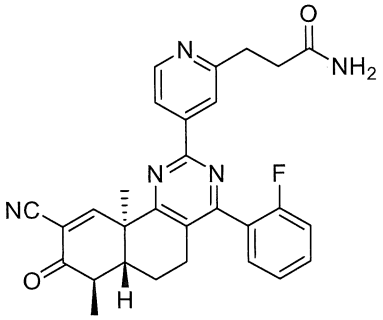
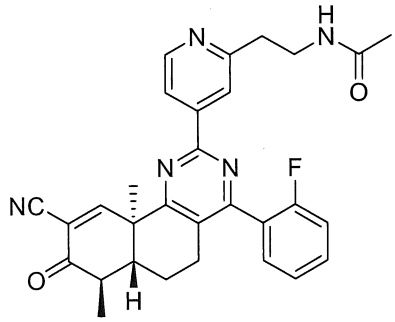
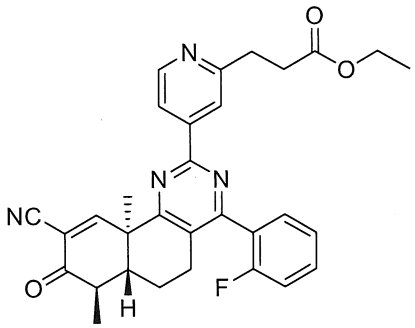
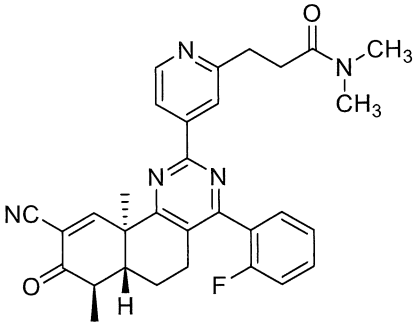
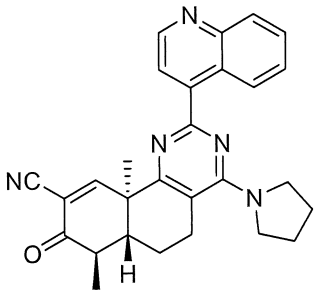
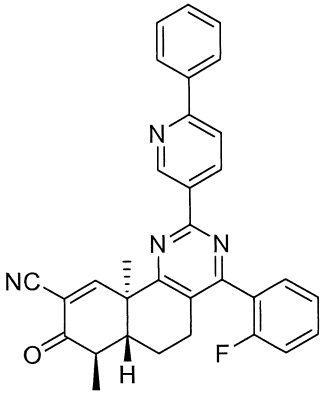
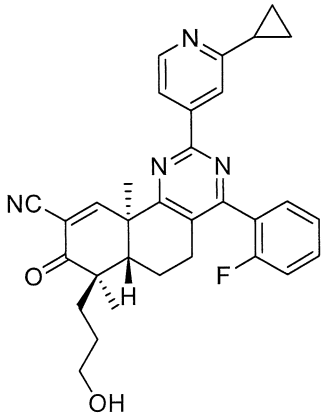
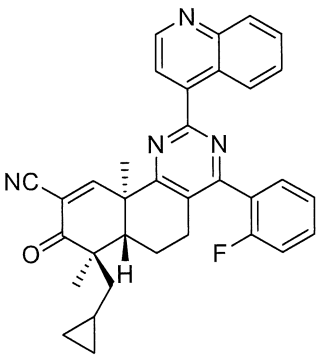
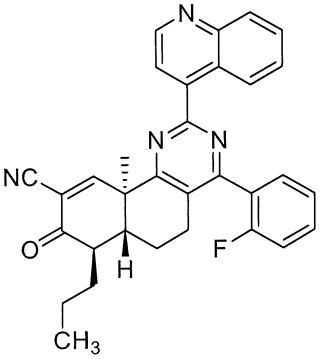

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

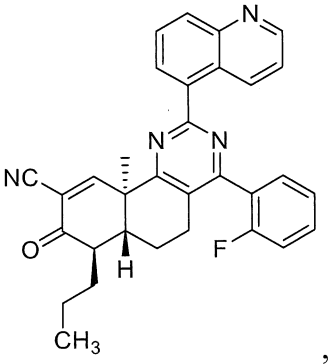
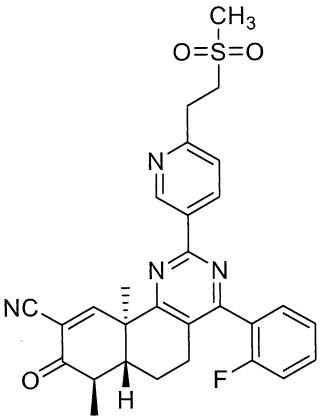
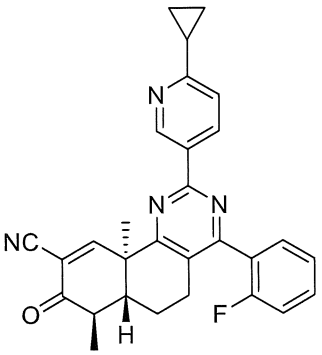
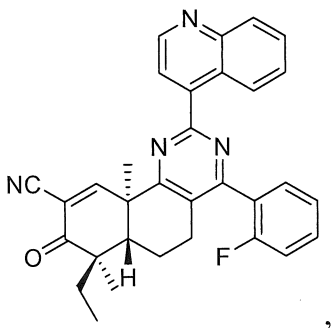
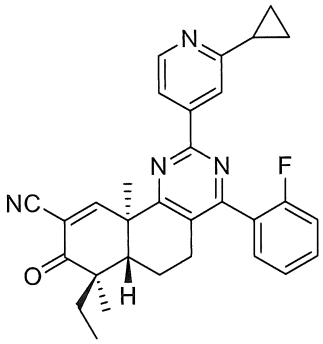
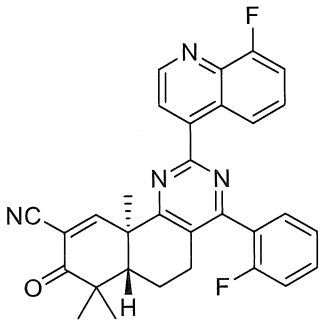
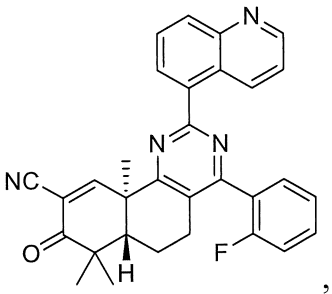
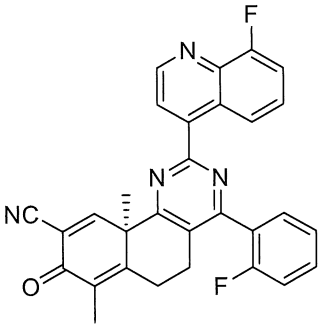
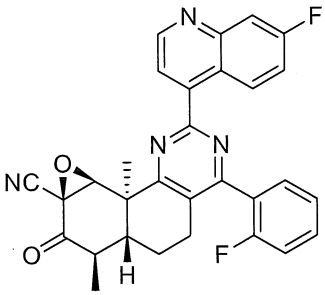
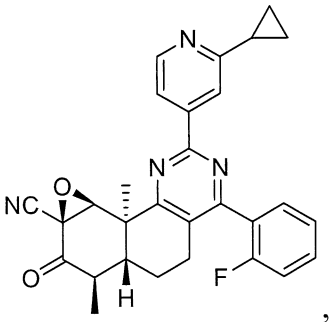
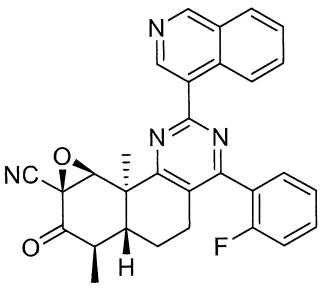
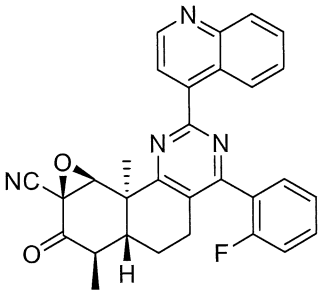
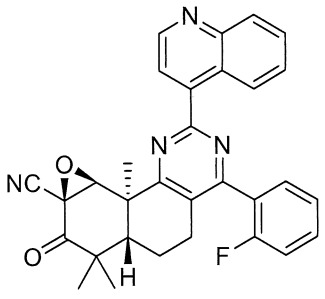
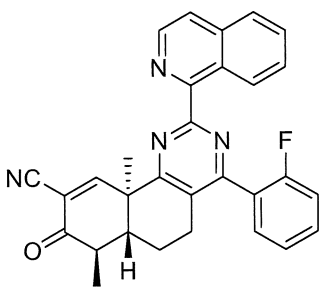
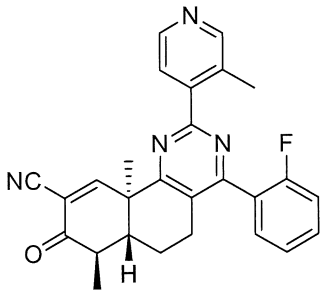
,

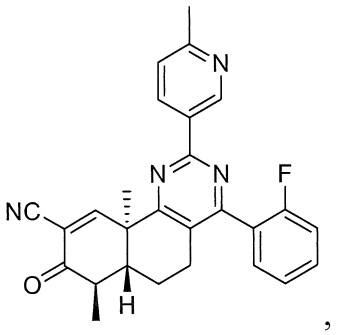
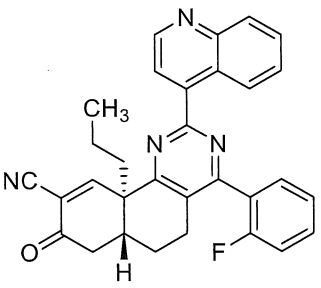
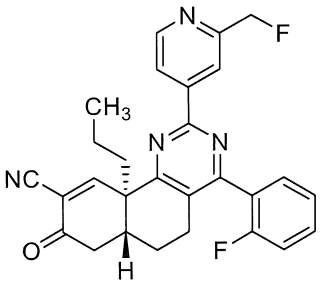
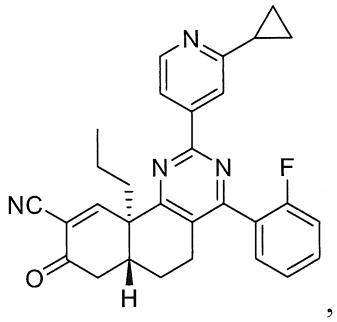
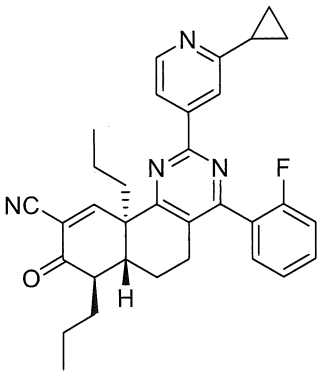
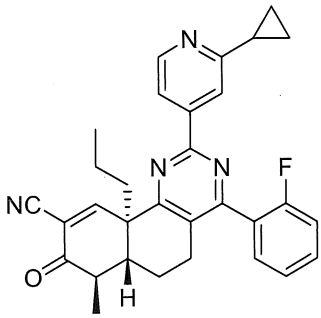
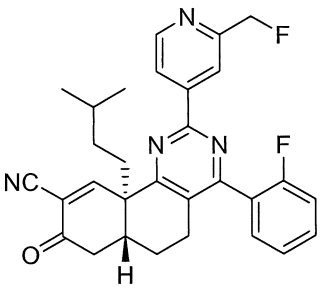
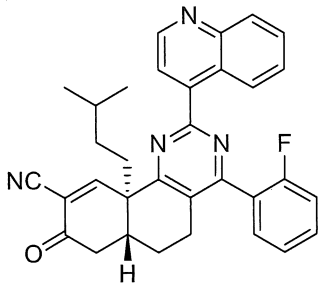
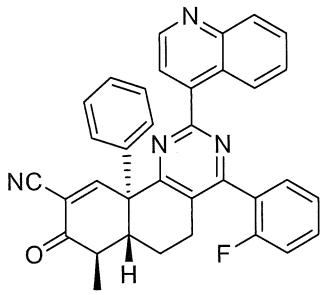
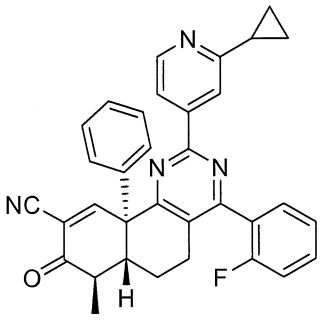
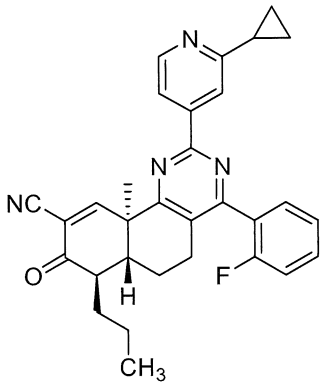
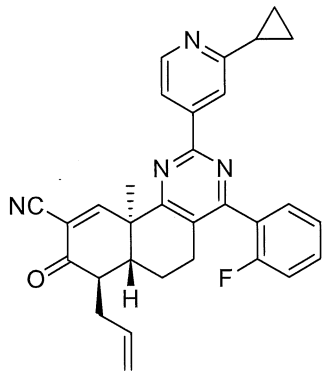
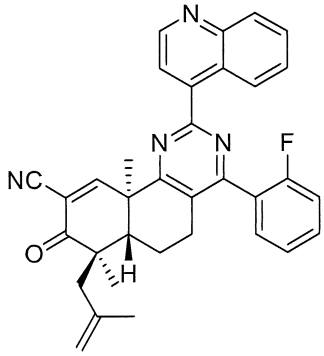
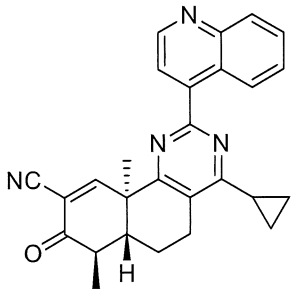
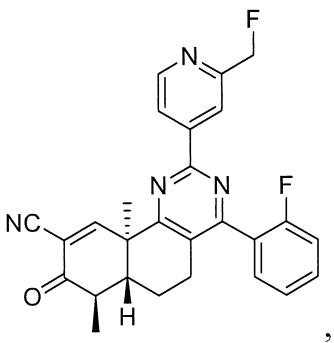
,

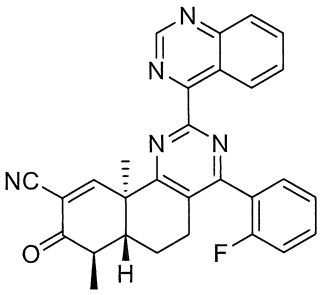
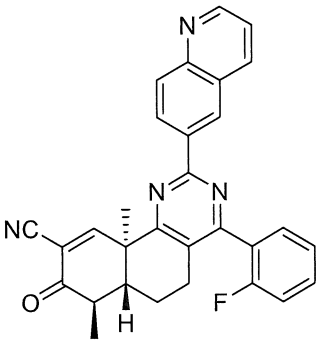
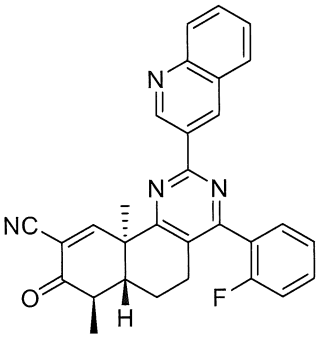
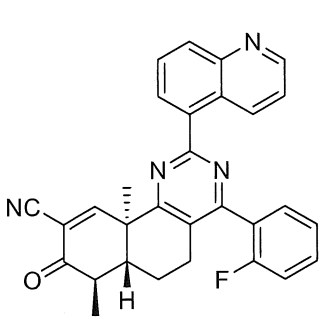
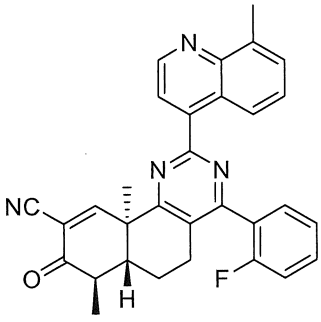
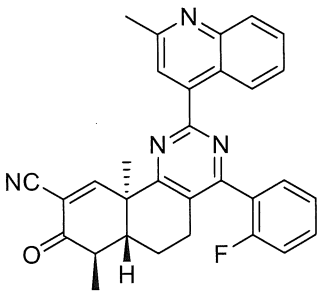
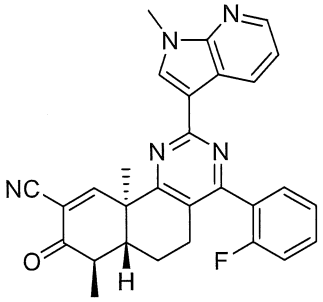
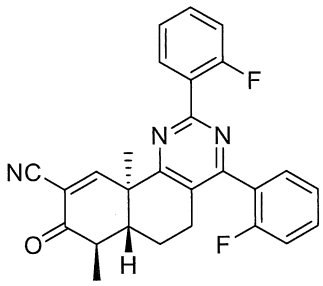
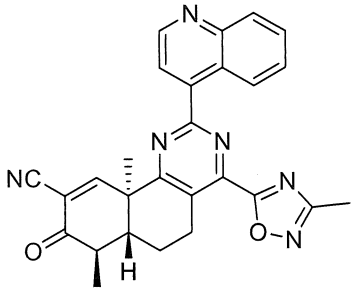
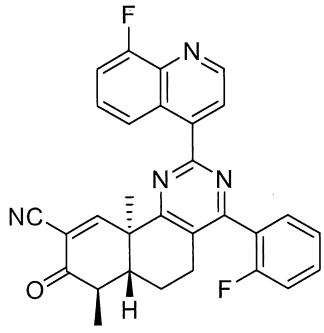
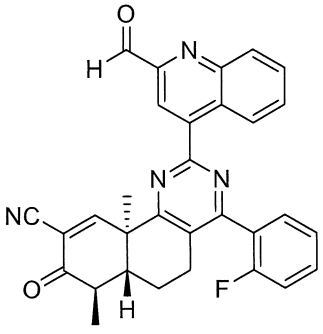
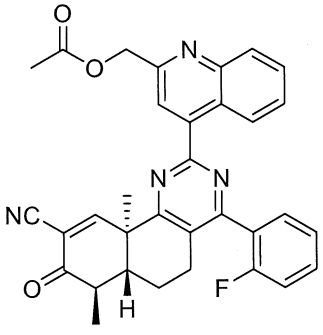
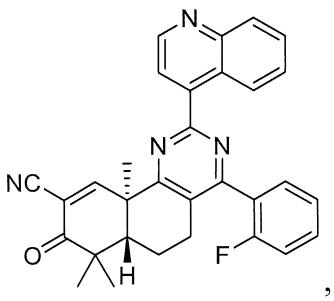
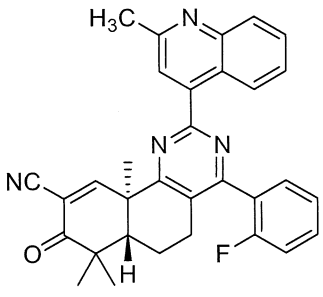
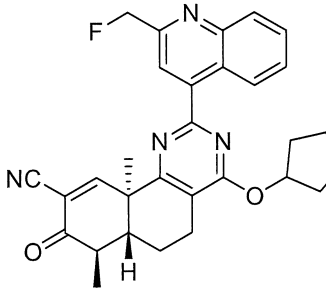
,

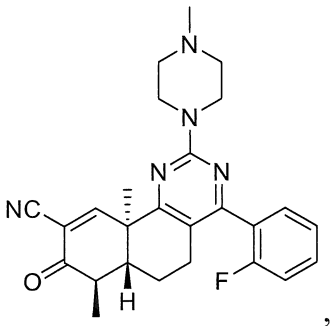
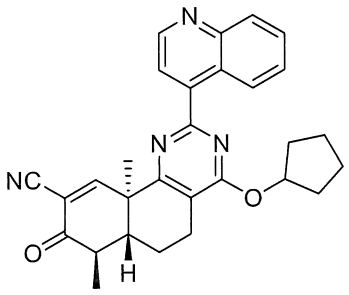
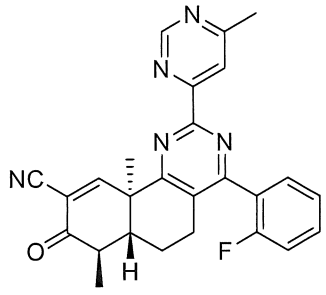
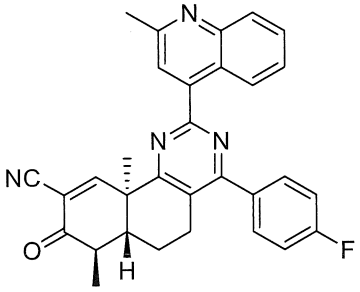
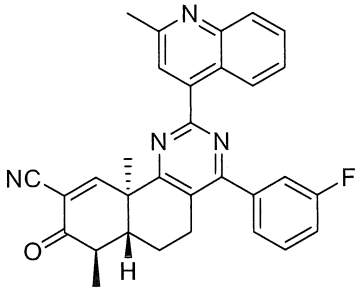
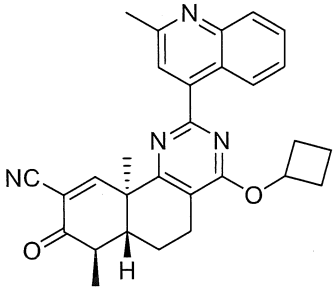
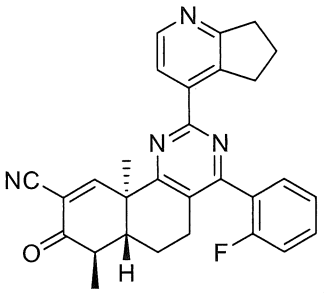
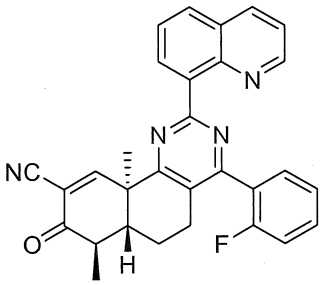
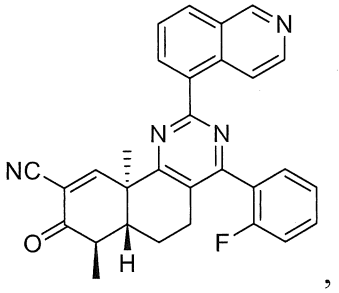
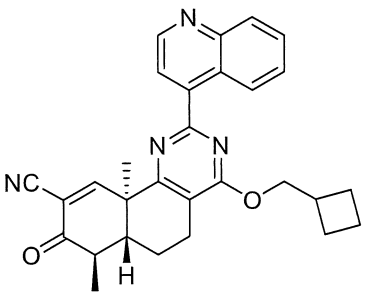
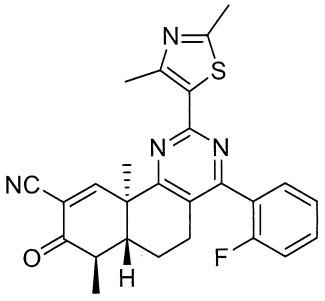
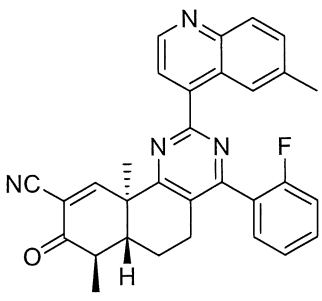

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

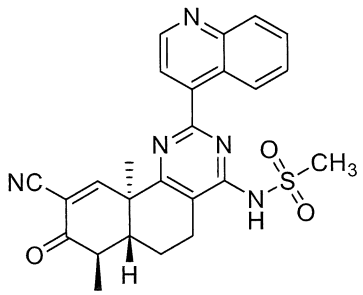
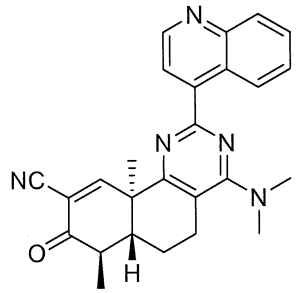
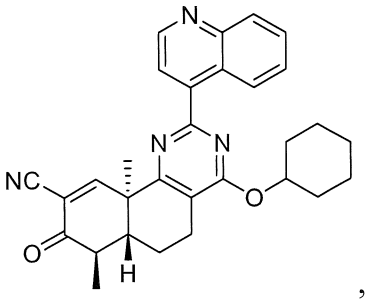
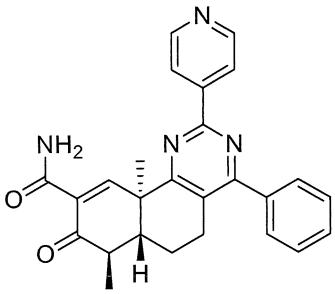
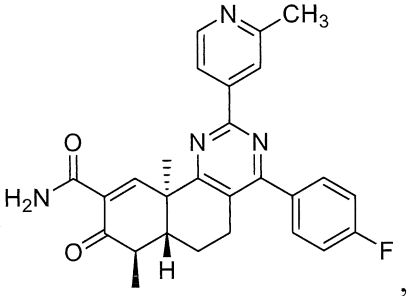
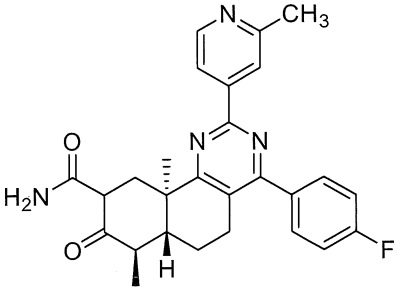
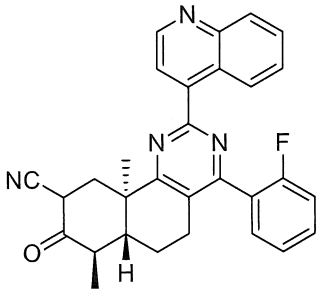
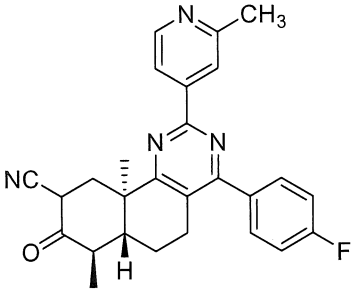
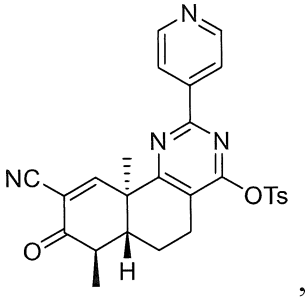
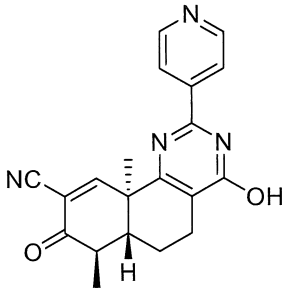
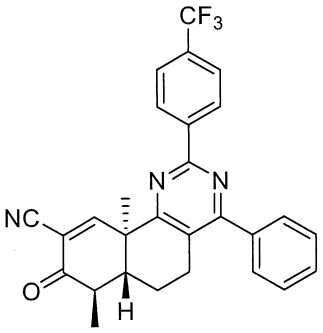
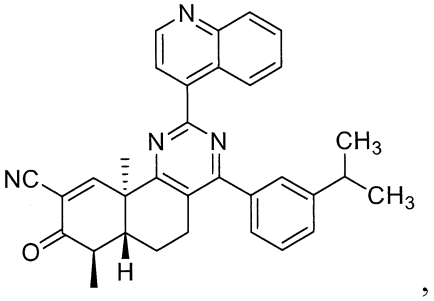
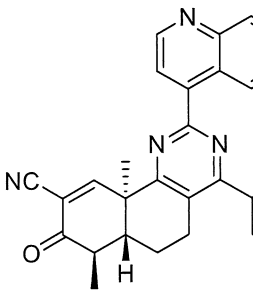
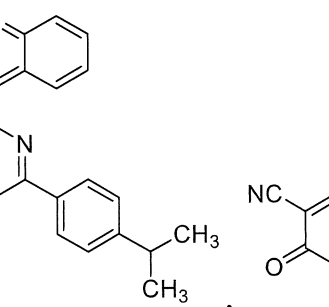
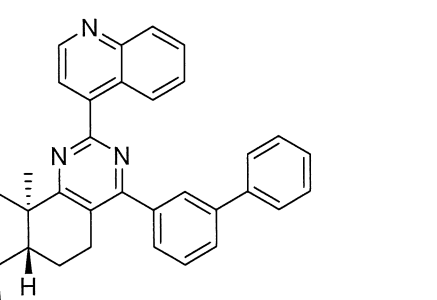
,

,

,

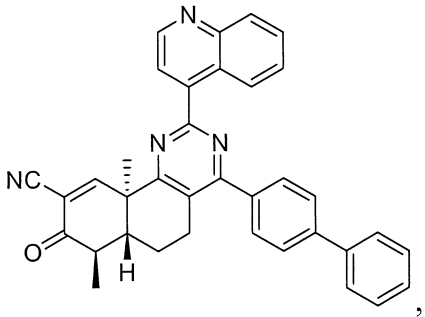
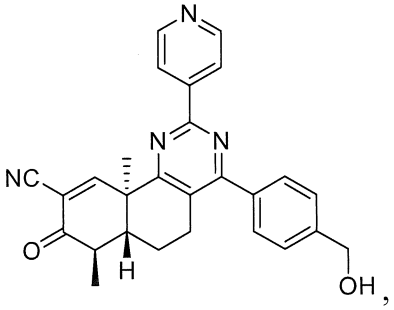
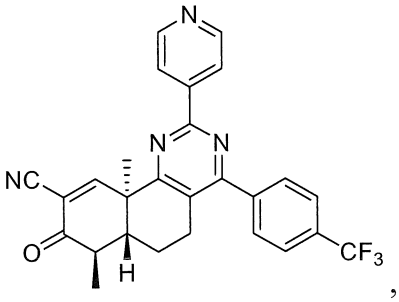
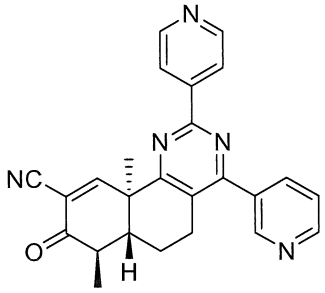
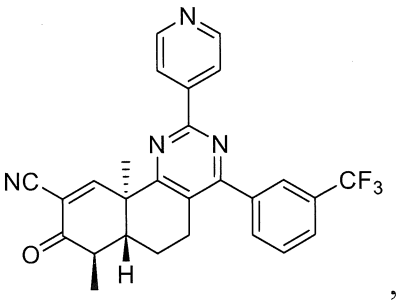
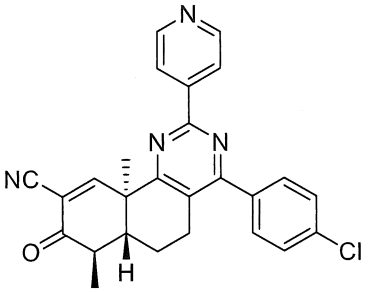
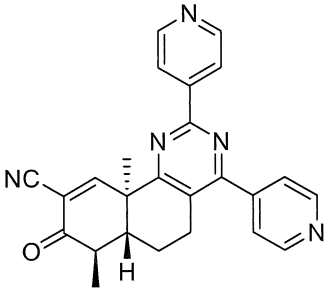
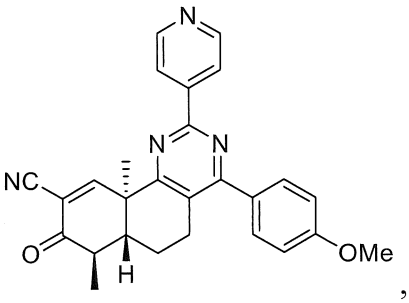
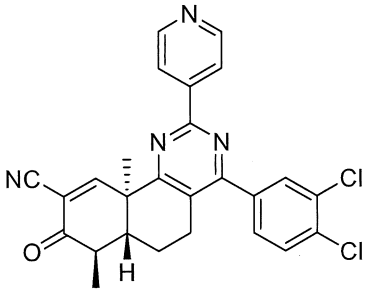
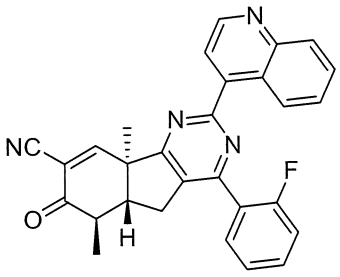
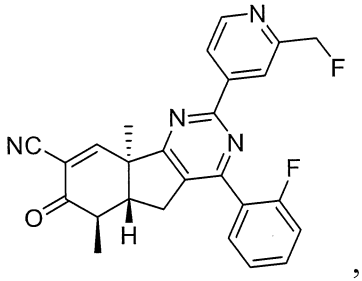
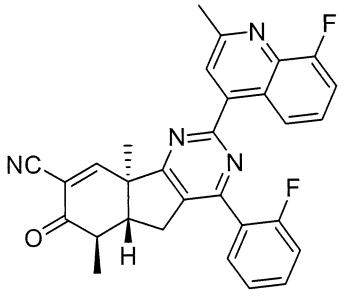
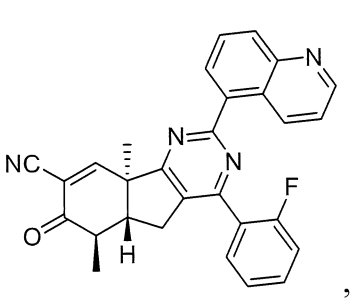
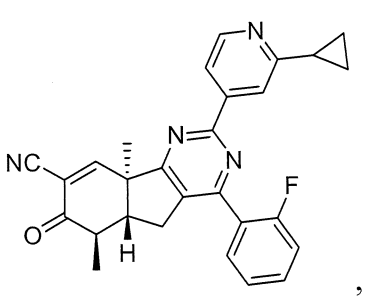
,

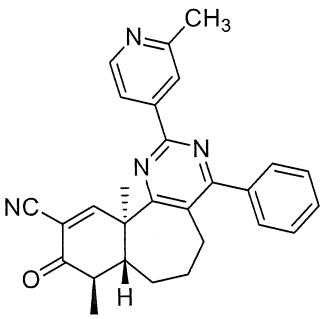
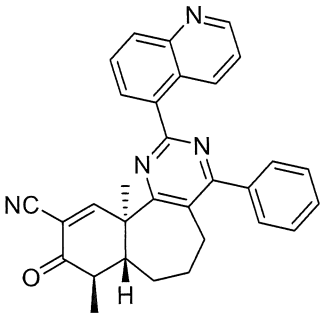
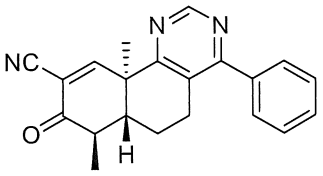
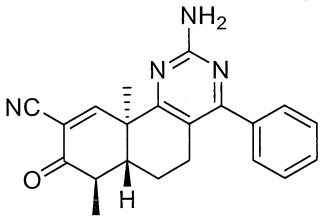
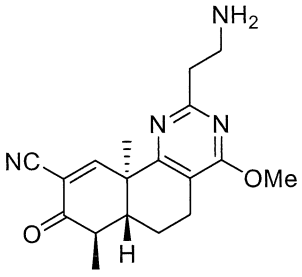
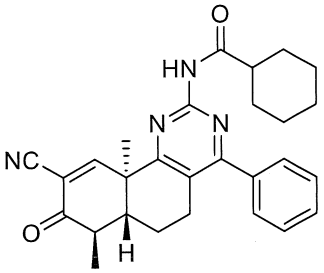
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

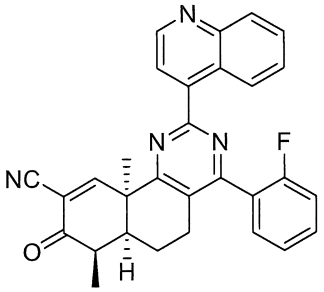
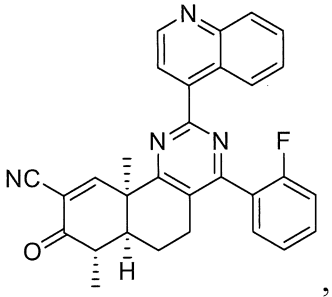
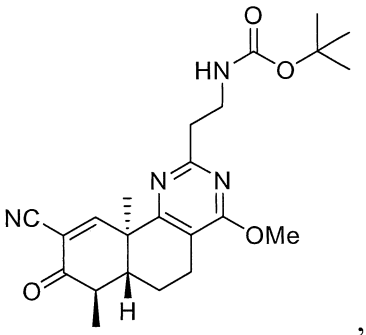
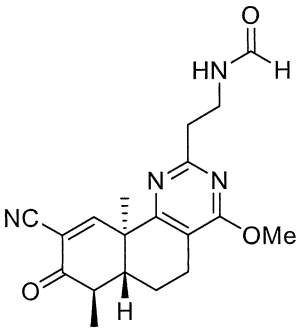
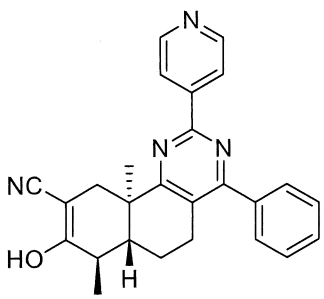
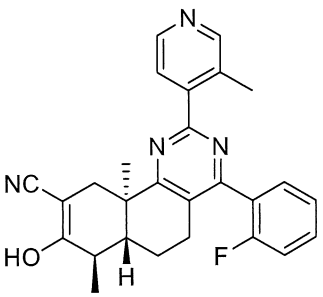
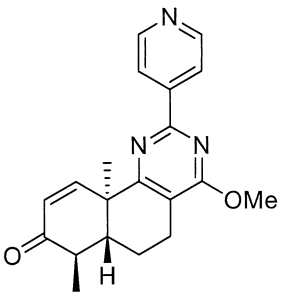
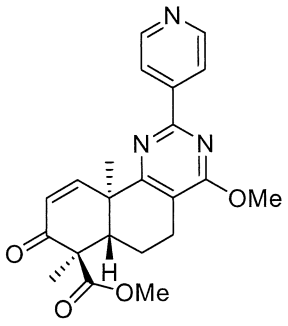
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,






, hoặc

,

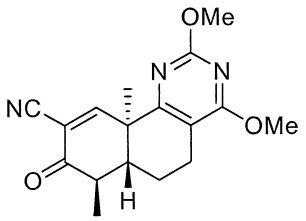
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:








, hoặc

;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh còn khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất còn được xác định là:

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-2,4-dimetoxy-7,10a-dimetyl-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,10a-dimetyl-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(3-metylpyridin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(pyridin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-flopyridin-4-yl)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(pyridin-3-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(pyridin-4-ylamino)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(6H)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

tert-butyl (2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)etyl)carbamat;

N-(2-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)etyl)formamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-aminoetyl)-9-xyano-4-metoxy-7,10a-dimetyl-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(6H)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-8-hydroxy-7,10a-dimetyl-4-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,10,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-7,9b-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-6,6a,7,8,9a,9b-hexahydrooxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-*h*]quinazolin-8a(*5H*)-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carboxamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-hydroxy-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-4-yl 4-metylbenzensulfonat;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2,4-diphenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-xyclohexyl-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-4-(4-(triflometyl)phenyl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-4-(3-(triflometyl)phenyl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-4-(p-tolyl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-clophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*))-7,10a-dimetyl-8-oxo-2,4-di(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-metoxyphenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,4-diclophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-amino-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-benzyl-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(*R*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,8,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-isopropoxy-7,10a-dimetyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-isopropyl-7,10a-dimetyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

tert-butyl 4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)piperidin-1-carboxylat;

4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)piperidin-1-ium clorua;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-axetylpiperidin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

tert-butyl 5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat;

5-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ium clorua;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(1-axetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2,4-diflophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-8-hydroxy-7,10a-dimetyl-2-(3-metylpyridin-4-yl)-5,6,6a,7,10,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(3-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(3-flopyridin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(5-metylpyridin-3-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-3-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-6-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

N-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)pyridin-2-yl)axetamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-8-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(8-flo-2-metylquinolin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-morpholinopyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(2-phenylpyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(isoquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(8-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(1-metyl-*1H*-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(6-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinazolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(isoquinolin-1-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(7-floquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(8-floquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(6-metylpyrimidin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridazin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,7-dihydro-*5H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2,4-bis(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(flometyl)pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-5-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-flo-2-metylquinolin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(isoquinolin-5-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(6-metylpyridin-3-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(6-floquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6,8-difloquinolin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-morpholino-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-xyclopropyl-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-xyclobutoxy-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(xyclobutylmetoxy)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(xyclohexyloxy)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(xyclopentyloxy)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

N-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-4-yl)metansulfonamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(dimetylamino)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

N-benzyl-4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-4-yl)-*N*-metylbenzamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(furan-2-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(benzofuran-2-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-4-(5-metylfuran-2-yl)-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-4-(thiazol-2-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-xyclobutoxy-7,10a-dimetyl-2-(2-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(xyclopentyloxy)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-xyclobutoxy-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinazolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinazolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinazolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(flometyl)quinolin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(2-formylquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)quinolin-2-yl)metyl axetat;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-7,7,10a-trimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-7,7,10a-trimetyl-2-(2-metylquinolin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(xyclopentyloxy)-2-(2-(flometyl)quinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(xyclopentyloxy)-2-(8-floquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-(flometyl)quinolin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,7,10a-trimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-2-(2-isopropylquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-7-propyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,10a*R*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,7,10a-trimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-7-etyl-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-2-(8-floquinolin-4-yl)-7,7,10a-trimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(*R*)-4-(2-flophenyl)-2-(8-floquinolin-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,8,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-flophenyl)-2-(7-floquinolin-4-yl)-7,9b-dimetyl-8-oxo-6,6a,7,8,9a,9b-hexahydrooxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-*h*]quinazolin-8a(*5H*)-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,9b-dimetyl-8-oxo-6,6a,7,8,9a,9b-hexahydrooxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-*h*]quinazolin-8a(*5H*)-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-flophenyl)-2-(isoquinolin-4-yl)-7,9b-dimetyl-8-oxo-6,6a,7,8,9a,9b-hexahydrooxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-*h*]quinazolin-8a(*5H*)-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-flophenyl)-7,9b-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-6,6a,7,8,9a,9b-hexahydrooxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-*h*]quinazolin-8a(*5H*)-carbonitril;

(6a*S*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-4-(2-flophenyl)-7,7,9b-trimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-6,6a,7,8,9a,9b-hexahydrooxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-*h*]quinazolin-8a(*5H*)-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-metoxy-7,10a-dimetyl-2-(pyridin-4-yl)-5,6a,7,10a-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-8(*6H*)-on;

metyl (6aS,7R,10aR)-4-metoxy-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(pyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-7-carboxylat;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7-(3-hydroxypropyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-7-propyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7,10a-dimetyl-8-oxo-4-(pyrolidin-1-yl)-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(6-phenylpyridin-3-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(6-(2-(metylsulfonyl)etyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-((metylsulfonyl)metyl)pyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-(2-(metylsulfonyl)etyl)pyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-7-allyl-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-10a-metyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-10a-metyl-8-oxo-7-propyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7-metyl-8-oxo-10a-phenyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7-metyl-8-oxo-10a-phenyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-7,7,10a-trimetyl-8-oxo-2-(quinolin-5-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

axit 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)pyridin-2-yl)propanoic;

etyl 3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)pyridin-2-yl)propanoat;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)pyridin-2-yl)-*N*,*N*-dimetylpropanamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-(2-(etylsulfonyl)etyl)pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-((etylsulfonyl)metyl)pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(flometyl)pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-8-oxo-10a-propyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-8-oxo-10a-propyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,10a*R*)-7-(xyclopropylmetyl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-10a-metyl-8-oxo-7-propyl-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-10a-metyl-8-oxo-7-propyl-2-(quinolin-5-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(3-isopropylphenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-isopropylphenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-10a-isopentyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-(flometyl)pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-10a-isopentyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-7-(2-metylallyl)-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,10a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-8-oxo-10a-propyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-8-oxo-7,10a-dipropyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7-metyl-8-oxo-10a-propyl-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-flophenyl)-6,9a-dimetyl-7-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5a,6,7,9a-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidine-8-carbonitril;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-(flometyl)pyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-6,9a-dimetyl-7-oxo-5a,6,7,9a-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidine-8-carbonitril;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(8-flo-2-metylquinolin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-6,9a-dimetyl-7-oxo-5a,6,7,9a-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidine-8-carbonitril;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-4-(2-flophenyl)-6,9a-dimetyl-7-oxo-2-(quinolin-5-yl)-5a,6,7,9a-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidine-8-carbonitril;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-6,9a-dimetyl-7-oxo-5a,6,7,9a-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidine-8-carbonitril;

(6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(quinolin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

3-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)pyridin-2-yl)propanamit;

N-(2-(4-((6a*R*,7*R*,10a*S*)-9-xyano-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-2-(3-phenylpyridin-4-yl)-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-2-(3-xyclopropylpyridin-4-yl)-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(6a*S*,7*R*,10a*R*)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-7-etyl-4-(2-flophenyl)-7,10a-dimetyl-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-9-oxo-4-phenyl-6,7,7a,8,9,11a-hexahydro-5*H*-benzo[6,7]xyclohepta[1,2-*d*]pyrimidine-10-carbonitril;

(7a*R*,8*R*,11a*S*)-8,11a-dimetyl-9-oxo-4-phenyl-2-(quinolin-5-yl)-6,7,7a,8,9,11a-hexahydro-5*H*-benzo[6,7]xyclohepta[1,2-*d*]pyrimidine-10-carbonitril;

(6a*R*,7*R*,10a*S*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,10a-hexahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carboxamit;

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carboxamit; và

(6a*R*,7*R*,10a*R*)-4-(4-flophenyl)-7,10a-dimetyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrobenzo[*h*]quinazolin-9-carbonitril;

hoặc muối dược dụng của nó.

Còn theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm dược chứa:

(A) hợp chất được mô tả trong tài liệu này; và

(B) tá dược.

Theo một số phương án, các chế phẩm dược được xây dựng công thức bào chế để sử dụng: đường uống, trong mỡ trắng, trong động mạch, trong khớp, trong sọ, trong da, trong thương tổn, trong cơ, trong mũi, trong mắt, trong màng ngoài tim, trong màng bụng, trong màng phổi, trong tuyến tiền liệt, trong trực tràng, nội tủy mạc, trong khí quản, trong khối u, trong rốn, trong âm đạo, trong tĩnh mạch, trong bàng quang, nội hấp, liposom, khu trú, niêm mạc, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, dưới kết mạc, dưới da, dưới lưỡi, tại chỗ, qua má, qua da, âm đạo, dưới dạng kem, dưới dạng các chế phẩm lipit, qua ống thông, qua đường thụt rửa, qua truyền dịch liên tục, qua truyền dịch, qua đường xông hít, qua đường tiêm, qua đường phân phối cục bộ, hoặc qua đường truyền dịch cục bộ. Theo một số phương án, các chế phẩm dược được xây dựng công thức bào chế để sử dụng qua đường uống. Theo các phương án khác, các chế phẩm dược được xây dựng

công thức bào chế để sử dụng qua đường tiêm. Theo các phương án khác, các chế phẩm dược được xây dựng công thức bào chế để sử dụng trong động mạch, sử dụng trong cơ, sử dụng trong màng bụng, hoặc sử dụng trong tĩnh mạch. Theo các phương án khác, các chế phẩm dược được xây dựng công thức bào chế để sử dụng tại chỗ như để sử dụng tại chỗ cho da hoặc cho mắt. Theo các phương án khác, các chế phẩm dược được xây dựng công thức bào chế dưới dạng liều đơn vị.

Bản mô tả bộc lộ các phương pháp điều trị hoặc ngăn chặn bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân có nhu cầu bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng một lượng có hiệu quả dược lý của hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong tài liệu này. Theo một số phương án, bệnh nhân là động vật có vú như người. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến sự sản sinh xytokin IL-17 gia tăng. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến quá trình tạo mạch máu mới bị rối loạn điều hòa.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh tự miễn, từ chối bộ phận ghép, hen suyễn, bệnh ung thư, rối loạn thần kinh, rối loạn tâm thần, rối loạn tâm thần kinh, hội chứng đau mãn tính, tình trạng viêm, rối loạn võng mạc, hoặc bệnh tim mạch. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến, đa xơ cứng, xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus, bệnh vẩy nến do viêm khớp, viêm cột sống dính khớp, hội chứng Sjögren, bệnh bạch biến, viêm màng bồ đào, hội chứng mắt khô, xơ cứng bì hệ thống, bệnh tiểu đường Typ 1, nhược cơ, và bệnh đường ruột gây viêm. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là bệnh tim mạch như viêm mạch, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, viêm cơ tim, suy tim, tăng áp động mạch phổi, hoặc đột quỵ. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là rối loạn thần kinh như động kinh, đa xơ cứng, tổn thương tuỷ sống, hội chứng Guillain-Barre, hoặc rối loạn thần kinh khác liên quan đến rối loạn điều hòa sự truyền tín hiệu viêm. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng teo cơ một bên, hoặc bệnh Huntington. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là tình trạng viêm như viêm tụy, viêm gan, xơ phổi, xơ nang, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, hen suyễn, viêm da, viêm dạ dày, viêm thực quản, hội chứng ruột kích thích, bệnh đường ruột gây viêm, viêm thận, mất mô cơ, hoặc viêm xương khớp. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là hội chứng đau mãn tính như đau cơ xơ hoặc đau thần kinh. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là tình trạng đáp ứng viêm nghiêm trọng với tác nhân gây bệnh như từ bệnh

viêm não, viêm màng não, *H. pylori*, *Toxoplasma gondii*, hoặc *Leishmania spp.* Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn là béo phì hoặc tình trạng liên quan đến béo phì. Theo một số phương án, tình trạng này liên quan đến béo phì là bệnh kháng insulin hoặc gan nhiễm mỡ. Theo một số phương án, rối loạn võng mạc là thoái hóa điểm vàng hoặc một rối loạn khác về võng mạc.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là liên quan đến viêm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến viêm là béo phì, bệnh tiểu đường Týp 2, hoặc biến chứng của bệnh tiểu đường Týp 1 hoặc Týp 2. Theo một số phương án, biến chứng của bệnh tiểu đường Týp 1 hoặc Týp 2 là bệnh thần kinh, suy giảm chức năng thận hoặc bệnh thận mãn tính, bệnh võng mạc, loét do tiểu đường, hoặc bệnh tim mạch. Theo các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến viêm là bệnh thận mãn tính. Theo một số phương án, bệnh thận mãn tính là do di truyền. Theo các phương án khác, bệnh thận mãn tính là do một nguyên nhân không di truyền.

Theo một số phương án, các phương pháp bao gồm bước sử dụng hợp chất một lần. Theo các phương án khác, các phương pháp bao gồm bước sử dụng hợp chất hai hoặc nhiều lần.

Các mục đích, đặc điểm đặc trưng và lợi ích đạt được của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng phần mô tả chi tiết sáng chế và các ví dụ cụ thể, mặc dù chỉ ra các phương án cụ thể của sáng chế, được đưa ra chỉ bằng cách minh họa, do những thay đổi và cải biến khác nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả chi tiết này. Lưu ý rằng đơn giản vì một hợp chất cụ thể được gán cho một công thức chung cụ thể nào đó không có nghĩa là nó cũng không thể thuộc về một công thức chung khác.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Sáng chế bộc lộ trong tài liệu này các hợp chất và các chế phẩm mới mà có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính của thụ thể hạt nhân RORγ và/hoặc IL-17 và do đó rất hữu ích trong việc điều trị nhiều loại dấu hiệu bệnh khác nhau như bệnh tự miễn, các bệnh chuyển hóa, bệnh ung thư, và các bệnh lây nhiễm. Theo một số phương án, các hợp chất này có thể được sử dụng để điều biến sự biểu hiện của một hoặc nhiều hợp chất nằm ở phía xuôi chiều như interleukin-17 (IL-17), ngăn chặn hoặc ức chế sự sản sinh quá mức

IL-17, làm giảm mức tuần hoàn của IL-17, và/hoặc ngăn chặn hoặc điều trị một loạt các bệnh hoặc các rối loạn, bao gồm các bệnh hoặc các rối loạn có các thành phần liên quan đến viêm và tự miễn.

I. Các hợp chất và các phương pháp tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế (còn được gọi là "các hợp chất theo bộc lộ của sáng chế") được thể hiện, ví dụ, ở trên, trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, và trong phần yêu cầu bảo hộ ở dưới. Các hợp chất này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp được nêu trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Các phương pháp này có thể được biến đổi thêm và được tối ưu hóa bằng cách sử dụng các nguyên tắc và biện pháp kỹ thuật hóa học hữu cơ như được áp dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các nguyên tắc và biện pháp kỹ thuật này được hướng dẫn, ví dụ, trong tài liệu của Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* (2013), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ngoài ra, các phương pháp tổng hợp có thể được biến đổi thêm và được tối ưu hóa để sản xuất điều chế, ở quy mô thí điểm hoặc quy mô lớn, hoặc gián đoạn hoặc liên tục, bằng cách sử dụng các nguyên tắc và biện pháp kỹ thuật về hóa học điều chế như được áp dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các nguyên tắc và biện pháp kỹ thuật này được hướng dẫn, ví dụ, trong tài liệu của Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists* (2012), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Tất cả các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích để ngăn chặn và điều trị một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn được thảo luận ở đây hoặc trong các hoàn cảnh khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số các hợp chất được đặc trưng hoặc được lấy làm ví dụ minh họa ở đây với vai trò là chất trung gian, chất chuyển hóa, và/hoặc tiền thuốc, tuy nhiên cũng có thể hữu ích cho việc ngăn chặn và điều trị một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn. Như vậy trừ khi có quy định rõ ràng ngược lại, tất cả các hợp chất theo sáng chế được coi là "các hợp chất hoạt tính" và "các hợp chất trị liệu" được dự tính để sử dụng làm các thành phần hoạt tính dược phẩm (các API). Thông thường, sự phù hợp thực tế để sử dụng cho người hoặc thú y được xác định bằng cách sử dụng sự kết hợp của các đề cương thử nghiệm lâm sàng và các quy trình điều chỉnh, như là các đề cương và quy trình do Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) quản lý. Tại Hoa Kỳ, FDA chịu trách nhiệm bảo vệ sức khỏe cộng đồng bằng cách đảm bảo sự an toàn,

hiệu quả, chất lượng và an ninh của các loại thuốc, vắc-xin và các sản phẩm sinh học khác dùng cho người và thú y, và các thiết bị y tế.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có ưu điểm là chúng có thể hiệu quả hơn, ít độc hơn, tác dụng dài hơn, hiệu nghiệm cao hơn, gây ra ít tác dụng phụ hơn, được hấp thụ dễ dàng hơn, và/hoặc có hồ sơ dược động học hơn (*ví dụ*, sinh khả dụng đường uống cao hơn và/hoặc độ thanh thải thấp hơn), và/hoặc có các đặc tính dược lý, vật lý hoặc hóa học hữu ích khác so với, các hợp chất đã biết trong tình trạng kỹ thuật, cho dù để sử dụng theo các chỉ dẫn được nêu ở đây hoặc ở các hoàn cảnh khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hoặc nitơ được thế không đối xứng, và có thể được phân tách ở dạng hoạt tính quang học hoặc triệt quang. Vì vậy, tất cả các dạng bất đối xứng, không đối quang, triệt quang, dạng epime, và tất cả các dạng đồng phân hình học của công thức hóa học được dự định, trừ khi hóa học lập thể hoặc dạng đồng phân cụ thể được chỉ ra cụ thể. Các hợp chất có thể xuất hiện dưới dạng các chất triệt quang và các hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân đối quang riêng lẻ, các hỗn hợp đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ. Theo một số phương án, chất đồng phân không đối quang riêng lẻ là thu được. Các trung tâm bất đối xứng của các hợp chất theo sáng chế có thể có cấu hình *S* hoặc *R*. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể chứa hai hoặc nhiều nguyên tử có định hướng hóa học lập thể xác định.

Theo một khía cạnh, các hợp chất theo sáng chế chứa ít nhất một trung tâm lập thể tại các nguyên tử cacbon 4, 5, và 10. Theo một số phương án, nguyên tử cacbon 10 là ở trong cấu hình *S*. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế chứa trung tâm lập thể tại nguyên tử cacbon 5, với điều kiện rằng nguyên tử cacbon 5 không phải là một phần của liên kết đôi. Theo một số phương án này nguyên tử cacbon 5 là ở trong cấu hình *R*. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế chứa một trung tâm lập thể tại nguyên tử cacbon 4, với điều kiện rằng nguyên tử cacbon 4 không phải là một phần của liên kết đôi. Theo một số phương án này, nguyên tử cacbon 4 là ở trong cấu hình *R*.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này thể hiện sự định hướng lập thể rõ ràng tại các nguyên tử cacbon 4, 5, và/hoặc 10 thể hiện sự ức chế duy trì của hIL17 trong khi thể hiện mức hoạt hóa của NRF2 giảm so với hợp chất có sự định hướng lập thể khác nhau tại các nguyên tử cacbon 4, 5, và/hoặc 10. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất thể hiện IC_{50}

thấp hơn về hoạt tính ức chế hIL17 như được đo bằng cách xác định nồng độ cần thiết để ức chế bằng cách sử dụng các kháng thể kháng IL17 được đánh dấu huỳnh quang, ví dụ, như được mô tả trong Ví dụ 2 khi so với mức hoạt hóa gấp hai lần của NRF2. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất thể hiện sự tăng khả năng ức chế của hIL17 khi so với giá trị hoạt hóa của NRF2 gấp hai lần khi mức hoạt hóa của NRF2 gấp hai lần được đo bằng cách xác định nồng độ cần thiết để làm tăng hoạt tính của gen chỉ thị GST ARE Luxiferaza gấp 2 lần trong các tế bào AREc32 so với các tế bào được điều trị bằng DMSO, ví dụ, như được mô tả trong Ví dụ 2.

Các công thức hóa học được sử dụng để đại diện cho các hợp chất theo sáng chế thông thường sẽ chỉ thể hiện một trong số nhiều chất hỗn biến khác nhau có thể có. Ví dụ, nhiều loại trong nhóm keton được biết là tồn tại ở trạng thái cân bằng với các nhóm enol tương ứng. Tương tự, nhiều loại trong các nhóm imin tồn tại ở trạng thái cân bằng với các nhóm enamin. Bất kể chất hỗn biến nào được mô tả cho một hợp chất xác định, và bất kể chất hỗn biến nào là phổ biến nhất, tất cả các chất hỗn biến của công thức hóa học xác định được dự định.

Ngoài ra, các nguyên tử tạo nên các hợp chất theo sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các dạng đồng vị của các nguyên tử này. Các chất đồng vị, như được sử dụng ở đây, bao gồm các nguyên tử có cùng nguyên tử số nhưng khác số khối. Bằng cách lấy ví dụ chung và không giới hạn, các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri, và các chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng tiền thuốc. Do các tiền thuốc được biết là làm tăng cường nhiều đặc tính mong muốn của dược phẩm (*ví dụ*, độ hòa tan, sinh khả dụng, sản xuất, *v.v...*), các hợp chất được sử dụng trong một số phương pháp theo sáng chế có thể, nếu muốn, được phân phối ở dạng tiền thuốc. Vì vậy, sáng chế dự tính các tiền thuốc của các hợp chất theo sáng chế cũng như các phương pháp phân phối các tiền thuốc. Các tiền thuốc của các hợp chất được sử dụng trong sáng chế có thể được điều chế bằng cách biến đổi các nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách thức mà các dạng biến đổi này được phân tách, hoặc với thao tác thông thường hoặc *in vivo*, so với hợp chất gốc. Do đó, các tiền thuốc bao gồm, ví dụ, các hợp chất được mô tả trong tài liệu này trong đó nhóm hydroxy, amino, hoặc carboxy được liên kết với nhóm bất kỳ mà, khi tiền thuốc này được sử dụng cho đối tượng, phân tách để tạo thành axit hydroxy, amino, hoặc carboxylic, theo tương ứng.

Cần nhận ra một điều rằng anion hoặc cation cụ thể tạo thành một phần của dạng muối bất kỳ của hợp chất được đề xuất trong tài liệu này thì không quan trọng, chỉ cần muối này, nói chung là, có tính dược dụng. Các ví dụ khác về các muối dược dụng và các phương pháp điều chế và sử dụng các muối này được trình bày trong tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cần đánh giá một điều rằng nhiều hợp chất hữu cơ có thể tạo thành các phức hợp với các dung môi mà trong đó chúng bị phản ứng hoặc từ đó chúng bị kết tủa hoặc kết tinh. Các phức hợp này được gọi là "các solvat." Trong trường hợp dung môi là nước, phức hợp này được gọi là "hydrat." Cũng cần đánh giá một điều rằng nhiều hợp chất hữu cơ có thể tồn tại ở ít nhất một dạng rắn, bao gồm các dạng tinh thể và vô định hình. Tất cả các dạng rắn của các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, bao gồm cả các dạng solvat bất kỳ của chúng là nằm trong phạm vi của sáng chế.

II. Các bệnh liên quan đến xytokin IL-17 gây viêm

Các báo cáo khác nhau có liên quan đến xytokin IL-17 gây viêm trong sinh bệnh học của nhiều loại bệnh tự miễn, bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến và bệnh vẩy nến do viêm khớp, các bệnh đường ruột gây viêm (bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh Crohn), đa xơ cứng, viêm thận tự miễn, viêm màng bồ đào tự miễn, bệnh tiểu đường Typ 1, và viêm cột sống dính khớp. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn một hoặc nhiều dạng trong số các bệnh hoặc các rối loạn này. Một loại tế bào lympho T được gọi là tế bào Th17 là nguồn chính của IL-17. Có nhiều thành viên trong họ IL-17. Thành viên đầu tiên được xác định, IL-17A, là thường được gọi là IL-17. IL-17 bao gồm hai monome được nối bởi các liên kết disunfua để tạo thành cấu trúc homodime (Miossec và Kolls, 2012). Ngoài IL-17A ra, thành viên chính khác trong họ này là IL-17F. Một số bằng chứng cho thấy rằng IL-17F và IL-17A, mặc dù chúng có nhiều tác dụng chung, nhưng có thể có nhiều tác dụng khác nhau trong một số tình trạng nhất định như viêm phổi. Các xytokin IL-17 gắn kết với các thụ thể IL-17 (IL-17R) nằm trong màng của các loại tế bào chọn lọc. Mặc dù có nhiều kiểu phụ của thụ thể IL-17, phức hợp IL-17RA/IL-17RC là cần thiết cho hoạt tính của IL-17A và IL-17F. IL-17RA có đặc tính bất thường về sự truyền tín hiệu qua một con đường liên quan đến protein chuyển đổi (ACT1) chứ không phải Janus kinaza/yếu tố dẫn truyền tín hiệu và yếu tố hoạt hóa con đường phiên

mã (JAK / STAT) được sử dụng bởi hầu hết các thụ thể interleukin. Sự liên kết của IL-17A với IL-17RA hoạt hóa con đường yếu tố nhân kapa B (NF-κB) gây tiền viêm và các yếu tố gây tiền viêm của con đường protein kinaza hoạt hóa mitogen (MAPK) như kinaza đầu tận cùng N JUN (JNK), p38 và kinaza liên quan đến tín hiệu ngoại bào (ERK). Hoạt tính IL-17 kích thích sự bài tiết IL-6 và IL-8 ra khỏi các tế bào trung mô và dẫn đến tình trạng sốt cùng với sự tích tụ bạch cầu trung tính trong máu và mô. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng để ức chế sự bài tiết IL-6 và IL-8 ra khỏi các tế bào trung mô. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn hoặc ức chế tình trạng sốt ở bệnh nhân.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn sự tích tụ bạch cầu trung tính trong máu hoặc mô của bệnh nhân.

Ngoài sự đóng góp vào tình trạng viêm cấp tính, IL-17 cũng đóng góp vào tình trạng viêm mãn tính (Miossec và Kolls, 2012). Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn hoặc điều trị tình trạng viêm mãn tính. IL-17 kích thích sự sản sinh các enzym metalloproteinaza cơ chất (các MMP), mà có thể làm suy yếu sụn ở các khớp trong số các tác dụng khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn hoặc điều trị tình trạng thoái hóa sụn khớp ở bệnh nhân. IL-17 cũng làm tăng sự biểu hiện của chất hoạt hóa thụ thể của phối tử NF-κB(RANKL) trong các nguyên bào xương, dẫn đến sự biệt hóa và hoạt hóa các nguyên bào xương và thoái hóa xương. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn hoặc điều trị sự thoái hóa xương ở bệnh nhân. Tùy thuộc vào tế bào đích được tiếp xúc với nó, IL-17 có thể kích thích sự sản sinh IL-6, IL-8, IL-1, yếu tố hoại tử khối u (TNF), các MMP, nitric oxit, hoặc một số protein khác có liên quan đến các tình trạng gây viêm (*ví dụ*, yếu tố mô, CCL20, G-CSF và GM-CSF). Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ức chế sự sản sinh IL-6, IL-8, IL-1, yếu tố hoại tử khối u (TNF), các MMP, nitric oxit, hoặc một số protein khác có liên quan đến các tình trạng gây viêm (*ví dụ*, yếu tố mô, CCL20, G-CSF và GM-CSF).

Mặc dù IL-17 đóng vai trò trong sự đáp ứng miễn dịch với các tác nhân gây bệnh xâm chiếm, hoạt tính IL-17 quá mức kéo theo các bệnh lý liên quan đến tình trạng đáp ứng miễn dịch quá mức với nhiễm khuẩn. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn hoặc điều trị tình trạng đáp ứng miễn dịch quá mức với nhiễm khuẩn. Ví dụ, IL-17 kéo theo tình trạng viêm dây thần kinh nặng liên quan đến nhiễm *Toxoplasma gondii* và tăng mức độ nghiêm trọng của các tổn thương liên quan đến nhiễm *Leishmania*. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn tình trạng viêm dây thần kinh, ví dụ, viêm dây thần kinh liên quan đến nhiễm *Toxoplasma gondii*. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn các tổn thương liên quan đến nhiễm *Leishmania*. Trong các trường hợp này và các trường hợp khác, IL-17 có vẻ như đóng vai trò trong việc duy trì sự lây nhiễm, thúc đẩy tình trạng đáp ứng gây viêm quá mức, và ức chế sự thanh thải tác nhân lây nhiễm (Waite và Skokos, 2012). Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ngăn chặn tình trạng đáp ứng gây viêm quá mức và/hoặc thúc đẩy sự thanh thải tác nhân lây nhiễm.

Các thuốc nhắm đích IL-17 đã tham gia các thử nghiệm lâm sàng cho nhiều tình trạng gây viêm khác nhau, bao gồm bệnh vẩy nến, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm màng bồ đào, bệnh Behcet, bệnh vẩy nến do viêm khớp, bệnh Crohn, viêm đa khớp dạng thấp, hội chứng mắt khô, đa xơ cứng, bệnh ghép so với vật chủ, và hen suyễn. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn một hoặc nhiều bệnh này hoặc các rối loạn. Bằng chứng tiền lâm sàng cũng liên quan đến IL-17 trong bệnh lý về bệnh tiểu đường Typ 1, và các tế bào Th17 tăng cao ở các bệnh nhân mắc rối loạn Still khởi phát ở người lớn, một bệnh tự miễn khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị Bệnh tiểu đường Typ 1. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn rối loạn Still khởi phát ở người lớn. Hoạt tính của các tế bào Th17 kéo theo sự phát triển của bệnh ghép so với vật chủ sau ghép tế bào gốc dị gen (*ví dụ*, tủy xương) (Fujiwara, *và đồng tác giả*, 2014). Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh

nhân để điều trị hoặc ngăn chặn bệnh ghép so với vật chủ, ví dụ, sau ghép tế bào gốc dị gen (*ví dụ*, tủy xương). Căn cứ vào nhiều bằng chứng có được cho đến nay, có khả năng rằng các liệu pháp này làm giảm mức biểu hiện của IL-17 hoặc mặt khác làm giảm mức tế bào IL-17 trong các mô tuần hoàn hoặc các mô đích (*ví dụ*, các kháng thể đơn dòng kháng IL17) có thể có nhiều áp dụng rộng rãi trong việc điều trị các bệnh tự miễn và các tình trạng gây viêm khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để làm giảm mức biểu hiện của IL-17 hoặc mức tế bào IL-17 trong các mô tuần hoàn hoặc các mô đích (*ví dụ*, các kháng thể đơn dòng kháng IL17). Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị các bệnh tự miễn hoặc các tình trạng gây viêm khác.

Việc sản sinh quá mức IL-17 hoặc số lượng các tế bào Th17 tăng cao đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên bệnh nhân hoặc các mô hình động vật của một số lượng lớn các tình trạng, bao gồm các bệnh tự miễn, thần kinh các rối loạn, các bệnh tim mạch, bệnh ung thư, tâm thần và rối loạn tâm thần kinh các rối loạn, các tình trạng gây viêm cấp tính và mãn tính, các hội chứng đau mãn tính, từ chối bộ phận ghép hoặc bệnh ghép so với vật chủ, hoặc hen suyễn và các tình trạng dị ứng khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn một hoặc nhiều bệnh này hoặc các rối loạn.

Cả sự biệt hóa các tế bào Th17 và sự sản sinh IL-17 của chúng đều được điều hòa đến một mức độ đáng kể bởi thụ thể mồ côi liên quan đến RAR RORγt, một thành viên của họ thụ thể hormon hạt nhân. Sự biểu hiện của RORγt là phổ biến cho tất cả các loại các tế bào Th17. RORγ cũng điều hòa sự sản sinh IL-17 trong các loại tế bào khác, bao gồm các tế bào T γδ, các tế bào bạch huyết bẩm sinh, và các tế bào cảm ứng mô bạch huyết (Bronner *và đồng tác giả*, 2016). Sự ức chế hoạt tính của RORγt dẫn đến làm giảm mức biểu hiện của IL-17. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ức chế hoạt tính của RORγt.

Các hợp chất và các chế phẩm được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng để ức chế sự sản sinh IL-17 trong các môi trường nuôi cấy tế bào T của người mà được cho tiếp xúc với hỗn hợp của các xytokin được biết là gây ra sự biệt hóa trong các tế bào Th17. Theo một số phương án, khả năng hoạt động như là các chất chủ vận đảo ngược của RORγt cũng được thể hiện. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, có ý kiến

cho rằng, ví dụ, các cơ chế độc lập của RORγt có vẻ như góp phần vào sự ức chế sản sinh IL-17. Vì vậy, các hợp chất và các chế phẩm được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng để ức chế sự biệt hóa tế bào T thành tế bào Th17, cũng như ức chế sự sản sinh IL-17 bởi các tế bào Th17 trưởng thành. Theo một số phương án này, kết quả cuối cùng là sự giảm mức IL-17. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được sử dụng cho bệnh nhân để ức chế sự sản sinh IL-17 trong một hoặc nhiều trong số các mô hoặc các cơ quan của bệnh nhân.

III. Các công thức bào chế dược phẩm và đường sử dụng

Với mục đích sử dụng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị, các công thức bào chế dược phẩm (còn được gọi là các dạng bào chế dược phẩm, chế phẩm dược, sản phẩm dược phẩm, sản phẩm thuốc, dược chất điều trị, thuốc trị liệu, hoặc thuốc chữa bệnh) chứa một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế được xây dựng công thức bào chế cùng với một hoặc nhiều tá dược và/hoặc các chất mang thuốc phù hợp với đường sử dụng được chỉ định. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được xây dựng công thức bào chế theo cách thức có thể thay đổi để điều trị của các đối tượng người bệnh và/hoặc bệnh nhân thú y. Theo một số phương án, công thức bào chế bao gồm việc trộn hoặc kết hợp một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều trong số các tá dược sau: lactoza, sucroza, bột tinh bột, các este xenluloza của các axit kiềm, xenluloza các alkyl este, hoạt thạch, axit stearic, magiê stearat, magiê oxit, các muối natri và canxi của các axit phosphoric và sulfuric, gelatin, gôm cây keo, natri alginat, polyvinylpyrolidon, và/hoặc rượu polyvinyl. Theo một số phương án, *ví dụ*, để sử dụng qua đường uống, công thức bào chế dược phẩm có thể được tạo viên nén hoặc được bọc trong nang. Theo một số phương án, các hợp chất có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù đặc trong nước, polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mè, rượu benzyl, natri clorua, và/hoặc nhiều chất đệm khác nhau. Các công thức bào chế dược phẩm có thể phải chịu các thao tác sản xuất dược phẩm thông thường, như làm vô trùng và/hoặc có thể chứa các chất mang thuốc và/hoặc các tá dược như các chất bảo quản, các chất làm ổn định, các chất làm ẩm, các chất nhũ hóa, các chất tạo bao nang như các lipit, các dendrime, các polyme, các protein như albumin, hoặc các axit nucleic, và các chất đệm, *v.v...*

Các công thức bào chế dược phẩm có thể được sử dụng theo nhiều phương pháp khác nhau, *ví dụ*, qua đường uống hoặc đường tiêm (*ví dụ* dưới da, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, *v.v...*). Tùy thuộc vào đường sử dụng, các hợp chất theo sáng chế có thể được phủ trong một vật liệu để bảo vệ hợp chất này khỏi sự hoạt động của các axit và các tình trạng tự nhiên khác có thể làm bất hoạt hợp chất này. Để sử dụng hợp chất hoạt tính theo cách khác với cách dùng đường ngoài tiêu hóa, có thể cần phải phủ ngoài hợp chất cùng với, hoặc cho sử dụng đồng thời hợp chất cùng với, một vật liệu để ngăn chặn sự bất hoạt của nó. Ví dụ, hợp chất hoạt tính có thể được sử dụng cho bệnh nhân trong chất mang thích hợp, ví dụ, các liposom, hoặc chất pha loãng. Các chất pha loãng dược dụng bao gồm nước muối và các dung dịch đệm chứa nước. Các liposom chứa dịch nhũ tương CGF nước-trong-dầu-trong-nước cũng như các liposom thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, trong màng bụng, trong cột sống, hoặc trong não. Các dịch phân tán có thể được điều chế trong glyxerol, các polyetylen glycol lỏng, và các hỗn hợp của chúng và trong các loại dầu. Trong các điều kiện lưu trữ và sử dụng bình thường, các chế phẩm này có thể chứa chất bảo quản để ngăn chặn sự phát triển của các vi sinh vật.

Các chế phẩm dược phù hợp để sử dụng đường tiêm bao gồm các dung dịch chứa nước vô trùng (trong trường hợp hòa tan trong nước) hoặc các dịch phân tán và bột vô trùng cho bào chế dạng dùng thô của các dung dịch tiêm vô trùng hoặc dịch phân tán. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường dịch phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (như, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và chất tương tự), các hỗn hợp phù hợp của chúng, và các loại dầu thực vật. Tính lưu động thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng một lớp phủ như lexithin, bằng cách duy trì kích cỡ hạt cần thiết trong trường hợp dịch phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn chặn sự hoạt động của các vi sinh vật có thể đạt được bởi các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit ascorbic, thimerosal, và các chất tương tự. Trong nhiều trường hợp, sẽ ưu tiên hơn là bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, các đường, natri clorua, hoặc các rượu đa chức như manitol và sorbitol, trong chế phẩm. Khả năng hấp thụ kéo dài của các chế phẩm tiêm có thể được mang lại bằng cách đưa vào trong chế phẩm một chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat hoặc gelatin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đường uống, ví dụ, với chất pha loãng trơ hoặc chất mang có thể ăn được. Các hợp chất và các thành phần khác cũng có thể được bọc kín trong viên nang gelatin vỏ mềm hoặc cứng, được ép thành các viên nén, hoặc được đưa trực tiếp vào chế độ ăn uống của đối tượng. Để sử dụng trị liệu qua đường uống, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tá dược và được sử dụng dưới dạng các viên nén ăn được, các viên nén ngậm áp má, viên ngậm hình thoi, viên nang, cồn ngọt, hỗn dịch, sirô, viên nhện, và các dạng tương tự. Tỷ lệ phần trăm của hợp chất trị liệu trong các chế phẩm và các dạng bào chế có thể, tất nhiên, là khác nhau. Lượng hợp chất trị liệu trong các công thức bào chế dược phẩm này là một liều lượng thích hợp sẽ thu được.

Hợp chất trị liệu cũng có thể được sử dụng tại chỗ cho da, mắt, tai, hoặc màng nhầy. Việc sử dụng hợp chất trị liệu tại chỗ có thể bao gồm các công thức bào chế chứa các hợp chất dưới dạng dung dịch dùng tại chỗ, thuốc xức ngoài da, kem, thuốc mỡ, gel, thuốc bọt, miếng dán qua da, hoặc cồn thuốc. Khi hợp chất trị liệu được xây dựng công thức bào chế để sử dụng tại chỗ, hợp chất có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất làm tăng tính thấm của hợp chất qua mô mà nó được cấp đến. Theo các phương án khác, dự tính rằng phương thức sử dụng tại chỗ được sử dụng cho mắt. Cách sử dụng như vậy có thể được áp dụng cho bề mặt giác mạc, kết mạc hoặc màng cứng. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, có ý kiến cho rằng, việc sử dụng cho bề mặt của mắt cho phép hợp chất trị liệu đi vào phần sau của mắt. Chế phẩm sử dụng tại chỗ cho mắt có thể được xây dựng công thức bào chế dưới dạng dung dịch, hỗn dịch, thuốc mỡ, gel, hoặc nhũ dịch. Cuối cùng, việc sử dụng tại chỗ cũng có thể bao gồm việc sử dụng cho màng nhầy niêm mạc như bên trong miệng. Việc sử dụng như vậy có thể trực tiếp tại một vị trí cụ thể trong màng nhầy niêm mạc như răng, chỗ đau, hoặc vết loét. Theo cách khác, nếu muốn phân phối cục bộ thuốc đến phổi, hợp chất trị liệu có thể được sử dụng bằng cách xông hít trong công thức bào chế dạng khí dung hoặc bột khô.

Theo một số phương án, có thể đạt được lợi ích khi xây dựng công thức bào chế các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều lượng cho dễ sử dụng và đồng đều về liều lượng. Dạng đơn vị liều lượng như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các đơn vị vật lý riêng biệt phù hợp dưới dạng các liều lượng đơn nhất cho các đối tượng được điều trị; mỗi đơn vị chứa một lượng được xác định trước của hợp chất trị liệu được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần

thiết. Theo một số phương án, đặc điểm kỹ thuật của các dạng đơn vị liều lượng theo sáng chế được quyết định bởi và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc điểm độc đáo của hợp chất trị liệu và hiệu quả trị liệu đặc biệt cần đạt được, và (b) những điểm hạn chế vốn có trong lĩnh vực bào chế hợp chất trị liệu để điều trị tình trạng đã được chọn ở bệnh nhân. Theo một số phương án, các hợp chất hoạt tính được sử dụng với một liều lượng hữu hiệu trị liệu đủ để điều trị một tình trạng đi kèm với một tình trạng ở bệnh nhân. Ví dụ, hiệu quả của hợp chất có thể được đánh giá trong hệ thống mô hình động vật mà có thể dự đoán được hiệu quả trong việc điều trị bệnh ở người hoặc động vật khác.

Theo một số phương án, khoảng liều hiệu quả đối với hợp chất trị liệu có thể được ngoại suy từ các liều hiệu quả được xác định trong các nghiên cứu trên động vật cho nhiều loại động vật khác nhau. Nói chung liều tương đương trên người (HED) theo mg/kg có thể được tính theo công thức sau (xem, *ví dụ,* Reagan-Shaw *và đồng tác giả, FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn):

HED (mg/kg) = Liều trên động vật (mg/kg) × (K_m cho động vật/ K_m cho người)

Việc sử dụng các hệ số K_m trong các kết quả chuyển đổi về giá trị HED chính xác hơn, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (BSA) thay vì chỉ dựa trên trọng lượng cơ thể. Các giá trị K_m cho người và các loài động vật khác nhau là được biết rõ. Ví dụ, K_m cho một người nặng trung bình 60 kg (với BSA 1,6 m^2) là 37, trong khi một đứa trẻ nặng 20 kg (BSA 0,8 m^2) sẽ có K_m là 25. K_m cho một số mô hình động vật có liên quan cũng được biết rõ, bao gồm: K_m cho chuột nhắt là 3 (căn cứ vào cân nặng là 0,02 kg và BSA là 0,007); K_m cho chuột đồng là 5 (căn cứ vào cân nặng là 0,08 kg và BSA là 0,02); K_m chuột cống là 6 (căn cứ vào cân nặng là 0,15 kg và BSA là 0,025) và K_m cho khỉ là 12 (căn cứ vào cân nặng là 3 kg và BSA là 0,24).

Lượng chính xác của chế phẩm trị liệu tùy thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ chuyên môn và riêng biệt cho từng cá thể. Tuy nhiên, liều HED theo tính toán cung cấp một hướng dẫn chung. Các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều bao gồm tình trạng lâm sàng và thể chất của bệnh nhân, đường sử dụng, mục tiêu điều trị theo dự định và tính hiệu lực, tính ổn định và độc tính của công thức bào chế trị liệu cụ thể.

Liều lượng thực tế của hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng có thể được xác định bởi các yếu tố vật lý và sinh lý như loại động vật được điều trị, tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, mức độ nghiêm

trọng của tình trạng, loại bệnh đang được điều trị, các can thiệp điều trị trước đó hoặc đồng thời, bệnh tự phát của đối tượng và đường sử dụng. Những yếu tố này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Thông thường, bác sĩ chuyên môn chịu trách nhiệm cho việc sử dụng sẽ xác định nồng độ của (các)thành phần hoạt tính trong chế phẩm và (các)liều thích hợp cho từng đối tượng riêng lẻ. Liều lượng có thể được bác sĩ riêng điều chỉnh trong trường hợp có biến chứng bất kỳ.

Theo một số phương án, lượng hữu hiệu trị liệu thông thường sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 1000 mg/kg, từ khoảng 0,01 mg/kg đến 750 mg/kg, từ khoảng 100 mg/kg đến 500 mg/kg, từ khoảng 1 mg/kg đến 250 mg/kg, từ khoảng 10 mg/kg đến 150 mg/kg trong một hoặc nhiều lần sử dụng liều hàng ngày, trong một hoặc vài ngày (tất nhiên tùy thuộc vào phương thức sử dụng chế phẩm và các yếu tố được thảo luận ở trên). Các khoảng liều thích hợp khác bao gồm 1 mg đến 10.000 mg mỗi ngày, 100 mg đến 10.000 mg mỗi ngày, 500 mg đến 10.000 mg mỗi ngày, và 500 mg đến 1.000 mg mỗi ngày. Theo một số phương án cụ thể, lượng này là thấp hơn 10.000 mg mỗi ngày với khoảng liều là 750 mg đến 9.000 mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, lượng hợp chất hoạt tính trong công thức bào chế dược phẩm là từ khoảng 2 đến 75 phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án này, lượng này là từ khoảng 25 đến 60 phần trăm trọng lượng.

Liều duy nhất hoặc đa liều chứa các chất trị liệu được dự tính. Khoảng thời gian mong muốn để phân phối chế phẩm đa liều có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này chỉ sử dụng thử nghiệm thông thường. Như một ví dụ, các đối tượng có thể được cho sử dụng hai liều mỗi ngày trong khoảng thời gian xấp xỉ 12 giờ. Theo một số phương án, chất trị liệu này được sử dụng một lần một ngày.

(Các) chất trị liệu có thể được sử dụng theo lịch biểu hàng ngày. Như được sử dụng ở đây lịch biểu hàng ngày dùng để chỉ khoảng thời gian chỉ định được xác định trước. Lịch biểu hàng ngày có thể bao gồm các khoảng thời gian giống hệt nhau hoặc khác nhau về độ dài, miễn là lịch biểu này được xác định trước. Chẳng hạn, lịch biểu hàng ngày có thể liên quan việc sử dụng hai lần một ngày, mỗi ngày, hai ngày một lần, ba ngày một lần, bốn ngày một lần, năm ngày một lần, sáu ngày một lần, trên cơ sở hàng tuần, trên cơ sở hàng tháng hoặc số ngày hoặc số tuần bất kỳ được đặt cách nhau. Theo cách khác, lịch biểu hàng ngày được xác định trước có thể liên quan việc sử dụng trên cơ sở hai lần mỗi ngày trong tuần đầu tiên, tiếp theo là trên cơ sở hàng ngày trong vài tháng,

v.v... Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất rằng (các)chất trị liệu có thể được đưa vào qua đường uống và rằng thời điểm uống là có hoặc không phụ thuộc vào lượng thức ăn đưa vào cơ thể. Vì vậy, ví dụ, chất trị liệu được uống vào mỗi buổi sáng và/hoặc mỗi buổi tối, bất kể khi nào đối tượng đã ăn rồi hay sẽ ăn.

IV. Liệu pháp kết hợp

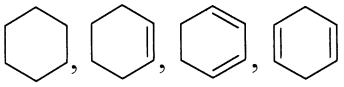
Bên cạnh việc được sử dụng làm liệu pháp đơn trị liệu, các hợp chất theo sáng chế có thể cũng tìm thấy cách sử dụng trong các liệu pháp kết hợp. Liệu pháp kết hợp hiệu quả có thể đạt được với một chế phẩm duy nhất hoặc công thức bào chế dược lý bao gồm cả hai chất trị liệu, hoặc với hai chế phẩm hoặc công thức bào chế riêng biệt, được sử dụng cùng một lúc, trong đó một chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chế phẩm khác chứa (các)chất trị liệu thứ hai. Theo cách khác, liệu pháp này có thể thực hiện trước hoặc sau việc điều trị bằng chất khác với các khoảng thời gian từ vài phút đến vài tháng.

Các ví dụ không giới hạn về liệu pháp kết hợp này bao gồm dạng kết hợp của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế cùng với một chất kháng viêm khác, chất hóa trị liệu, liệu pháp xạ trị, chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, chất chống co giật, chất ổn định tâm trạng, chất chống nhiễm trùng, chất chống tăng huyết áp, chất làm giảm cholesterol hoặc chất điều biến lipit máu khác, chất thúc đẩy giảm cân, chất chống huyết khối, chất điều trị hoặc ngăn chặn các biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, chất chống tiểu đường, chất làm giảm thải ghép hoặc bệnh ghép so với vật chủ, chất chống viêm khớp, chất giảm đau, chất chống hen suyễn hoặc chất điều trị khác cho các bệnh về đường hô hấp, hoặc chất điều trị hoặc ngăn chặn các rối loạn về da. Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất được dự định để cải thiện đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân với bệnh ung thư, bao gồm (nhưng không giới hạn ở) các vắc-xin bệnh ung thư. Xem Lu *và đồng tác giả* (2011), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

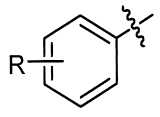
V. Định nghĩa

Khi được sử dụng trong phạm vi nhóm hóa học: "hydro" có nghĩa là −H; "hydroxy" có nghĩa là −OH; "oxo" có nghĩa là =O; "carbonyl" có nghĩa là −C(=O)−; "carboxy" có nghĩa là −C(=O)OH (còn được viết là −COOH hoặc $-CO_2H$); "halo" độc lập có nghĩa là −F, −Cl, −Br hoặc −I; "amino" có nghĩa là $-NH_2$; "hydroxyamino" có nghĩa là −NHOH; "nitro" có nghĩa là $-NO_2$; imino có nghĩa là =NH; "xyano" có nghĩa là −CN; "isoxyanat" có nghĩa là −N=C=O; "azido" có nghĩa là $-N_3$; trong trường hợp hóa

trị một "phosphat" có nghĩa là $-OP(O)(OH)_2$ hoặc dạng được khử proton của nó; trong trường hợp hóa trị hai "phosphat" có nghĩa là $-OP(O)(OH)O-$ hoặc dạng được khử proton của nó; "mercapto" có nghĩa là $-SH$; và "thio" có nghĩa là $=S$; "sulfonyl" có nghĩa là $-S(O)_2-$; và "sulfinyl" có nghĩa là $-S(O)-$.

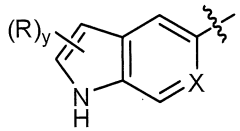
Trong trường hợp công thức hóa học, ký hiệu "–" có nghĩa là liên kết đơn, "=" có nghĩa là liên kết đôi, và "≡" có nghĩa là liên kết ba. Ký hiệu "----" để chỉ liên kết tùy ý, mà nếu ký hiệu này có mặt liên kết này là đơn hoặc đôi. Ký hiệu "====" để chỉ liên kết đơn hoặc liên kết đôi. Do đó, công thức  bao gồm, ví dụ,  và  . Và cần phải hiểu rằng không có nguyên tử tạo vòng nào như vậy tạo thành một phần của nhiều hơn một liên kết đôi. Hơn nữa, cần nhận thấy rằng ký hiệu liên kết đồng hóa trị "–", khi nối một hoặc hai nguyên tử lập thể, không chỉ ra hóa học lập thể ưu tiên bất kỳ nào. Thay vào đó, nó bao gồm tất cả các đồng phân lập thể cũng như các hỗn hợp của chúng. Ký hiệu "", khi được vẽ vuông góc với một liên kết (*ví dụ*, đối với metyl) chỉ ra điểm gắn của nhóm này. Cần nhận thấy rằng điểm gắn thường chỉ được xác định theo cách này đối với các nhóm lớn hơn để hỗ trợ người đọc xác định rõ ràng điểm gắn. Ký hiệu "  " có nghĩa là liên kết đơn tại đó nhóm được gắn với phần đáy lớn của hình nêm gần nhất với người xem là "hướng ra ngoài mặt phẳng tờ giấy (out of the page)." Ký hiệu "" có nghĩa là liên kết đơn tại đó nhóm được gắn phần với đáy lớn của hình nêm xa khỏi người xem là "hướng vào trong mặt phẳng tờ giấy (into the page)". Ký hiệu "  " có nghĩa là liên kết đơn tại đó hình dạng quanh liên kết đôi (*ví dụ*, *E* hoặc *Z*) là không xác định. Do đó, cả hai lựa chọn, cũng như các kết hợp của chúng được dự định. Hóa trị không xác định bất kỳ trên một nguyên tử của một cấu trúc được minh họa trong sáng chế hoàn toàn để chỉ nguyên tử hydro được liên kết với nguyên tử đó. Dấu chấm đậm trên nguyên tử cacbon chỉ ra rằng hydro được gắn vào cacbon đó được định hướng ra khỏi mặt phẳng tờ giấy.

Khi một biến được mô tả là "nhóm linh động" trên hệ vòng, ví dụ, nhóm "R" trong công thức:



,

thì biến này có thể thay thế nguyên tử hydro bất kỳ được gắn vào nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử tạo vòng, bao gồm hydro được mô tả, được bao hàm, hoặc được xác định rõ ràng, miễn là tạo thành cấu trúc ổn định. Khi một biến được mô tả là "nhóm thay đổi" trên hệ vòng ngưng tụ, như ví dụ nhóm "R" trong công thức:



,

thì biến này có thể thay thế hydro bất kỳ được gắn vào nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử tạo vòng hoặc vòng bất kỳ trong số các vòng ngưng tụ trừ khi được quy định khác. Hydro có thể thay thế bao gồm các hydro được mô tả (*ví dụ*, hydro được gắn vào nitơ trong công thức nêu trên), hydro được bao hàm (*ví dụ*, hydro trong công thức nêu trên mà không được minh họa nhưng được hiểu là có mặt), hydro được xác định rõ ràng, và các hydro tùy ý mà sự có mặt của các hydro này phụ thuộc vào sự đồng nhất của nguyên tử tạo vòng (*ví dụ,* hydro được gắn vào nhóm X, khi X là −CH−), miễn là hình thành cấu trúc ổn định. Trong ví dụ được mô tả, R có thể nằm trên vòng 5 cạnh hoặc 6 cạnh của hệ vòng ngưng tụ. Trong công thức nêu trên, chỉ số dưới "y" ngay sau R được đặt trong ngoặc đơn, để chỉ biến số. Trừ khi được quy định khác, biến này có thể là 0, 1, 2, hoặc số nguyên bất kỳ lớn hơn 2, chỉ bị giới hạn ở số lượng tối đa các nguyên tử hydro có thể thay thế của vòng hoặc hệ vòng.

Đối với các nhóm hóa học và các lớp hợp chất, số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm hoặc lớp này được xác định như sau: "Cn" xác định số chính xác (n) nguyên tử cacbon trong nhóm/lớp này. "C≤n" xác định số lượng tối đa (n) nguyên tử cacbon mà có thể có trong nhóm/lớp này, với số lượng tối thiểu nhỏ nhất có thể có đối với nhóm/lớp đang thảo luận. Ví dụ, cần phải hiểu rằng số lượng tối thiểu nguyên tử cacbon trong các nhóm "$alkyl_{(C\leq 8)}$", "$alkandiyl_{(C\leq 8)}$", "$heteroaryl_{(C\leq 8)}$", "$axyl_{(C\leq 8)}$", và "$heteroxycloalkyl_{(C\leq 8)}$" là một, số lượng tối thiểu nguyên tử cacbon trong các nhóm "$alkenyl_{(C\leq 8)}$", "$alkendiyl_{(C\leq 8)}$", và "$alkynyl_{(C\leq 8)}$", là hai, số lượng tối thiểu nguyên tử cacbon trong nhóm "$xycloalkyl_{(C\leq 8)}$" và "$xycloalkandiyl_{(C\leq 8)}$" là ba, và số lượng tối thiểu nguyên tử cacbon trong các nhóm "$aryl_{(C\leq 8)}$" và "$arendiyl_{(C\leq 8)}$" là sáu. "Cn-n′" xác định cả số lượng tối thiểu (n) và số lượng tối đa (n′) nguyên tử cacbon trong nhóm này. Do đó, "$alkyl_{(C2\text{-}10)}$" chỉ rõ các nhóm alkyl có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon. Các chỉ số số cacbon này có thể đứng trước hoặc đứng sau nhóm hóa học hoặc lớp mà nó bổ nghĩa và

nó có thể được hoặc không được đặt trong ngoặc đơn, mà không biểu thị thay đổi bất kỳ về mặt ý nghĩa. Do đó, tất cả các thuật ngữ "C5 olefin", "C5-olefin", "olefin$_{(C5)}$", và "olefin$_{C5}$" là đồng nghĩa. Khi nhóm hóa học hoặc lớp hợp chất bất kỳ trong số các nhóm hóa học hoặc lớp hợp chất được xác định trong bản mô tả này được bổ nghĩa bởi thuật ngữ "được thế", thì nguyên tử cacbon bất kỳ trong gốc này thay thế nguyên tử hydro không được tính. Do đó metoxyhexyl, có tổng cộng bảy nguyên tử cacbon, là một ví dụ về alkyl được thế$_{(C1-6)}$. Trừ khi được quy định khác, nhóm hóa học hoặc lớp hợp chất bất kỳ được liệt kê trong yêu cầu bảo hộ mà không có giới hạn số nguyên tử cacbon, thì sẽ có giới hạn số nguyên tử cacbon là nhỏ hơn hoặc bằng mười hai.

Thuật ngữ "bão hòa" khi được sử dụng để bổ nghĩa cho một hợp chất hoặc nhóm hóa học có nghĩa là hợp chất hoặc nhóm hóa học này không có liên kết đôi cacbon-cacbon và không có liên kết ba cacbon-cacbon, ngoại trừ được ghi chú dưới đây. Khi thuật ngữ này được sử dụng để bổ nghĩa cho một nguyên tử, có nghĩa là nguyên tử này không là một phần của liên kết đôi hoặc liên kết ba bất kỳ. Trong trường hợp kiểu được thế của các nhóm bão hòa, một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon oxy hoặc liên kết đôi cacbon nitơ có thể có mặt. Và khi có mặt một liên kết như vậy, thì không loại trừ các liên kết đôi cacbon-cacbon có thể xuất hiện như là một phần của hiện tượng hỗ biến keto-enol hoặc hiện tượng hỗ biến imin/enamin. Khi thuật ngữ "bão hòa" được sử dụng để bổ nghĩa cho một dung dịch chứa một chất, điều này có nghĩa là không thể hoà tan thêm chất này vào dung dịch này.

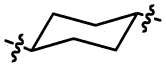
Thuật ngữ "béo" có nghĩa là hợp chất hoặc nhóm hóa học được bổ nghĩa là hợp chất hoặc nhóm mạch vòng hoặc không vòng, nhưng không thơm. Trong các hợp chất/nhóm béo, các nguyên tử cacbon có thể nối với nhau trên các mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc các vòng không thơm (vòng no). Các hợp chất/nhóm béo có thể bão hòa, mà được nối bằng các liên kết đơn cacbon-cacbon (các alkan/alkyl), hoặc không bão hòa, bằng một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon (các alken/alkenyl) hoặc bằng một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon (các alkyn/alkynyl).

Thuật ngữ "thơm" có nghĩa là hợp chất hoặc nhóm hóa học được bổ nghĩa có vòng không bão hòa phẳng của các nguyên tử có $4n$ +2 electron trong hệ thống π mạch vòng liên hợp hoàn toàn.

Thuật ngữ "alkyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo bão hòa hóa trị một có nguyên tử cacbon là điểm gắn, cấu trúc không vòng

thẳng hoặc phân nhánh, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Các nhóm $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr hoặc propyl), $-CH(CH_3)_2$ (*i*-Pr, ^{i}Pr hoặc isopropyl), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-butyl), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (isobutyl), $-C(CH_3)_3$ (*tert*-butyl, *t*-butyl, *t*-Bu hoặc ^{t}Bu), và $-CH_2C(CH_3)_3$ (*neo*-pentyl) là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkyl. Thuật ngữ "alkandiyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo bão hòa hóa trị hai, có một hoặc hai (các) nguyên tử cacbon bão hòa là (các) điểm gắn, cấu trúc không vòng thẳng hoặc phân nhánh, không có các liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Các nhóm $-CH_2-$ (metylen), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, và $-CH_2CH_2CH_2-$ là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkandiyl. Thuật ngữ "alkyliden" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm hóa trị hai $=CRR'$ trong đó R và R′ độc lập là hydro hoặc alkyl. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkyliden bao gồm: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$, và $=C(CH_3)_2$. "Alkan" đề cập đến lớp các hợp chất có công thức H–R, trong đó R là alkyl như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$. Các nhóm sau đây là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkyl được thế: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, và $-CH_2CH_2Cl$. Thuật ngữ "haloalkyl" là nhóm con của alkyl được thế, trong đó sự thế nguyên tử hydro giới hạn ở halo (*nghĩa là* $-F$, $-Cl$, $-Br$, hoặc $-I$) sao cho không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon, hydro và halogen có mặt. Nhóm, $-CH_2Cl$ là ví dụ không giới hạn sáng chế về haloalkyl. Thuật ngữ "floalkyl" là nhóm con của alkyl được thế, trong đó sự thế nguyên tử hydro giới hạn ở flo sao cho không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon, hydro và flo có mặt. Các nhóm $-CH_2F$, $-CF_3$, và $-CH_2CF_3$ là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo bão hòa hóa trị một có nguyên tử cacbon là điểm gắn, nguyên tử

cacbon này tạo thành một phần của một hoặc nhiều cấu trúc vòng không thơm, không có các liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Các ví dụ không giới hạn sáng chế bao gồm: $-CH(CH_2)_2$ (xyclopropyl), xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl (Cy). Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ này không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) được gắn vào nguyên tử cacbon của cấu trúc vòng không thơm. Thuật ngữ "xycloalkandiyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo bão hòa hóa trị hai có hai nguyên tử cacbon là các điểm gắn, không có các liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Nhóm  là ví dụ không giới hạn sáng chế về nhóm xycloalkandiyl. "Xycloalkan" đề cập đến lớp các hợp chất có công thức H–R, trong đó R là xycloalkyl như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$.

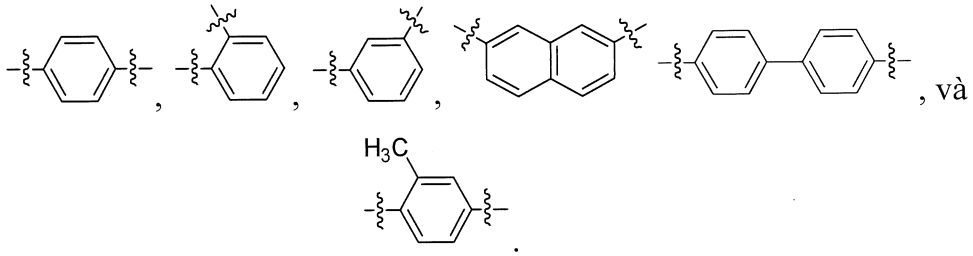
Thuật ngữ "alkenyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo không bão hòa hóa trị một có nguyên tử cacbon là điểm gắn, cấu trúc không vòng, thẳng hoặc phân nhánh, ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm, không có liên kết ba cacbon-cacbon, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Các ví dụ không giới hạn sáng chế bao gồm: $-CH=CH_2$ (vinyl), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (allyl), $-CH_2CH=CHCH_3$, và $-CH=CHCH=CH_2$. Thuật ngữ "alkendiyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo không bão hòa hóa trị hai, có hai nguyên tử cacbon là các điểm gắn, cấu trúc mạch thẳng hoặc phân nhánh, cấu trúc không vòng mạch thẳng hoặc phân nhánh, ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm, không có liên kết ba cacbon-cacbon, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Các nhóm $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$, và $-CH_2CH=CHCH_2-$ là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkendiyl. Cần nhận thấy rằng trong khi nhóm alkendiyl là nhóm béo, khi được nối với cả hai đầu, thì nhóm này không loại trừ việc tạo thành một phần của cấu trúc thơm. Các thuật ngữ "alken" và "olefin" đồng nghĩa và đề cập đến lớp các

hợp chất có công thức H–R, trong đó R là alkenyl như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Tương tự, các thuật ngữ "alken đầu tận cùng" và "α-olefin" đồng nghĩa và đề cập đến alken chỉ có một liên kết đôi cacbon-cacbon, trong đó liên kết này là một phần của nhóm vinyl ở một đầu của phân tử. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, $–CO_2H$, –C(O)H, $–CO_2CH_3$, –CN, –SH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–C(O)CH_3$, $–NHCH_3$, $–NHCH_2CH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–OC(O)CH_3$, $–NHC(O)CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2OH$, hoặc $–S(O)_2NH_2$. Các nhóm –CH=CHF, –CH=CHCl và –CH=CHBr là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkenyl được thế.

Thuật ngữ "alkynyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm béo không bão hòa hóa trị một có nguyên tử cacbon là điểm gắn, cấu trúc không vòng thẳng hoặc phân nhánh, ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, và không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ alkynyl không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon không thơm. Các nhóm $–C≡CH$, $–C≡CCH_3$, và $–CH_2C≡CCH_3$ là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm alkynyl. "Alkyn" đề cập đến lớp các hợp chất có công thức H–R, trong đó R là alkynyl. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, $–CO_2H$, –C(O)H, $–CO_2CH_3$, –CN, –SH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–C(O)CH_3$, $–NHCH_3$, $–NHCH_2CH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–OC(O)CH_3$, $–NHC(O)CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_2OH$, hoặc $–S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "aryl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm thơm không bão hòa hóa trị một có nguyên tử cacbon thơm là điểm gắn, nguyên tử cacbon này tạo thành một phần của một hoặc nhiều cấu trúc vòng thơm, mỗi cấu trúc này có sáu nguyên tử tạo vòng mà tất cả các nguyên tử này đều là cacbon, và trong đó nhóm này không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Nếu có nhiều hơn một vòng, các vòng này có thể được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ. Các vòng không ngưng tụ được nối bằng liên kết đồng hóa trị. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ aryl không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) gắn vào vòng thơm thứ nhất hoặc vòng thơm khác bất kỳ có mặt. Các ví dụ

không giới hạn sáng chế về các nhóm aryl bao gồm phenyl (Ph), metylphenyl, (dimetyl)phenyl, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etylphenyl), naphthyl, và nhóm hóa trị một có nguồn gốc từ biphenyl (*ví dụ*, 4-phenylphenyl). Thuật ngữ "arendiyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến là nhóm thơm hóa trị hai có hai nguyên tử cacbon thơm là các điểm gắn, các nguyên tử cacbon này tạo thành một phần của một hoặc nhiều cấu trúc vòng thơm có sáu cạnh, mỗi cấu trúc này có sáu nguyên tử tạo vòng mà tất cả các nguyên tử này đều là nguyên tử cacbon, và trong đó nhóm hóa trị hai này không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon và hydro. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ arendiyl không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl, aryl, và/hoặc aralkyl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) gắn vào vòng thơm thứ nhất hoặc vòng thơm khác bất kỳ có mặt. Nếu có nhiều hơn một vòng, các vòng này có thể được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ. Các vòng không ngưng tụ được nối bằng liên kết đồng hóa trị. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm arendiyl bao gồm:

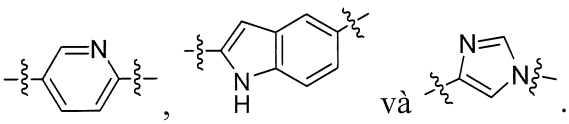


"Aren" đề cập đến lớp các hợp chất có công thức H–R, trong đó R là aryl như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Benzen và toluen là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các aren. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế" một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "aralkyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm hóa trị một –alkandiyl–aryl, trong đó các thuật ngữ alkandiyl và aryl mỗi thuật ngữ được sử dụng theo cách phù hợp với các định nghĩa được cung cấp trên đây. Các ví dụ không giới hạn sáng chế là: phenylmetyl (benzyl, Bn) và 2-phenyl-etyl. Khi thuật ngữ aralkyl được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế" một hoặc nhiều nguyên tử hydro từ nhóm alkandiyl và/hoặc nhóm aryl độc lập được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$,

$-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về aralkyl được thế là: (3-clophenyl)-metyl, và 2-clo-2-phenyl-eth-1-yl.

Thuật ngữ "heteroaryl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm thơm hóa trị một có nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ thơm là điểm gắn, nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ này tạo thành một phần của một hoặc nhiều cấu trúc vòng thơm, mỗi cấu trúc vòng này có từ ba đến tám nguyên tử tạo vòng, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng của (các) cấu trúc vòng thơm này là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhóm heteroaryl không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon, hydro, nitơ thơm, oxy thơm và lưu huỳnh thơm. Nếu có nhiều hơn một vòng, các vòng này được ngưng tụ; tuy nhiên, thuật ngữ heteroaryl không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và/hoặc aralkyl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) được gắn vào một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm heteroaryl bao gồm furanyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl (Im), isoxazolyl, metylpyridinyl, oxazolyl, phenylpyridinyl, pyridinyl (pyridyl), pyrolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolyl, quinazolyl, quinoxalinyl, triazinyl, tetrazolyl, thiazolyl, thienyl, và triazolyl. Thuật ngữ "heteroarendiyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến là nhóm thơm bậc hai, có hai nguyên tử cacbon thơm, hai nguyên tử nitơ thơm, hoặc một nguyên tử cacbon thơm và một nguyên tử nitơ thơm là hai điểm gắn, các nguyên tử này tạo thành một phần của một hoặc nhiều cấu trúc vòng thơm, mỗi cấu trúc này có từ ba đến tám nguyên tử tạo vòng, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng của (các) cấu trúc vòng thơm này là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhóm hóa trị hai này không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon, hydro, nitơ thơm, oxy thơm và lưu huỳnh thơm. Nếu có nhiều hơn một vòng, thì các vòng này được ngưng tụ; tuy nhiên, thuật ngữ heteroarendiyl không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl hoặc aryl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) được gắn vào một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm heteroarendiyl bao gồm:

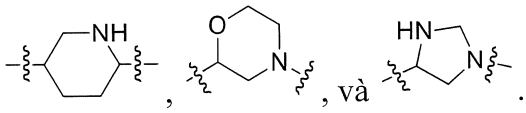


Thuật ngữ "*N*-heteroaryl" đề cập đến nhóm heteroaryl có nguyên tử nitơ là điểm gắn. "Heteroaren" đề cập đến lớp các hợp chất có công thức H–R, trong đó R là

heteroaryl. Pyridin và quinolin là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các heteroaren. Khi các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế" một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên vòng heteroaryl hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và/hoặc aralkyl được gắn vào đó độc lập được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm không thơm hóa trị một có nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ là điểm gắn, nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ này tạo thành một phần của một hoặc nhiều cấu trúc vòng không thơm, mỗi cấu trúc vòng này có từ ba đến tám nguyên tử tạo vòng, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng của (các) cấu trúc vòng không thơm này là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhóm heteroxycloalkyl không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon, hydro, nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nếu có nhiều hơn một vòng, thì các vòng này được ngưng tụ. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ này không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl hoặc xycloalkyl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) được gắn vào một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng. Ngoài ra, thuật ngữ này không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều liên kết đôi trong vòng hoặc hệ vòng, với điều kiện là nhóm thu được vẫn không thơm. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm aziridinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, oxiranyl, và oxetanyl. Thuật ngữ "heteroxycloalkandiyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm vòng hóa trị hai, có hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử nitơ, hoặc một nguyên tử cacbon và một nguyên tử nitơ là hai điểm gắn, các nguyên tử này tạo thành một phần của một hoặc nhiều (các) cấu trúc vòng trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng của (các) cấu trúc vòng không thơm này là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và trong đó nhóm hóa trị hai này không có nguyên tử nào khác ngoài cacbon, hydro, nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nếu có nhiều hơn một vòng, thì các vòng này được ngưng tụ. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ heteroxycloalkandiyl không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều nhóm alkyl (giới hạn số lượng cacbon cho phép) được gắn vào một hoặc nhiều nguyên tử tạo vòng. Ngoài ra,

thuật ngữ này không loại trừ sự có mặt của một hoặc nhiều liên kết đôi trên vòng hoặc hệ vòng, với điều kiện là nhóm thu được vẫn không thơm. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm heteroxycloalkandiyl bao gồm:



Thuật ngữ "*N*-heteroxycloalkyl" đề cập đến nhóm heteroxycloalkyl có nguyên tử nitơ làm điểm gắn. *N*-pyrolidinyl là ví dụ về nhóm này. Khi các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm alkyl và/hoặc xycloalkyl bất kỳ trong số các nhóm alkyl và/hoặc xycloalkyl được gắn vào đó độc lập được thế bằng −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "axyl" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm −C(O)R, trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, hoặc aryl như các thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Các nhóm, −CHO, $-C(O)CH_3$ (axetyl, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, và $-C(O)C_6H_4CH_3$ là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm axyl. "Thioaxyl" được định nghĩa theo cách tương tự, ngoại trừ nguyên tử oxy của nhóm −C(O)R được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh, −C(S)R. Thuật ngữ "aldehyt" tương ứng với nhóm alkyl, như được định nghĩa trên đây, được gắn vào nhóm −CHO. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế" một hoặc nhiều nguyên tử hydro (bao gồm nguyên tử hydro gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon của nhóm carbonyl hoặc thiocarbonyl, nếu có) độc lập được thế bằng −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, −C(O)H, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$. Các nhóm, $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$ (carboxyl), $-CO_2CH_3$ (metylcarboxyl), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$ (carbamoyl), và $-CON(CH_3)_2$, là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm axyl được thế.

Thuật ngữ "alkoxy" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm −OR, trong đó R là alkyl, như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Các ví dụ không giới hạn sáng chế bao gồm: $-OCH_3$ (metoxy), $-OCH_2CH_3$ (etoxy),

$-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (isopropoxy), hoặc $-OC(CH_3)_3$ (*tert*-butoxy). Các thuật ngữ "xycloalkoxy", "alkenyloxy", "alkynyloxy", "aryloxy", "aralkoxy", "heteroaryloxy", "heteroxycloalkoxy", và "axyloxy", khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế", đề cập đến các nhóm, được định nghĩa là −OR, trong đó R là xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, và axyl, tương ứng. Thuật ngữ "alkylthio" và "axylthio" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm −SR, trong đó R là alkyl và axyl, tương ứng. Thuật ngữ "rượu" tương ứng với alkan, như được định nghĩa trên đây, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy. Thuật ngữ "ete" tương ứng với alkan, như được định nghĩa trên đây, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm alkoxy. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "alkylamino" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm −NHR, trong đó R là alkyl, như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Các ví dụ không giới hạn sáng chế bao gồm: $-NHCH_3$ và $-NHCH_2CH_3$. Thuật ngữ "dialkylamino" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế" đề cập đến nhóm −NRR′, trong đó R và R′ có thể là các nhóm alkyl giống hoặc khác nhau. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm dialkylamino bao gồm: $-N(CH_3)_2$ và $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Các thuật ngữ "xycloalkylamino", "alkenylamino", "alkynylamino", "arylamino", "aralkylamino", "heteroarylamino", "heteroxycloalkylamino", và "alkoxyamino" khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế", đề cập đến các nhóm, được định nghĩa là −NHR, trong đó R là xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, và alkoxy, tương ứng. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về nhóm arylamino là $-NHC_6H_5$. Thuật ngữ "amido" (axylamino), khi được sử dụng mà không có bổ nghĩa "được thế", đề cập đến nhóm −NHR, trong đó R là axyl, như thuật ngữ này được định nghĩa trên đây. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về nhóm amido là $-NHC(O)CH_3$. Khi thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ này được sử dụng cùng với bổ nghĩa "được thế", một hoặc nhiều nguyên tử hydro được gắn vào nguyên tử cacbon độc lập được thế bằng $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-C(O)H$, $-CO_2CH_3$,

$-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$. Các nhóm $-NHC(O)OCH_3$ và $-NHC(O)NHCH_3$ là các ví dụ không giới hạn sáng chế về các nhóm amido được thế.

Việc sử dụng mạo từ "a" hoặc "an," khi được sử dụng kết hợp với thuật ngữ "chứa" trong phần yêu cầu bảo hộ và/hoặc bản mô tả sáng chế có thể có nghĩa là "một," nhưng nó cũng phù hợp với ý nghĩa là "một hoặc nhiều," "ít nhất một," và "một hoặc nhiều hơn một."

Trong toàn bộ đơn này, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng để chỉ ra rằng giá trị bao gồm sai số biến thiên vốn có đối với thiết bị, phương pháp sẽ được sử dụng để xác định giá trị, hoặc sự biến đổi tồn tại giữa các đối tượng nghiên cứu.

"Thành phần hoạt tính" (AI) (còn được gọi là hợp chất hoạt tính, hoạt chất, chất hoạt tính, dược chất, tác nhân, phân tử hoạt tính sinh học, hoặc hợp chất trị liệu) là thành phần trong thuốc dược lý hoặc thuốc diệt loài gây hại mà có hoạt tính sinh học. Các thuật ngữ tương tự thành phần hoạt tính dược phẩm (API) và hoạt chất dược phẩm cũng được sử dụng trong y học, và thuật ngữ hoạt chất có thể được sử dụng cho các công thức bào chế thuốc diệt loài gây hại.

Các thuật ngữ "comprise (gồm có)," "have (có)" và "include (bao gồm)" là các động từ liên kết đuôi mở. Dạng hoặc thì bất kỳ của một hoặc nhiều trong số các động từ này, như "comprises (gồm có)," "comprising (gồm có)," "has (có)," "having (có)," "includes (bao gồm)" và "including (bao gồm)," cũng có đuôi mở. Ví dụ, phương pháp bất kỳ mà "gồm có," "có" hoặc "bao gồm" một hoặc nhiều bước là không giới hạn ở chỉ có một hoặc nhiều bước đó và còn bao gồm các bước khác chưa được liệt kê.

Thuật ngữ "hữu hiệu," khi là thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả và/hoặc các yêu cầu bảo hộ, có nghĩa là đủ để đạt được kết quả mong muốn, kỳ vọng, hoặc dự tính. "Lượng hữu hiệu," "Lượng hữu hiệu trị liệu" hoặc "lượng hữu hiệu dược lý" khi được sử dụng trong phạm vi vấn đề điều trị cho bệnh nhân hoặc đối tượng bằng một hợp chất có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được sử dụng cho đối tượng hoặc bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn chặn bệnh, là một lượng đủ để có tác dụng với việc điều trị hoặc ngăn chặn bệnh.

"Tá dược" là một chất dược dụng được xây dựng công thức bào chế cùng với (các)thành phần hoạt tính của thuốc trị liệu, chế phẩm dược, công thức bào chế, hoặc hệ

phân phối thuốc. Các tá dược có thể được sử dụng, ví dụ, để làm ổn định chế phẩm, làm tăng khối lượng chế phẩm (vì vậy thường được gọi là "các chất độn," "các chất làm đầy," hoặc "các chất pha loãng" khi được sử dụng cho mục đích này), hoặc để mang lại hiệu quả tăng cường trị liệu trên thành phần hoạt tính trong dạng bào chế cuối cùng, như tạo điều kiện dễ hấp thụ thuốc, làm giảm độ nhớt, hoặc tăng cường độ hòa tan. Các tá dược bao gồm các dạng dược dụng của các chất chống kết dính, các chất gắn kết, chất phủ ngoài, chất tạo màu, chất tan rã, chất tạo hương vị, chất chống đóng cục, chất bôi trơn, các chất bảo quản, chất hấp thụ, chất làm ngọt, và chất dẫn. Tá dược chính dùng làm môi trường mang thành phần hoạt tính thường được gọi là chất dẫn. Các tá dược cũng có thể được sử dụng trong quá trình sản xuất, ví dụ, để hỗ trợ trong việc xử lý hoạt chất, như bằng cách tạo điều kiện cho độ chảy của bột hoặc các đặc tính không kết dính, ngoài ra còn hỗ trợ tính ổn định trong *vitro* như ngăn chặn sự biến chất hoặc sự kết tụ trong thời hạn sử dụng dự kiến. Tính phù hợp của tá dược thông thường sẽ khác nhau tùy thuộc vào đường sử dụng, dạng bào chế, thành phần hoạt tính, cũng như các yếu tố khác.

Thuật ngữ "hydrat" khi được sử dụng làm chất điều chỉnh cho hợp chất có nghĩa là hợp chất có ít hơn một (*ví dụ*, hemihydrat), một (*ví dụ*, monohydrat), hoặc nhiều hơn một (*ví dụ*, dihydrat) các phân tử nước liên quan đến mỗi phân tử của hợp chất, như ở dạng hợp chất rắn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "IC_{50}" dùng để chỉ liều ức chế là 50% mức đáp ứng tối đa thu được. Trị số đo định lượng này cho biết cần bao nhiêu lượng dược chất cụ thể hoặc một chất khác (chất ức chế) để ức chế một nửa quá trình sinh học, sinh hóa hoặc hóa học xác định (hoặc thành phần một quá trình, tức là enzym, tế bào, tế bào thụ thể hoặc vi sinh vật).

"Chất đồng phân" của hợp chất thứ nhất là một hợp chất riêng biệt trong đó mỗi phân tử chứa các nguyên tử cấu thành giống với hợp chất thứ nhất, mà tại đó cấu hình của các nguyên tử đó theo ba chiều khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh nhân" hoặc "đối tượng" dùng để chỉ động vật có vú đang sống, như người, khỉ, bò, cừu, dê, chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, chuột lang nhà, hoặc loài chuyển gen của chúng. Theo một số phương án nhất định, bệnh nhân hoặc đối tượng là linh trưởng. Các ví dụ không giới hạn về các đối tượng người bệnh là người trưởng thành, trẻ vị thành niên, trẻ sơ sinh và thai nhi.

Nói chung, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược dụng" dùng để chỉ các hợp chất, các vật liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng bào chế mà, nằm trong trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, là phù hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô, các cơ quan, và/hoặc các chất dịch cơ thể của các cá thể người và động vật mà không gây độc tính quá mức, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác tương xứng với tỷ lệ lợi ích / rủi ro hợp lý.

"Các muối dược dụng" có nghĩa là các muối của các hợp chất theo sáng chế có tính dược dụng, như được định nghĩa ở trên, và có hoạt tính dược lý mong muốn. Các muối này bao gồm các muối cộng axit được tạo thành cùng với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc với các axit hữu cơ như axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit 2-naphthalensulfonic, axit 3-phenylpropionic, axit 4,4′-metylenbis(3-hydroxy-2-en-1-carboxylic), axit 4-metylbixyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit axetic, các axit mono- và dicarboxylic béo, các axit sulfuric béo, các axit sulfuric thơm, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit carbonic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclopentanpropionic, axit etansulfonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit heptanoic, axit hexanoic, axit hydroxynaphthoic, axit lactic, axit laurylsulfuric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit muconic, axit *o*-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit oxalic, axit *p*-clobenzensulfonic, các axit kiềm được thế tại phenyl, axit propionic, axit *p*-toluensulfonic, axit pyruvic, axit salixylic, axit stearic, axit sucxinic, axit tartaric, axit tertiarybutylaxetic, axit trimetylaxetic, và các axit tương tự. Các muối dược dụng cũng bao gồm các muối cộng bazơ mà có thể được tạo thành khi các proton axit có mặt có khả năng phản ứng với các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Các bazơ vô cơ chấp nhận được bao gồm natri hydroxit, natri carbonat, kali hydroxit, nhôm hydroxit và canxi hydroxit. Các bazơ hữu cơ chấp nhận được bao gồm etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, tromethamin, *N*-metylglucamin và các bazơ tương tự. Cần nhận ra một điều rằng anion hoặc cation cụ thể tạo thành một phần của muối bất kỳ theo sáng chế thì không quan trọng, chỉ cần muối này, nói chung là, có tính dược dụng. Các ví dụ khác về các muối dược dụng và các phương pháp điều chế và sử dụng các muối này được trình bày trong *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

"Chất mang dược dụng," "chất mang thuốc," hoặc đơn giản là "chất mang" là một chất dược dụng được xây dựng công thức bào chế cùng với thuốc trị liệu chứa thành phần hoạt tính liên quan đến việc mang, phân phối và/hoặc vận chuyển chất hóa học. Các chất mang thuốc có thể được sử dụng để cải thiện tính phân phối và tính hiệu quả của thuốc, bao gồm ví dụ, kỹ thuật phóng thích thuốc có kiểm soát để điều biến sinh khả dụng của thuốc, giảm tính chuyển hóa của thuốc, và/hoặc làm giảm độc tính của thuốc. Một số loại chất mang thuốc có thể làm tăng tính hiệu quả của việc phân phối thuốc đến các vị trí đích đặc hiệu. Các ví dụ về các chất mang bao gồm: các liposom, các hạt vi cầu (*ví dụ*, được điều chế từ axit poly(lactic-co-glycolic)), các hạt vi cầu albumin, các polyme tổng hợp, các sợi nano, các phức hợp protein-ADN, các thể liên hợp protein, các thể hồng cầu, các thể virut, và các dendrime.

"Thuốc dược lý" (còn được gọi là dược phẩm, dạng bào chế dược phẩm, chế phẩm dược, công thức bào chế dược phẩm, sản phẩm dược phẩm, sản phẩm thuốc, dược chất điều trị, thuốc trị liệu, chất trị liệu, hoặc đơn giản là thuốc) là hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng để chẩn đoán, chữa trị, điều trị, hoặc ngăn chặn bệnh. Thành phần hoạt tính (AI) (được định nghĩa ở trên) là thành phần trong thuốc dược lý hoặc thuốc diệt loài gây hại có hoạt tính sinh học. Các thuật ngữ tương tự thành phần hoạt tính dược phẩm (API) và hoạt chất dược phẩm cũng được sử dụng trong dược chất điều trị, và thuật ngữ hoạt chất có thể được sử dụng cho các công thức bào chế thuốc diệt loài gây hại. Một số thuốc trị liệu và các sản phẩm thuốc diệt loài gây hại có thể chứa nhiều hơn một thành phần hoạt tính. Ngược lại với các thành phần hoạt tính, các thành phần không có hoạt tính thường được gọi là các tá dược (được định nghĩa ở trên) trong phạm vi lĩnh vực dược phẩm.

"Việc ngăn chặn" hoặc "ngăn chặn" bao gồm: (1) ức chế sự khởi phát của bệnh ở một đối tượng hoặc bệnh nhân có thể có nguy cơ và/hoặc có xu hướng mắc bệnh nhưng vẫn chưa trải qua hoặc thể hiện bất kỳ hoặc tất cả bệnh lý hoặc triệu chứng học của bệnh, và/hoặc (2) làm chậm sự khởi phát của bệnh lý hoặc triệu chứng học của bệnh ở một đối tượng hoặc bệnh nhân có thể có nguy cơ và/hoặc có xu hướng mắc bệnh nhưng vẫn chưa trải qua hoặc thể hiện bất kỳ hoặc tất cả bệnh lý hoặc triệu chứng học của bệnh.

"Tiền thuốc" có nghĩa là hợp chất có thể chuyển đổi *in vivo* bằng cách chuyển hóa thành chất ức chế theo sáng chế. Bản thân tiền thuốc này có thể có hoặc cũng có thể không có hoạt tính đối với một protein mục tiêu nhất định. Ví dụ, hợp chất chứa nhóm

hydroxy có thể được sử dụng làm este được chuyển đổi bằng cách thủy phân *in vivo* thành hợp chất hydroxy. Các este phù hợp mà có thể chuyển đổi *in vivo* thành các hợp chất hydroxy bao gồm các axetat, xitrat, lactat, phosphat, tartrat, malonat, oxalat, salixylat, propionat, sucxinat, fumarat, maleat, metylen-bis-β-hydroxynaphthoat, gentizat, isethionat, di-*p*-toluoyltartrat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat, xyclohexylsulfamat, quinat, các este của các axit amin, và các dạng tương tự khác. Tương tự, hợp chất chứa nhóm amin có thể được sử dụng làm amit mà có thể chuyển đổi bằng cách thủy phân *in vivo* thành hợp chất amin.

"Chất đồng phân lập thể" hoặc "chất đồng phân quang học" là chất đồng phân của một hợp chất xác định trong đó các nguyên tử giống nhau này là được liên kết với các nguyên tử giống nhau khác, mà tại đó cấu hình của các nguyên tử đó theo ba chiều khác nhau. "Các chất đồng phân đối quang" là các chất đồng phân lập thể của một hợp chất xác định là hình ảnh phản chiếu qua gương của nhau, giống như tay trái và tay phải. "Các chất đồng phân không đối quang" là các chất đồng phân lập thể của một hợp chất xác định mà không phải là các chất đồng phân đối quang. Các phân tử bất đối xứng chứa một trung tâm bất đối xứng, còn được gọi là trung tâm bất đối xứng hoặc trung tâm lập thể, đó là bất kỳ điểm nào, mặc dù không nhất thiết là một nguyên tử, trong một phân tử mang các nhóm sao cho sự hoán đổi lẫn nhau của hai nhóm bất kỳ dẫn đến chất đồng phân lập thể. Trong các hợp chất hữu cơ, trung tâm bất đối xứng thông thường là nguyên tử cacbon, phospho hoặc lưu huỳnh, mặc dù các nguyên tử khác trong các hợp chất hữu cơ và vô cơ cũng có thể là trung tâm bất đối xứng. Phân tử có thể có nhiều trung tâm bất đối xứng, mang đến cho nó nhiều chất đồng phân lập thể. Trong các hợp chất mà các chất đồng phân lập thể của nó là do các trung tâm lập thể tứ diện (*ví dụ*, cacbon tứ diện), tổng số các chất đồng phân lập thể có thể có theo giả thuyết sẽ không vượt quá 2^n, trong đó n là số lượng các trung tâm bất đối xứng tứ diện. Các phân tử với sự đối xứng thường có ít hơn số lượng tối đa có thể có của các chất đồng phân lập thể. Hỗn hợp 50:50 của các chất đồng phân đối quang được gọi là hỗn hợp triệt quang. Theo cách khác, hỗn hợp của các chất đồng phân đối quang có thể được làm giàu chất bằng chất đồng phân đối quang để một chất đồng phân đối quang là có mặt với lượng lớn hơn 50%. Thông thường, các chất đồng phân đối quang và/hoặc các chất đồng phân không đối quang có thể được phân giải hoặc được tách riêng bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Dự tính rằng đối với trung tâm bất đối xứng hoặc trục bất đối xứng bất kỳ mà hóa học lập thể

chưa được xác định cho chúng, thì trung tâm bất đối xứng hoặc trục bất đối xứng có thể có mặt ở dạng *R*, dạng *S*, hoặc ở dạng hỗn hợp của dạng *R* và dạng *S*, bao gồm các hỗn hợp triệt quang và không triệt quang. Như được sử dụng ở đây, cụm từ "về cơ bản là không chứa các chất đồng phân lập thể khác" có nghĩa là chế phẩm chứa ≤ 15%, tốt hơn nữa là ≤ 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ≤ 5%, hoặc tốt nhất là ≤ 1% của (các) chất đồng phân lập thể khác.

"Việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm (1) ức chế bệnh ở một đối tượng hoặc bệnh nhân trải qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng học của bệnh (*ví dụ*, làm ngừng lại sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng học), (2) cải thiện bệnh ở một đối tượng hoặc bệnh nhân mà đang trải qua hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng học của bệnh (*ví dụ*, đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng học), và/hoặc (3) ảnh hưởng đến sự suy giảm đo lường được bất kỳ về bệnh hoặc (các) triệu chứng ở một đối tượng hoặc bệnh nhân mà đang trải qua hoặc có biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng học của bệnh.

Thuật ngữ "liều đơn vị" dùng để chỉ công thức bào chế hợp chất hoặc chế phẩm sao cho công thức bào chế này được bào chế theo cách đủ để mang lại một liều hữu hiệu trị liệu duy nhất của thành phần hoạt tính cho bệnh nhân sử dụng một lần duy nhất. Liều đơn vị của các công thức bào chế có thể được sử dụng bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nén duy nhất, viên nang, hoặc các công thức bào chế dạng uống khác, hoặc một lọ nhỏ duy nhất có chất lỏng bơm tiêm hoặc các công thức bào chế dạng tiêm khác.

Các từ viết tắt khác được sử dụng ở đây là như sau: NO, nitric oxit; iNOS, oxit nitric synthaza cảm ứng; COX-2, xyclooxygenaza-2; FBS, huyết thanh bào thai bò; IFNγ hoặc IFN-γ, interferon-γ; TNFα hoặc TNF-α, yếu tố hoại tử khối u-α; IL-1β, interleukin-1β; IL17 hoặc IL-17, interleukin 17; RORγ, thụ thể mồ côi γ liên quan đến thụ thể axit retinoic; HO-1, hem oxygenaza cảm ứng; Me, metyl; Bn, benzyl; Et, etyl; Pr, propyl; *i*Pr, isopropyl; Bu, butyl; *i*-Bu, isobutyl; *t*Bu hoặc Bu^t, *tert*-butyl; Ph, phenyl; Ac, axetyl; Bz, benzoyl; Ts, tosyl; Boc, *t*-butyloxycarbonyl; quant., định lượng; aq., chứa nước; w/w, trọng lượng trên trọng lượng; °C, độ Celsius, N, bình thường hoặc tính chất thông thường; h hoặc hr, giờ; atm, atmôtphe; rt, nhiệt độ trong phòng; TLC, sắc ký lớp mỏng; DMSO, dimetyl sulfoxit; EtOAc, etyl axetat; DMF, *N,N*-dimetylformamit; DMA, dimetylaxetamit; MeCN, axetonitril; MTBE, metyl *t*-butylête; Et_2O, dietyl ête; THF, tetrahydrofuran; MeOH, metanol, EtOH, etanol; *i*PrOH, isopropanol; HMPA,

hexametylphosphoramit; DME, dimetoxyetan; Pd/C, paladi trên carbon; $Pd_2(dba)_3$, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0); $Pd(dppf)Cl_2$, [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II); Ac_2O, anhydrit axetic; Tf_2O, triflometansulfonic anhydrit; MsCl, mesyl clorua; TFA, axit trifloaxetic; TFAA, anhydrit trifloaxetic; TsOH hoặc *p*-TsOH, axit *p*-toluensulfonic; Py, pyridin; Et_3N, trietylamin; LDA, lithi diisopropylamit; DIPEA, diisopropyletylamin; LHMDS, lithi bis(trimetylsilyl)amit; DMAP, dimetylaminopyridin; NMP, *N*-metyl-2-pyrolidon; mCPBA hoặc *m*-CPBA, axit *m*-cloperoxybenzoic; MOMCl, metoxymetyl clorua; TBSCl, *t*-butyldimetylsilyl clorua; SEMCl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua; TBAF, tetra-*n*-butylamoni florua; PDC, pyridinium dicromat; DMP, periodinan Dess Martin; IBX, axit 2-iodoxybenzoic; T_3P®, anhydrit propylphosphonic; DPPA, diphenylphosphoryl azit; Ph_3P hoặc PPh_3, triphenyl phosphin; HATU, 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat; NMO, *N*-metylmorpholin *N*-oxit; Xphos, 2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl; Xantphos, 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen; PPTS, pyridinium *p*-toluensulfonat; DDQ, 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon; DAST, dietylaminolưu huỳnh triflorua; $TMSCHN_2$, trimetylsilyldiazometan; 9-BBN, 9-borabixyclo[3.3.1]nonan; DBDMH, 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin.

Các định nghĩa trên thay thế cho định nghĩa tương phản bất kỳ trong tài liệu tham chiếu bất kỳ được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Thực tế là một số thuật ngữ nhất định được định nghĩa, tuy nhiên, không nên được coi là chỉ dẫn cho thấy thuật ngữ bất kỳ không được định nghĩa là không xác định. Thay vào đó, tất cả các thuật ngữ được sử dụng được cho là mô tả sáng chế theo cách mà một người có hiểu biết trung bình có thể đánh giá phạm vi và thực hiện sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

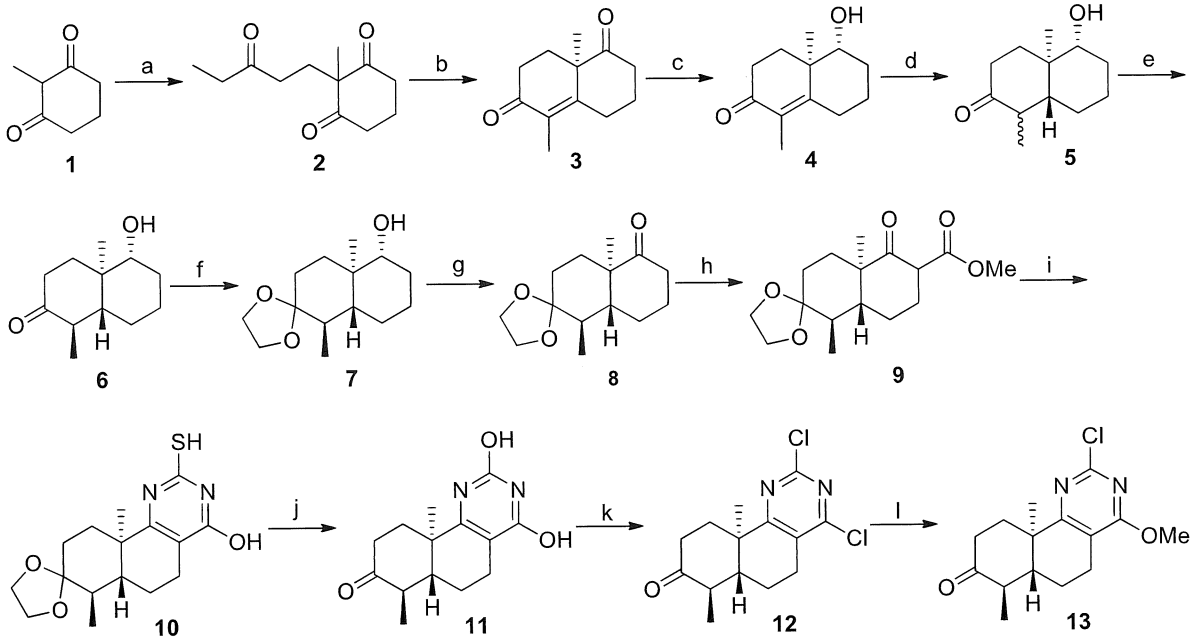
Các ví dụ sau đây được bao gồm để chứng minh các phương án được ưu tiên của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần đánh giá được rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong các ví dụ mà theo các kỹ thuật đại diện do tác giả sáng chế phát hiện nhằm giúp thực hiện tốt trong thực tiễn tiến hành sáng chế, và do đó có thể được coi là tạo thành các phương thức ưu tiên để tiến hành sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nên, xem xét sáng chế, đánh giá được rằng có thể thực hiện

nhiều thay đổi trong các phương án cụ thể được bộc lộ và vẫn đạt được kết quả giống hoặc tương tự nhau mà không trệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Tổng hợp và mô tả đặc điểm

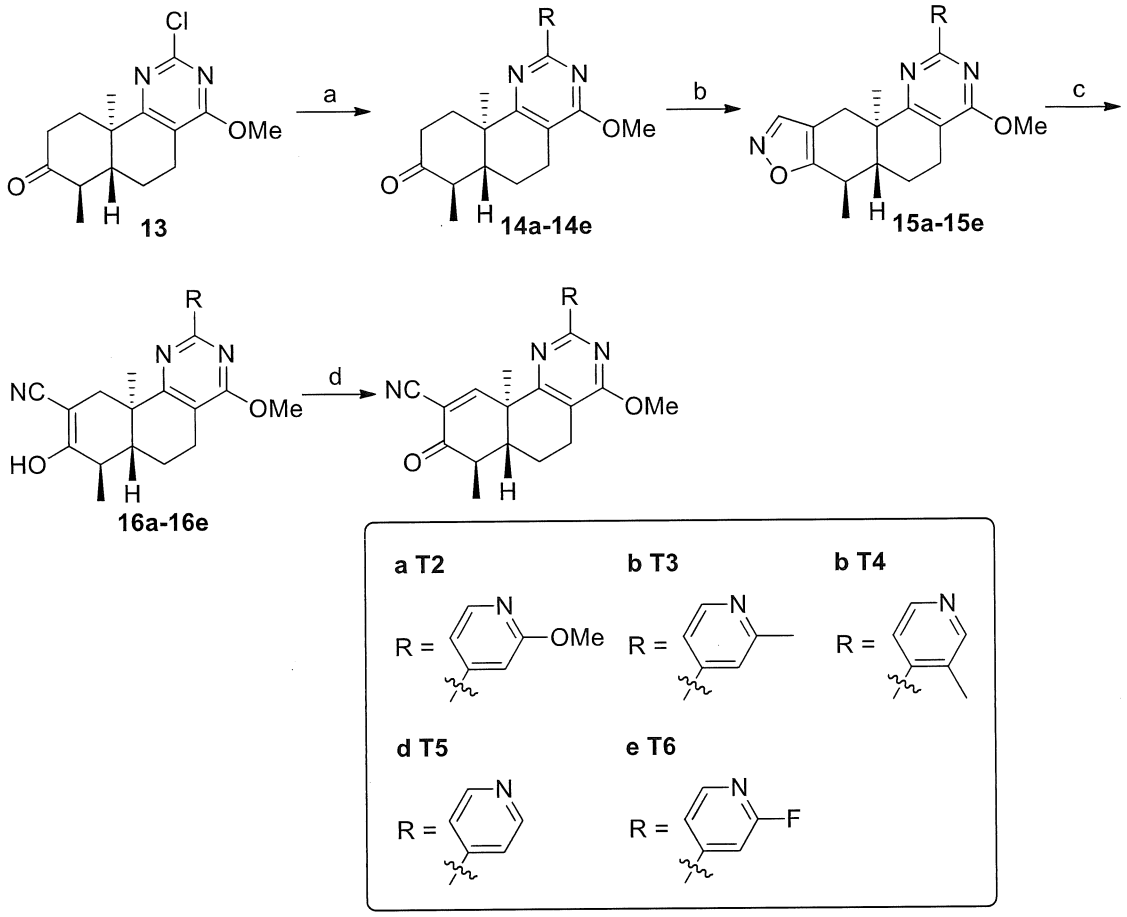
i. Tổng hợp

Sơ đồ 1



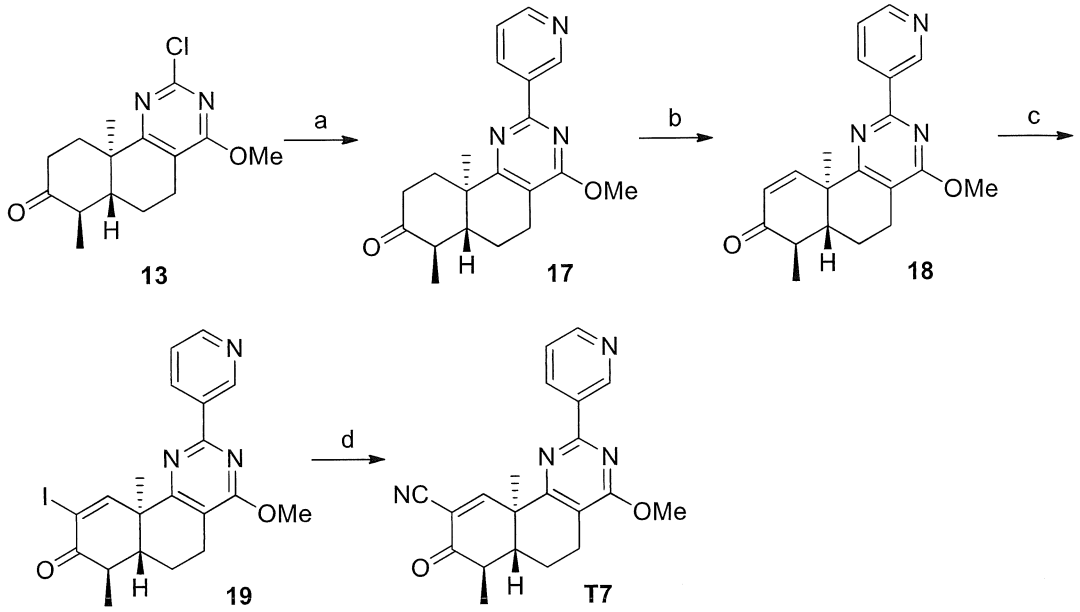
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) Etyl vinyl keton, Et_3N, MeCN, nhiệt độ trong phòng; b) i) (*R*)-phenylalanin, axit (1*S*)-(+)-camphorsulfonic, MeCN, 50 - 60°C; ii) kết tinh; c) $NaBH_4$, EtOH, -5°C; d) H_2, Pd 5%/$BaSO_4$, EtOAc, 20°C; e) HCl 3N trong nước, EtOH, 20°C; f) etylen glycol, PPTS, toluen, hồi lưu, -H_2O; g) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, H_2O_2 30% trong nước, DMA, 90°C; h) $CO(OMe)_2$, NaH, THF, nhiệt độ trong phòng-80°C; i) thioure, $KOBu^t$, EtOH, hồi lưu; j) $ClCH_2CO_2H$, H_2O, HCl đặc, 75-100°C; k) $POCl_3$, DIPEA, 90°C; l) NaOMe, MeOH, 50°C.

Sơ đồ 2



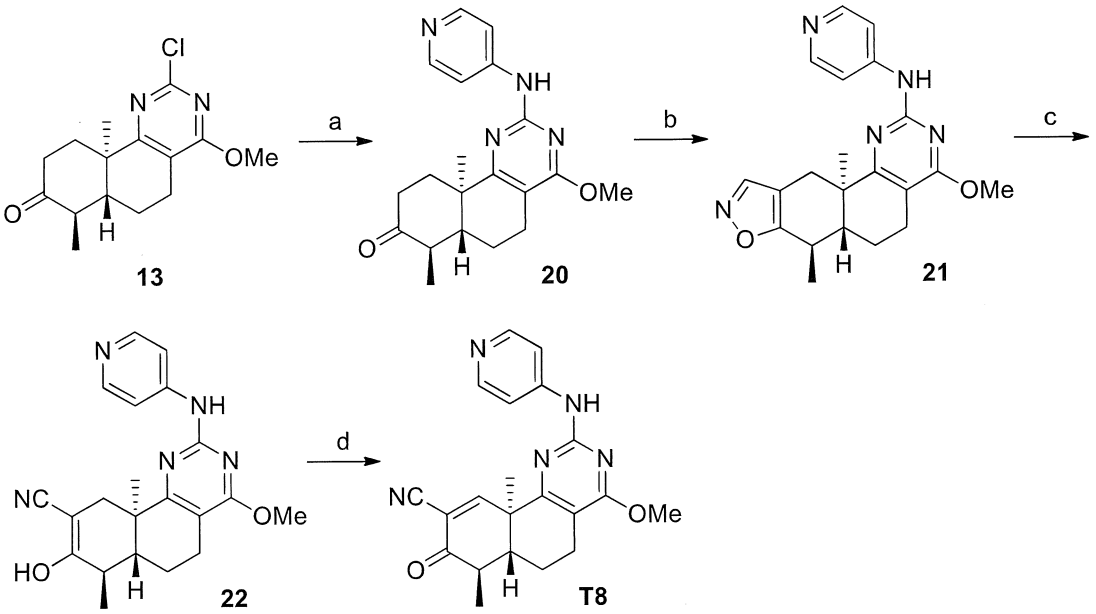
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit boronic hoặc boronic este, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, DMF; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; hoặc K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) DDQ, benzen, hồi lưu.

Sơ đồ 3



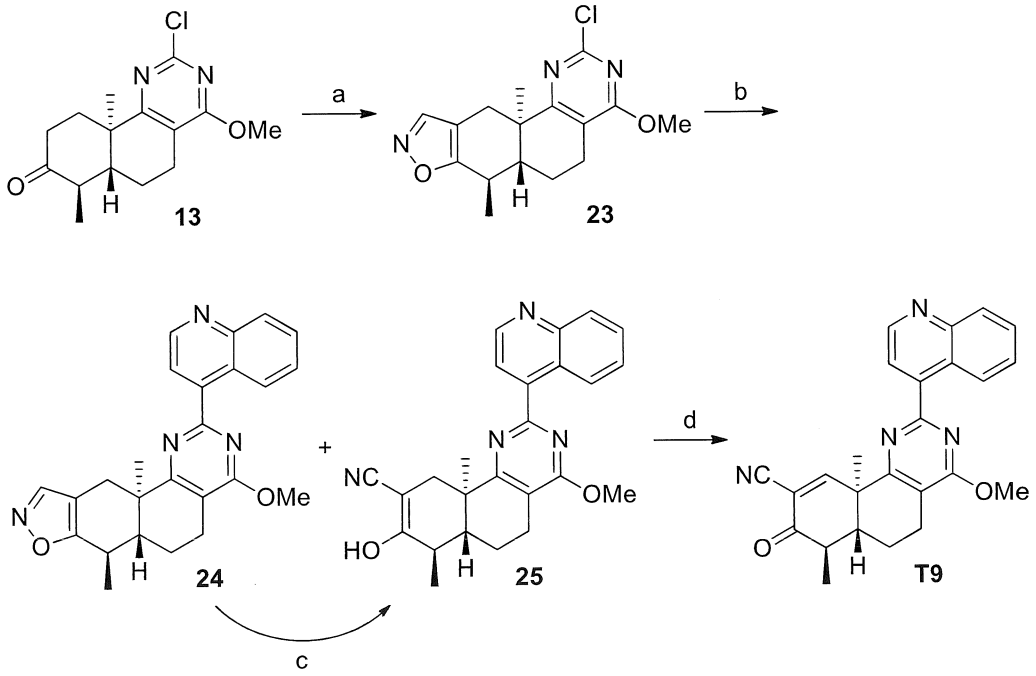
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit pyridin-3-boronic, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, DMF, vi sóng, 100°C; b) i) LHMDS, PhSeCl, THF, -78°C; ii) H_2O_2 30% trong nước, EtOAc, THF, nhiệt độ trong phòng; c) I_2, pyridin, 80°C; d) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 80°C.

Sơ đồ 4



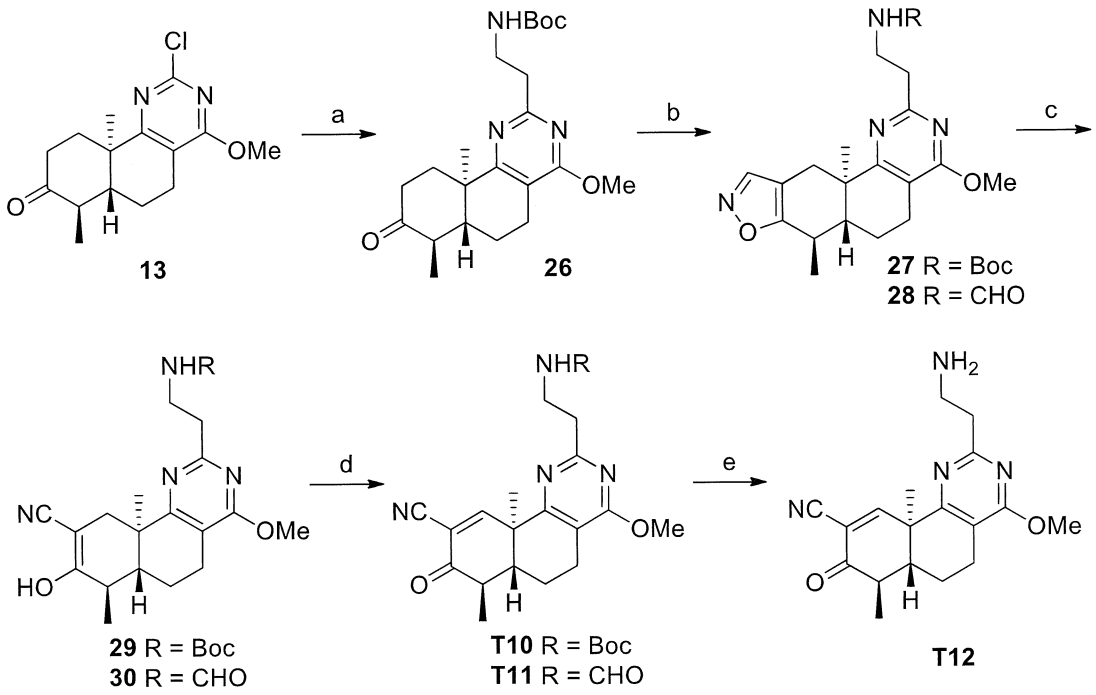
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 4-pyridinamin, Cs_2CO_3, Xantphos, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-dioxan, 100°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 5



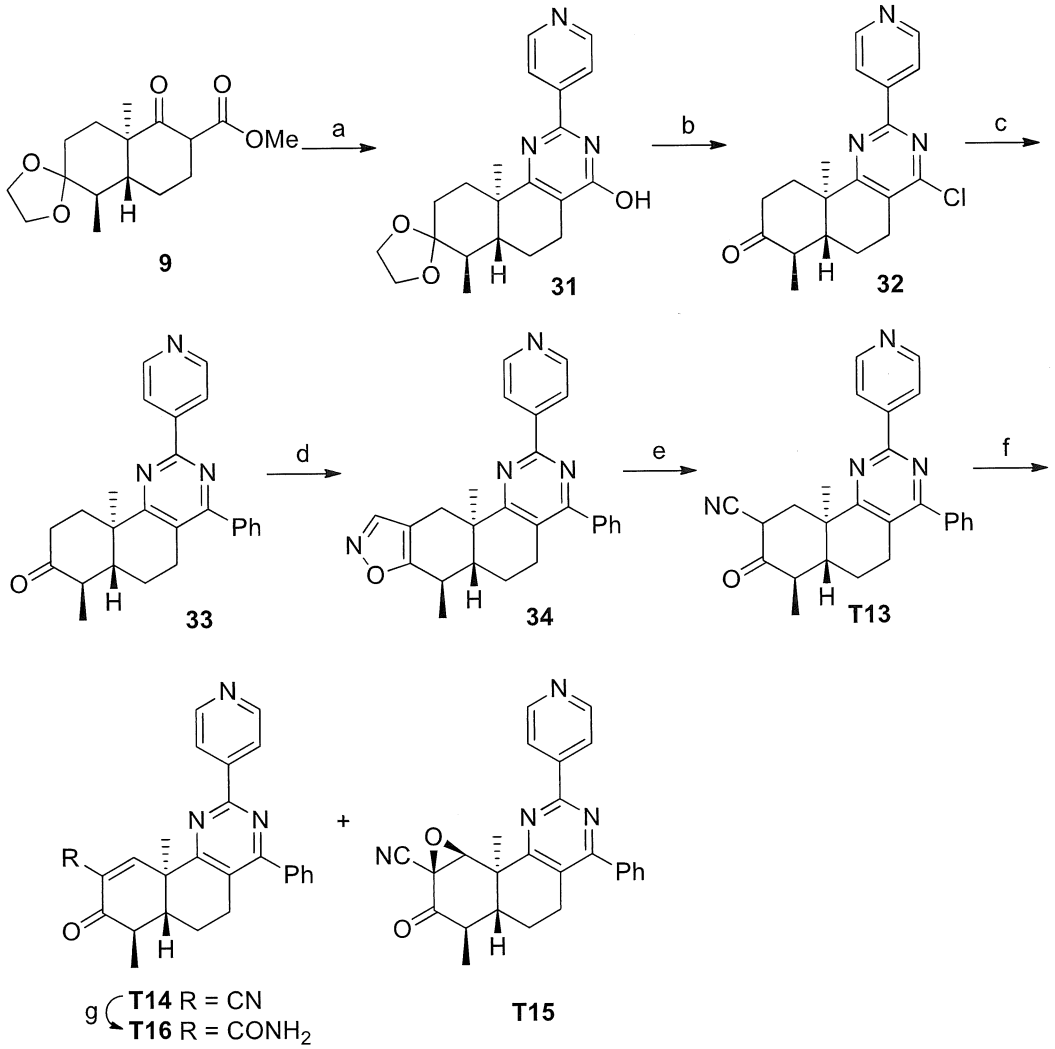
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; b) axit quinolin-4-boronic, Ph_3P, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, DME, DMF, vi sóng, 110°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 6



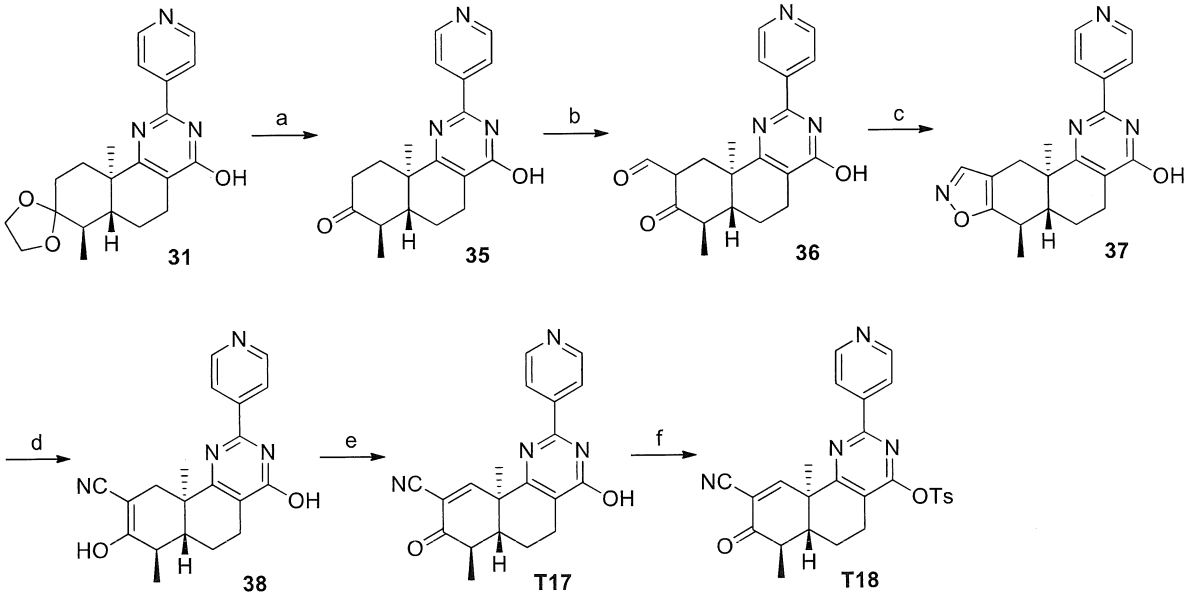
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $K^+BF_3^-(CH_2)_2NHBoc$, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, toluen, H_2O, 100°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) DDQ, toluen, 90°C; e) TFA, THF, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 7



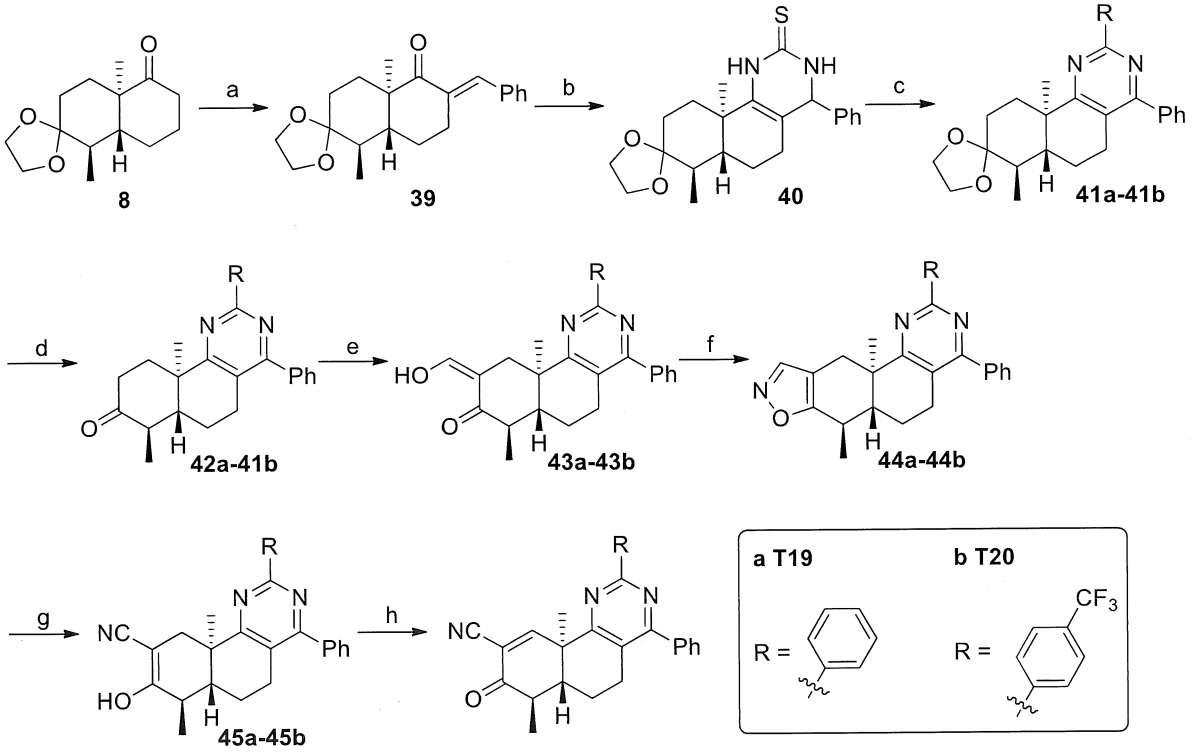
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 4-amidinopyridin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) $POCl_3$, toluen, 100°C; c) $PhB(OH)_2$, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, H_2O, vi sóng, 100°C; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C; g) hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platini(II), EtOH, H_2O, hồi lưu.

Sơ đồ 8



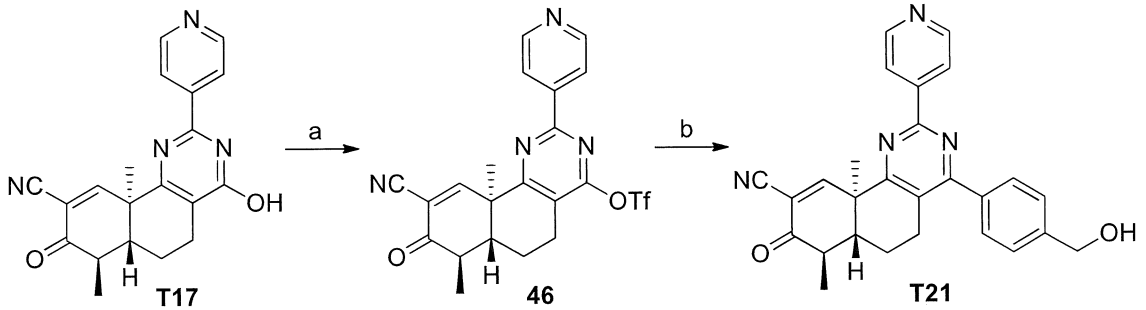
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng.; d) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C; f) TsCl, pyridin, DMAP, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 9



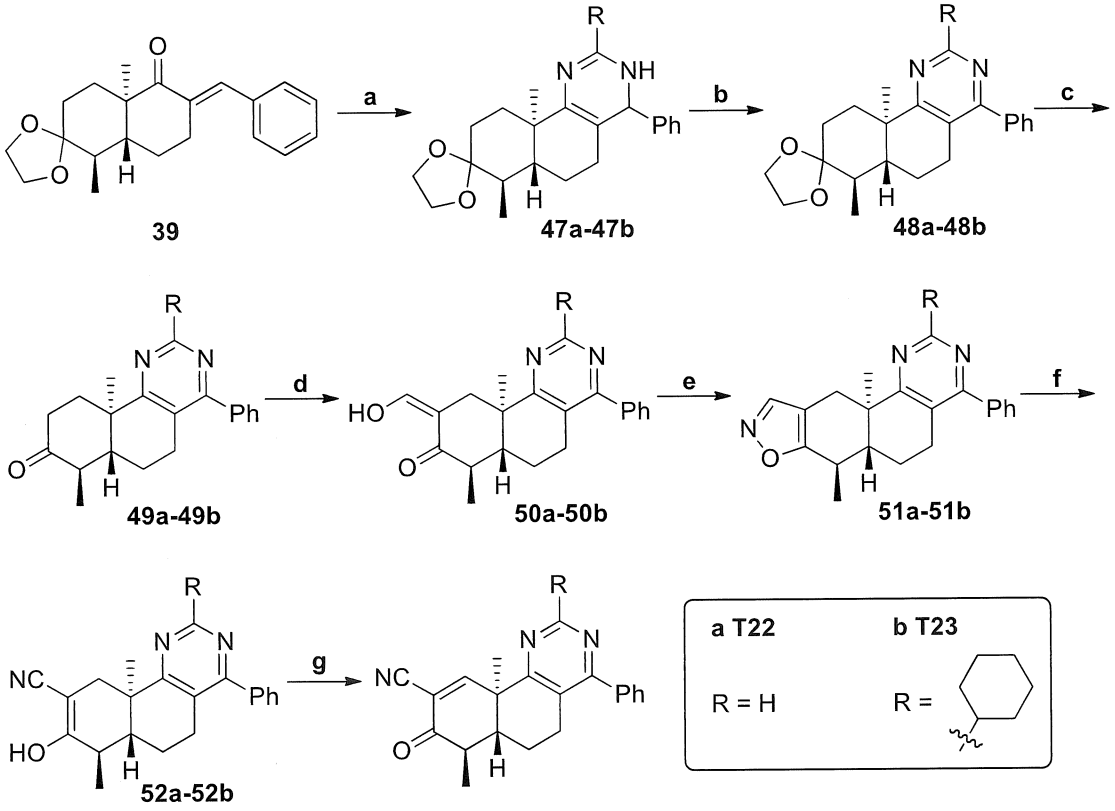
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) PhCHO, NaOMe, THF, nhiệt độ trong phòng; b) thioure, $KOBu^t$, EtOH, hồi lưu; c) $RB(OH)_2$, đồng(I) thiophen-2-carboxylat, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, 100°C; d) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; g) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; h) i) Br_2, DMF/CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 10



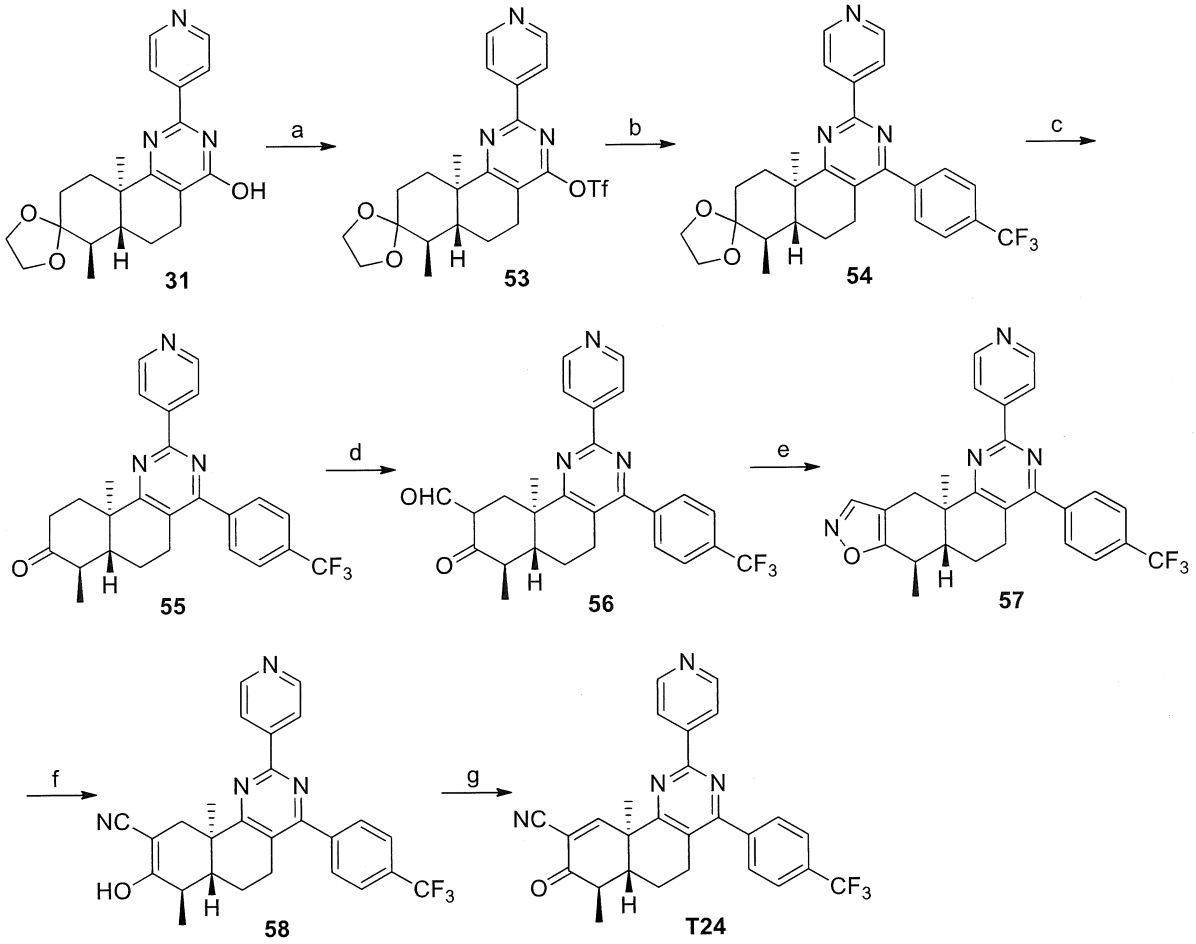
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C; b) 4-CH_2OH-$PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, 90°C.

Sơ đồ 11



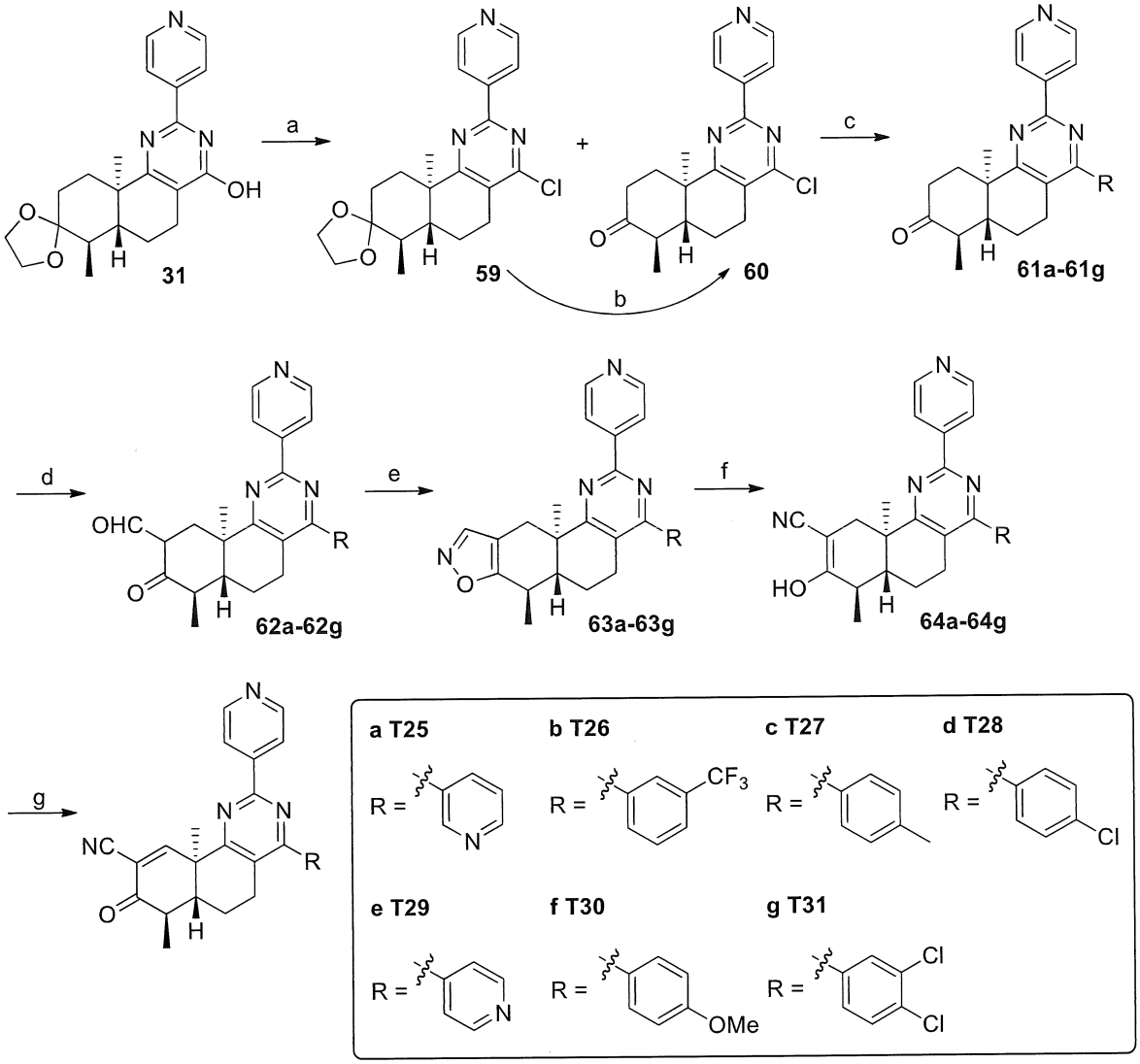
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $RC(NH)NH_2$, $KOBu^t$, EtOH, hồi lưu; b) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; f) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; g) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 12



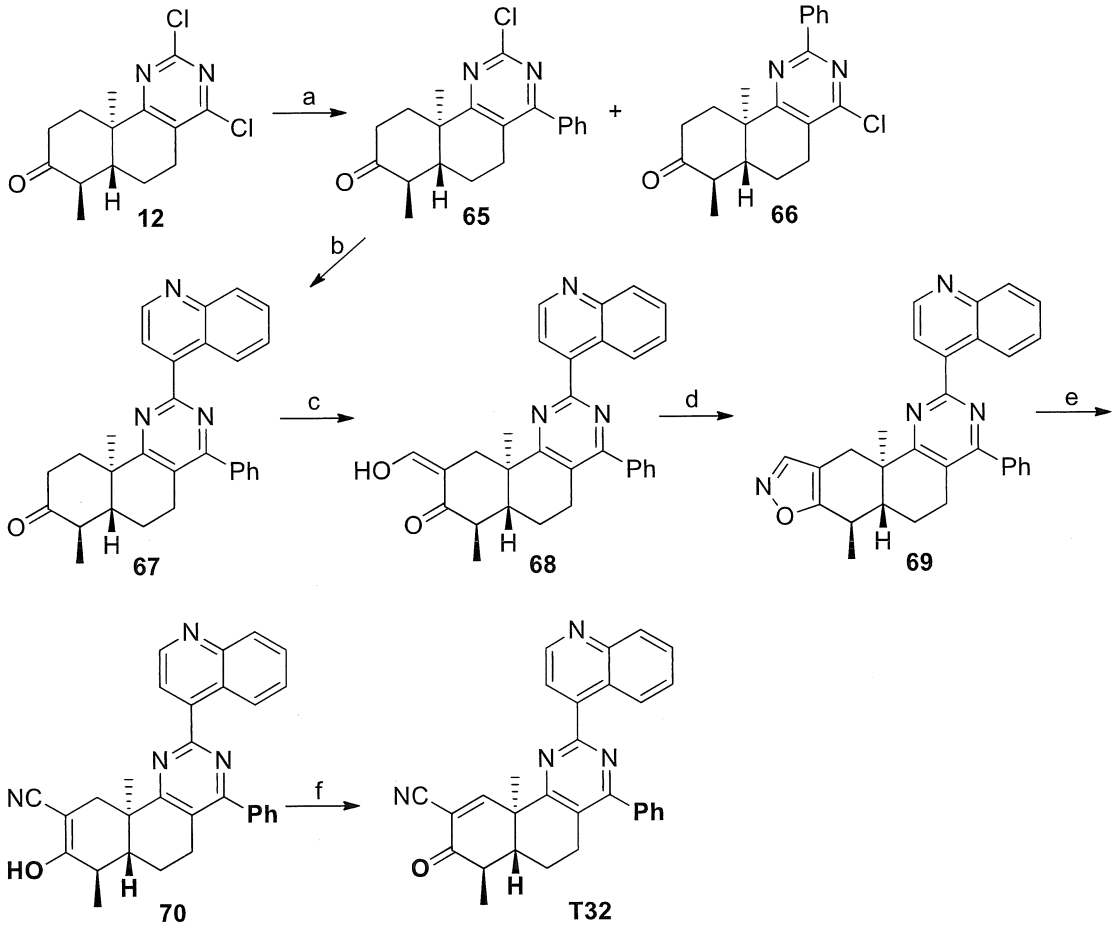
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) Tf_2O, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C; b) 4-CF_3-$PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, DME, 90°C; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 13



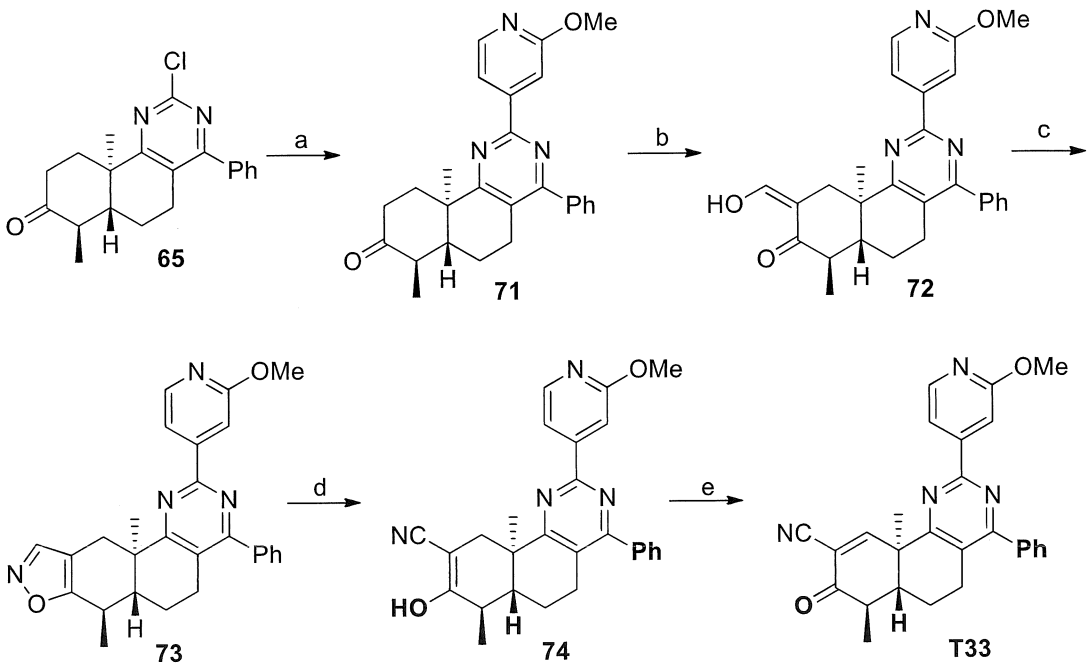
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $POCl_3$, toluen, 100°C; b) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, dung môi, 90°C; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 14



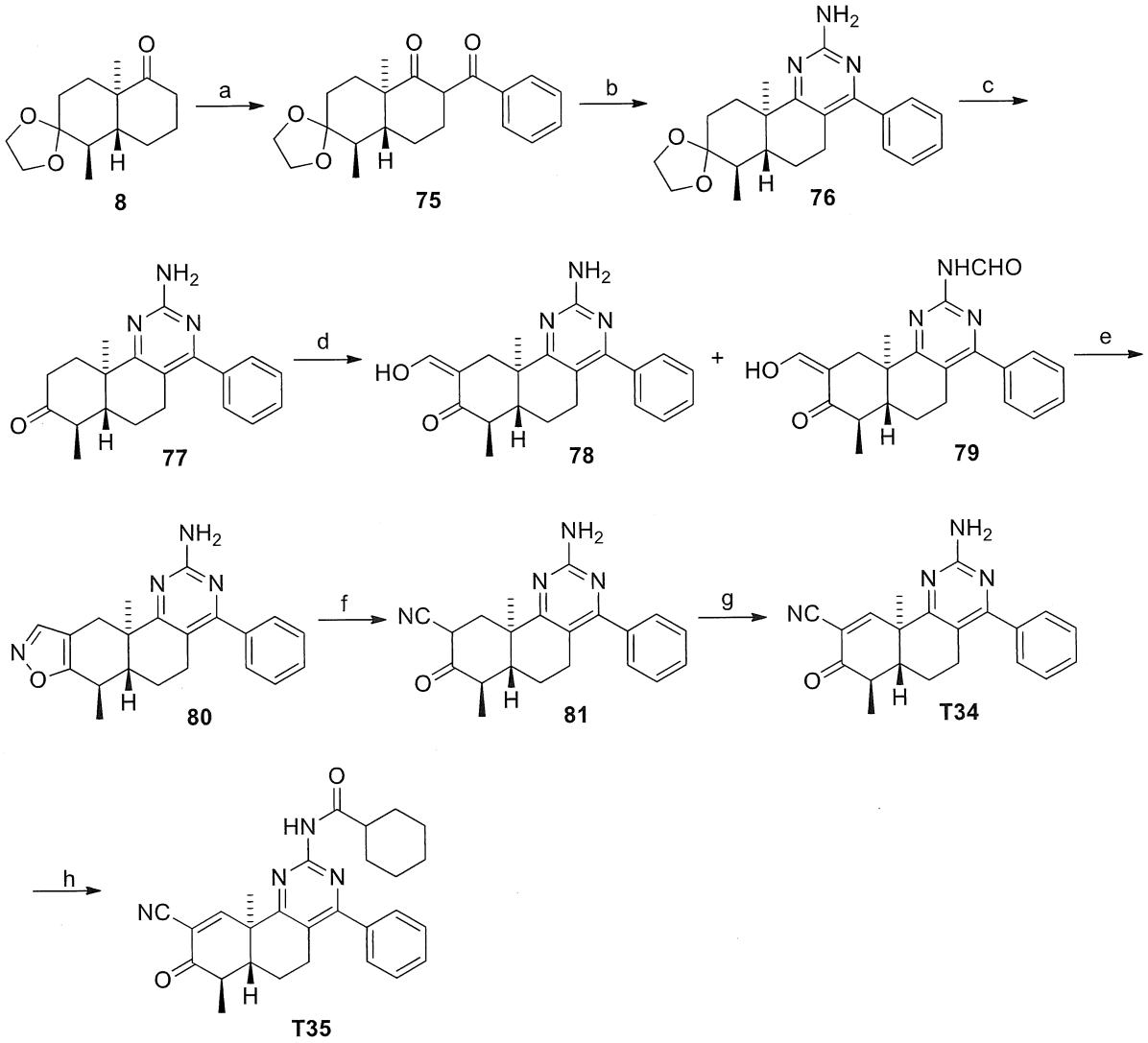
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, 90°C; b) axit quinolin-4-ylboronic, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-dioxan, DMF, 100°C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; e) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; f) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 15



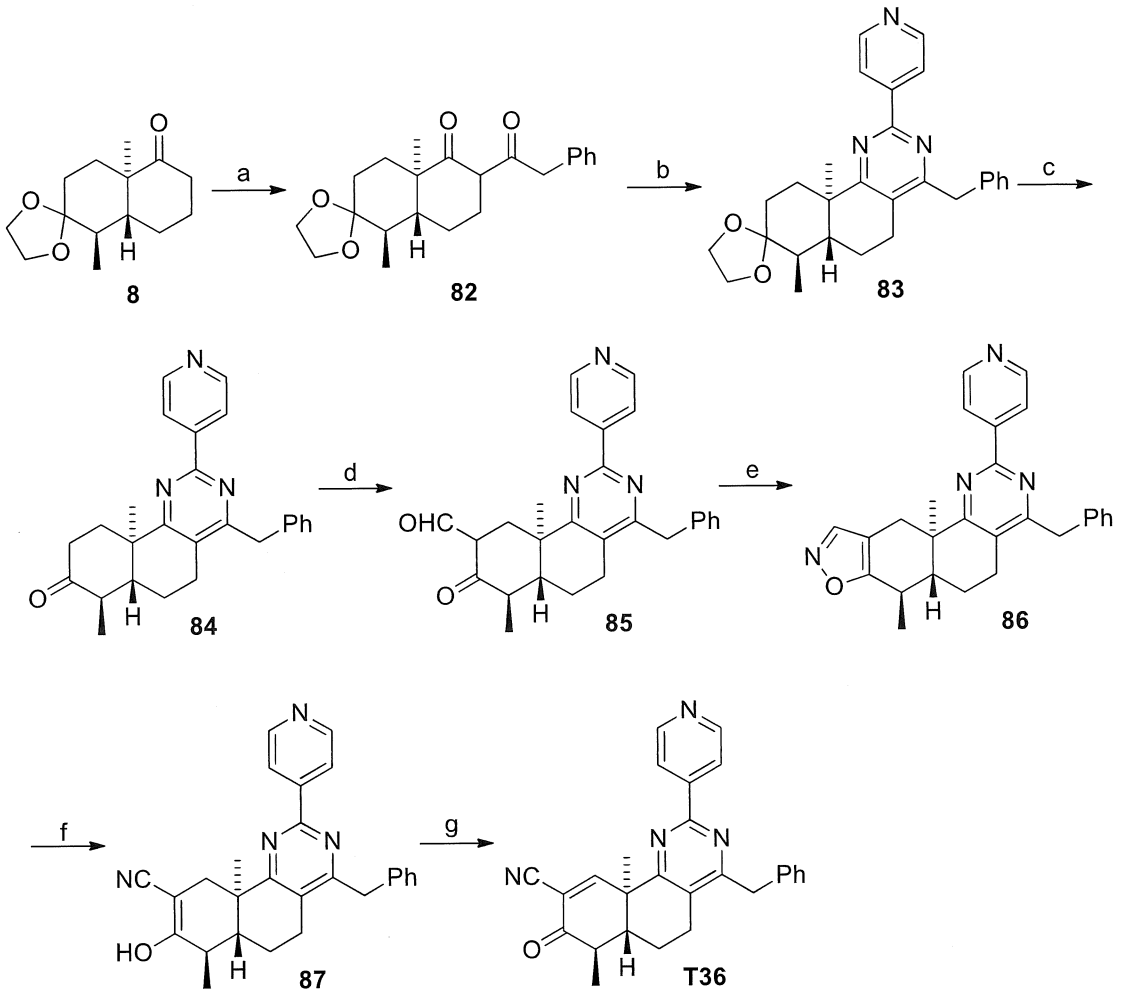
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit 2-metoxypyridin-4-boronic, K_2CO_3, Pd(dppf))Cl_2, 1,4-dioxan, DMF, 100°C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; d) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; e) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 16



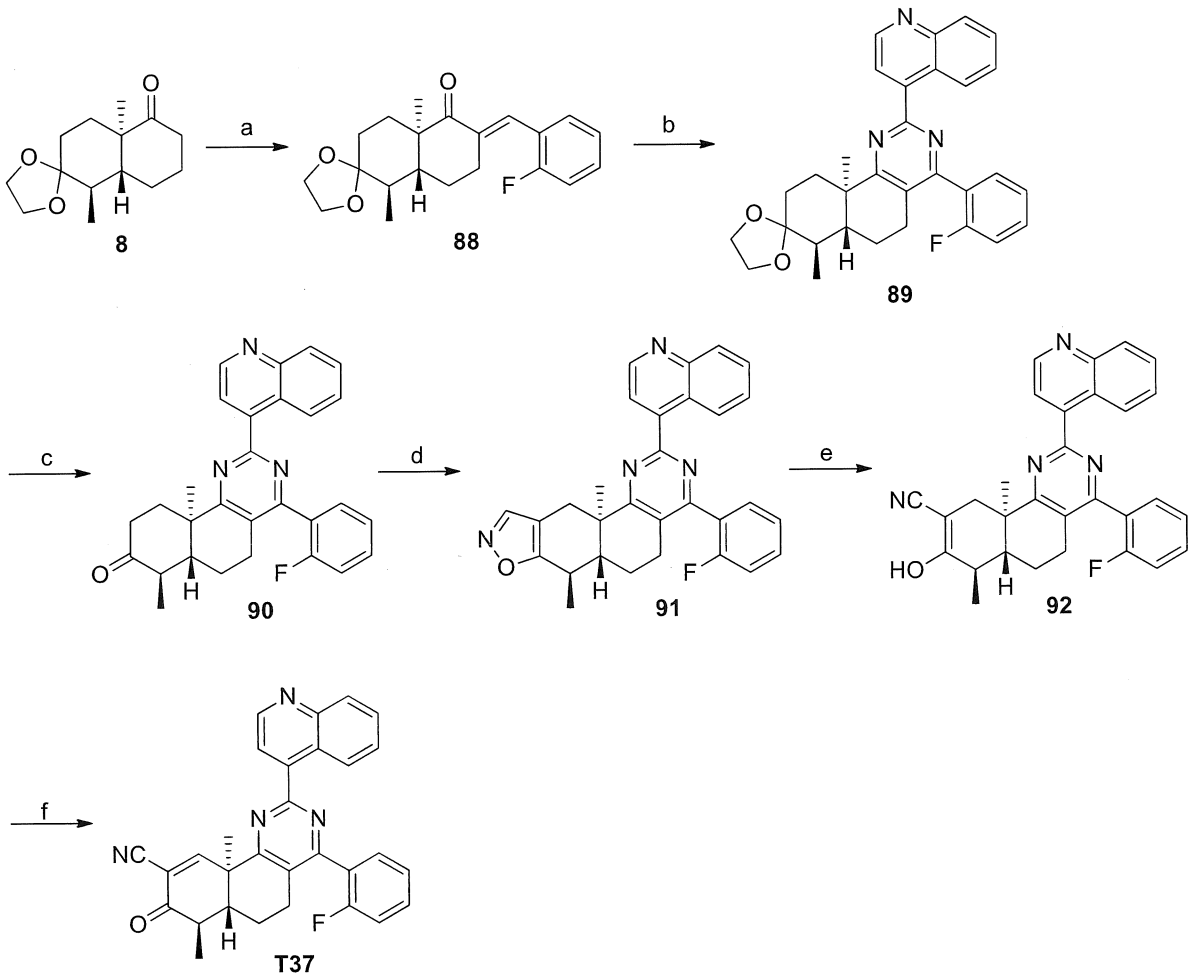
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, PhCOCl, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) guanidin cacbonat, NaOMe, EtOH, hồi lưu; c) HCl 1N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, H_2O, nhiệt độ trong phòng; f) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 65°C; h) xyclohexancarbonyl clorua, pyridin, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 17



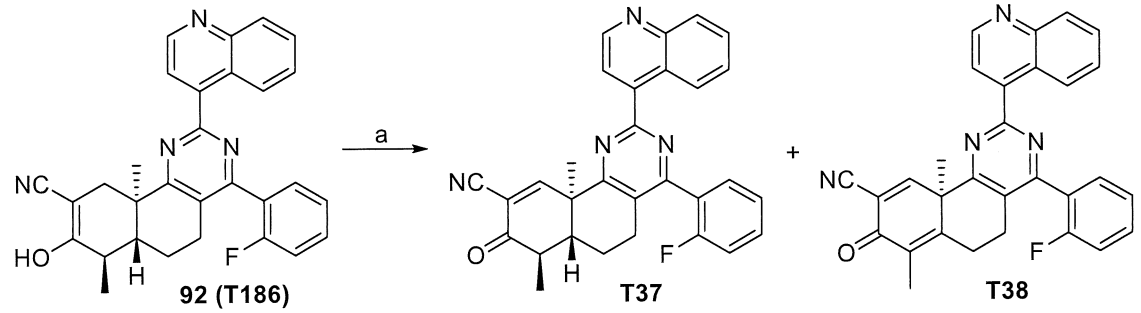
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, $PhCH_2COCl$, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) amidinopyridin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 18



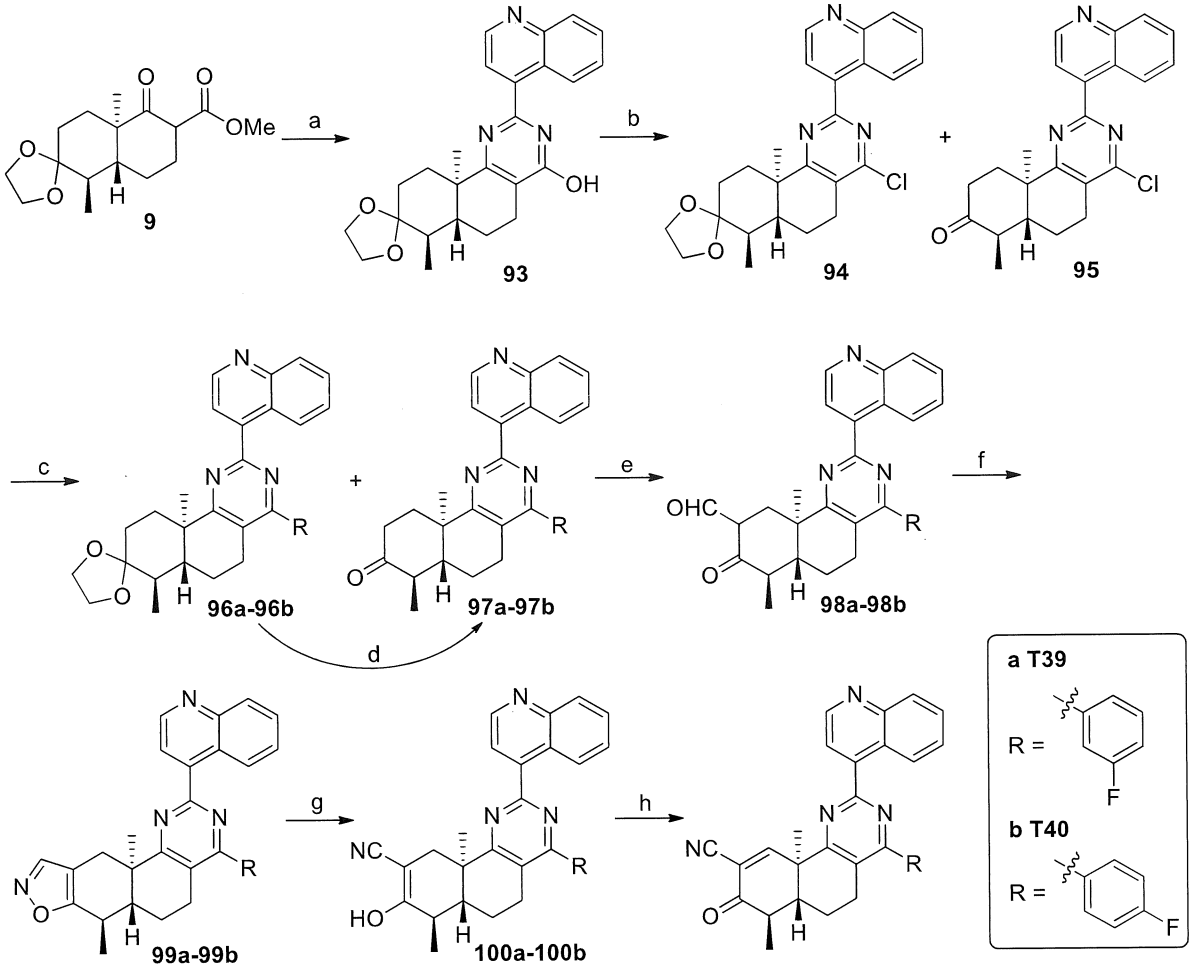
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-flobenzaldehyt, KF/Al_2O_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) i) 4-quinolincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; hoặc ii) DDQ, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; d) i) HCO_2Et, NaOMe, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 19



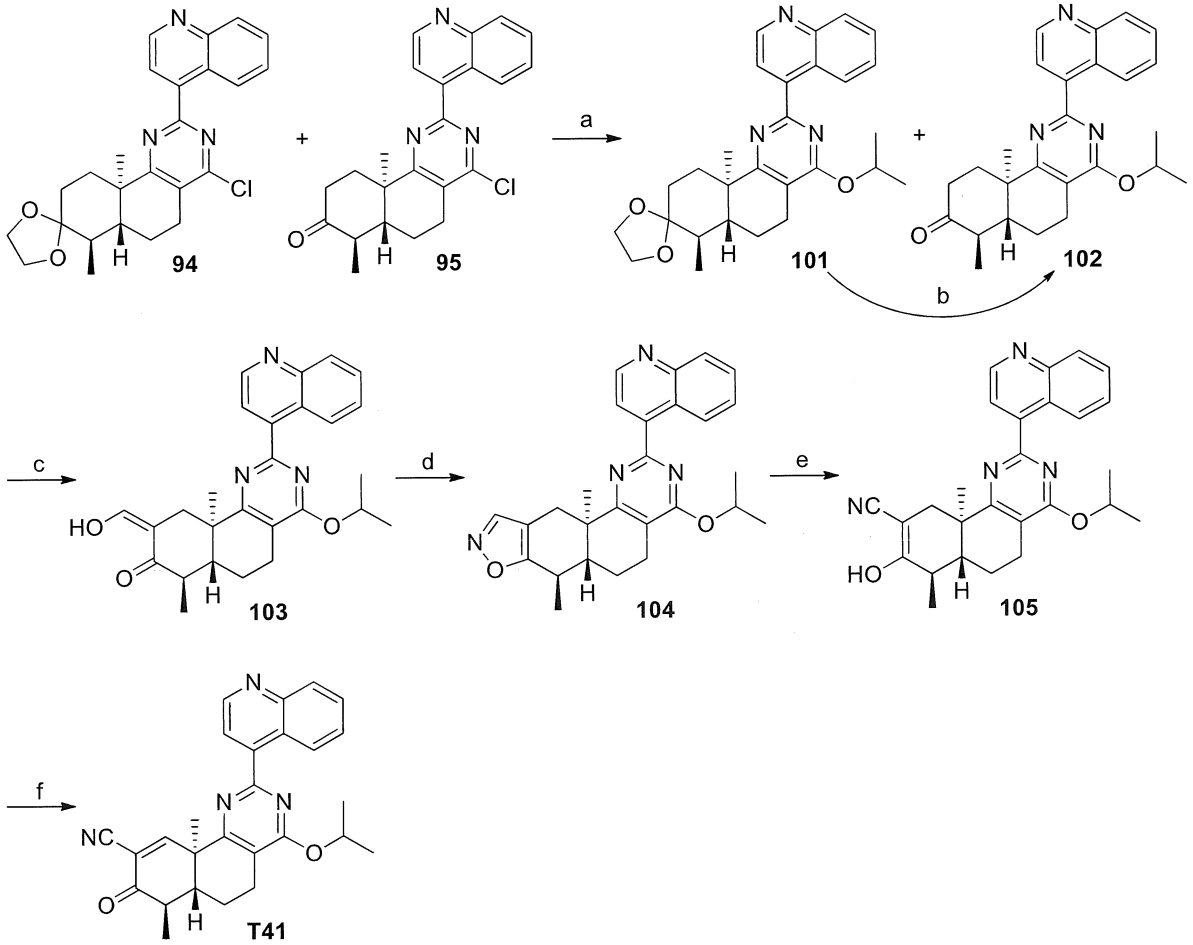
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 20



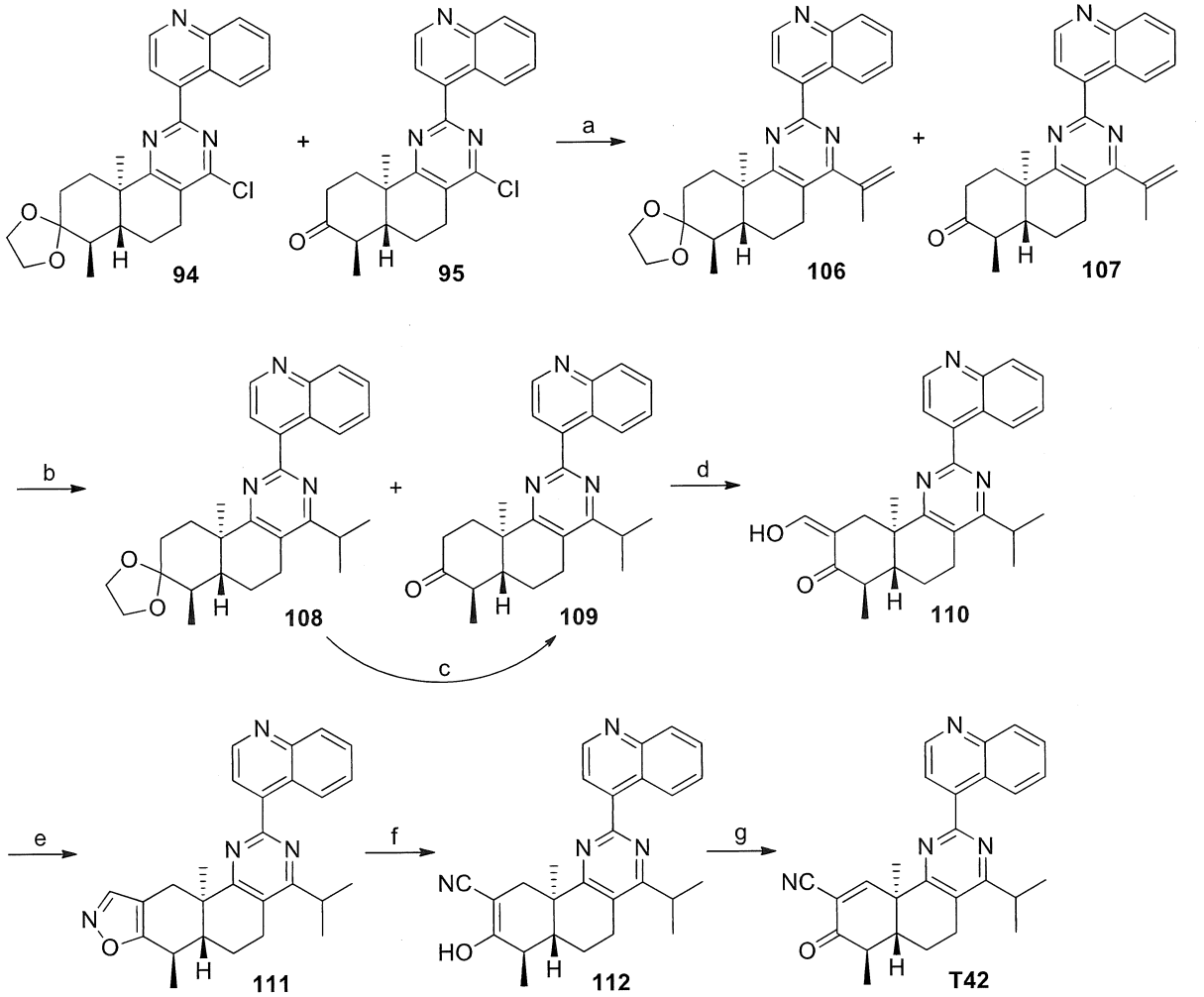
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) quinolin-4-carboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) $POCl_3$, toluen, vi sóng, 100°C; c) $RB(OH)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-dioxan, 90°C; d) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; g) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; h) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 21



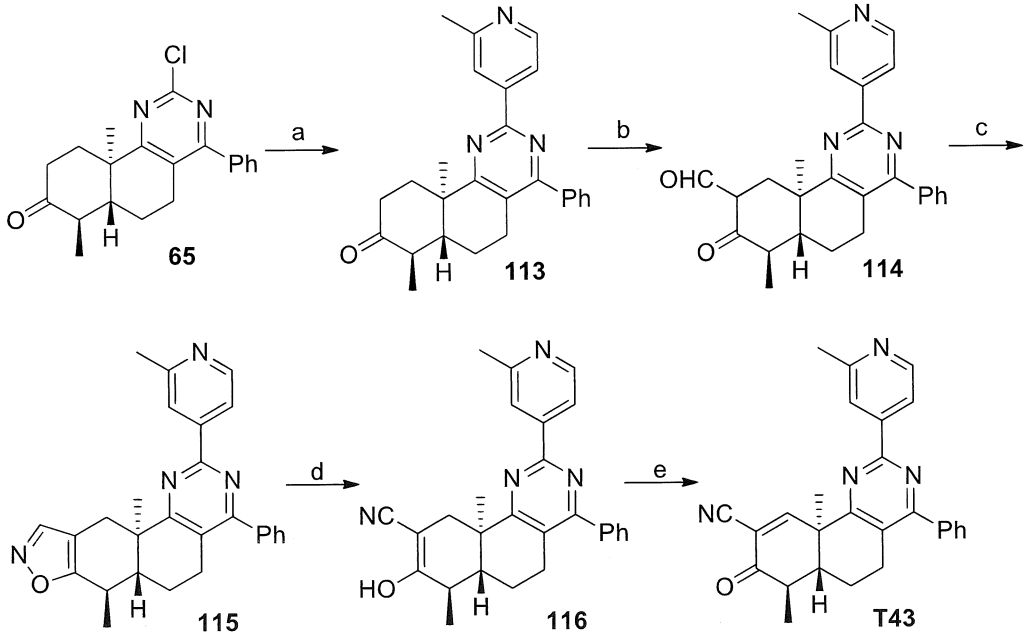
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-propanol, NaH, THF, nhiệt độ trong phòng; b) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; e) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; f) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 22



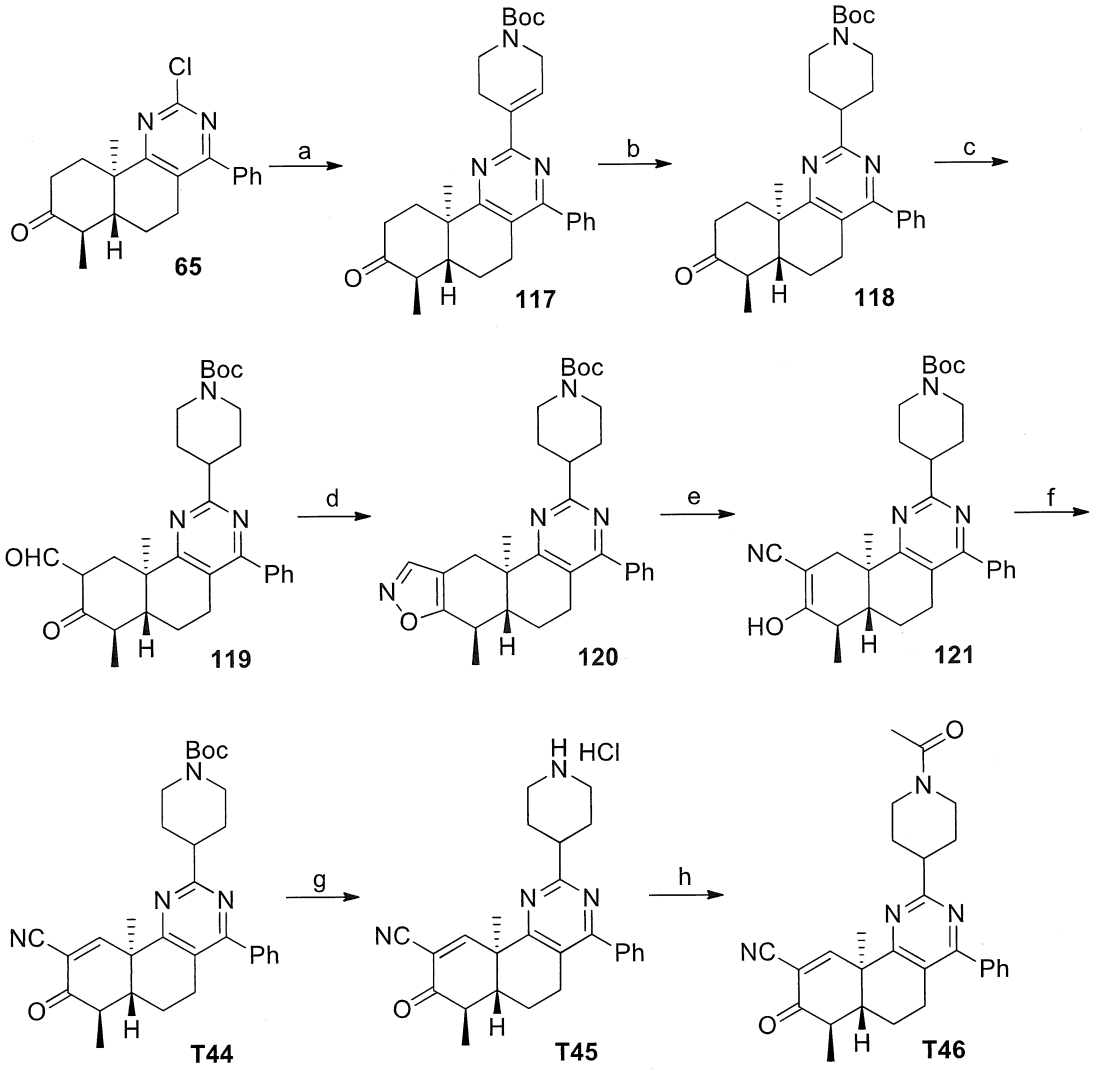
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan, Pd(dppf)Cl_2, K_2CO_3, 1,4-dioxan, 90°C; b) H_2, Pd 10%/C, THF, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50°C; f) NaOMe, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; g) i) Br_2, DMF, CH_2Cl_2, 0°C; ii) pyridin, 50°C.

Sơ đồ 23



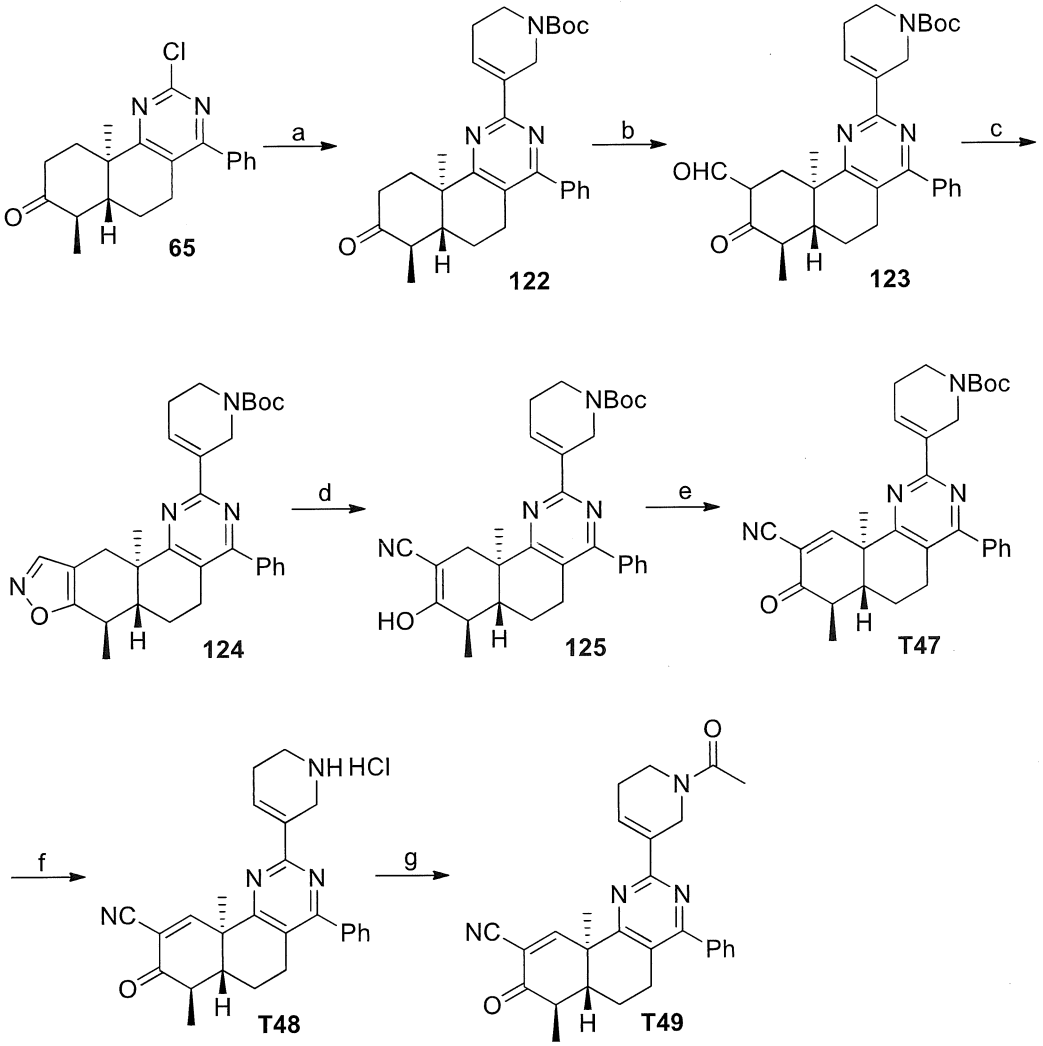
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit 2-metylpyridin-4-boronic, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-dioxan, DMF, 90°C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; d) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 24



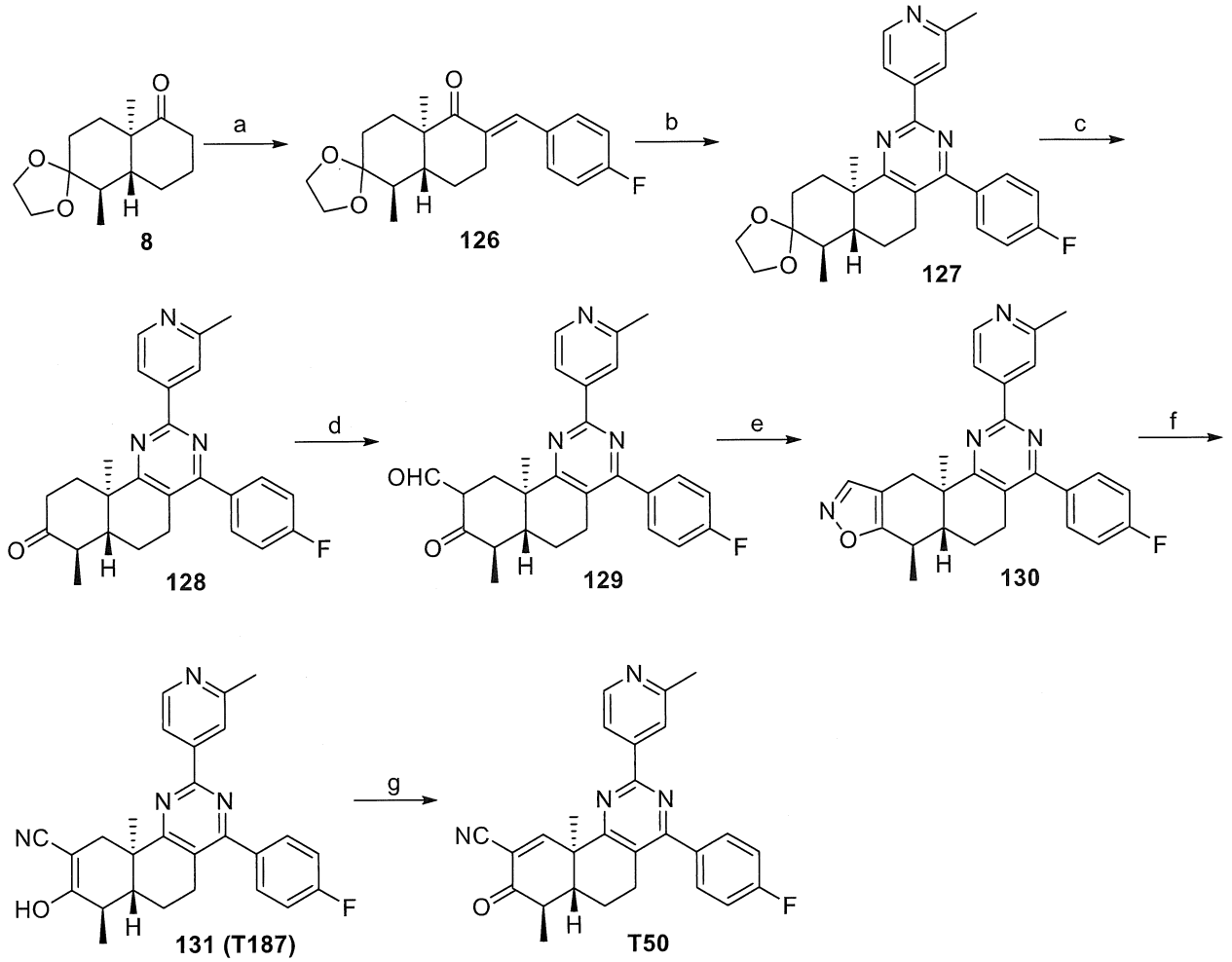
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) Pinacol este của axit *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-boronic, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, 90°C; b) Pd 10%/C, H_2, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; e) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C; g) HCl, 1,4-dioxan, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; h) NaOAc, Ac_2O, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 25



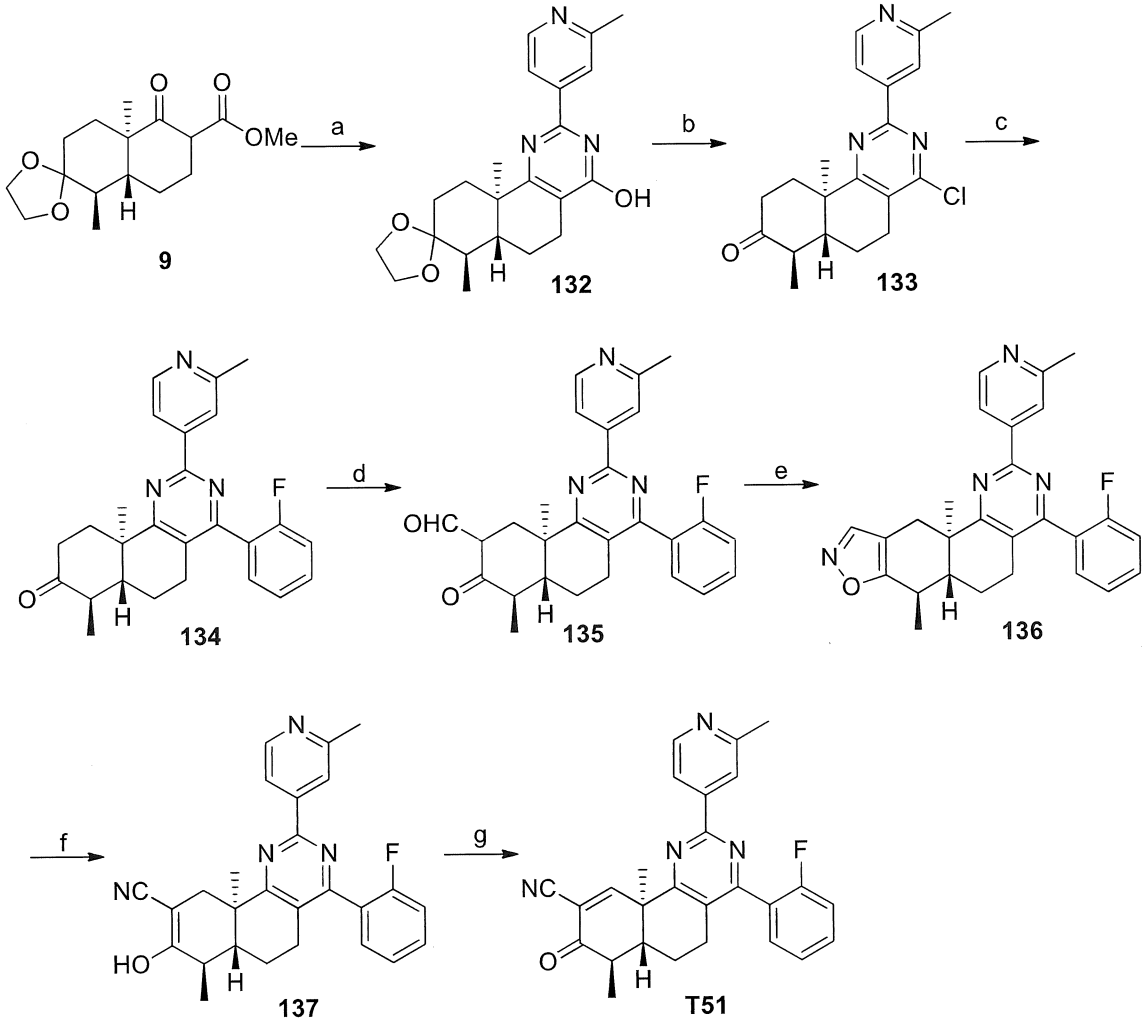
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, 90°C; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; d) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C; f) HCl, 1,4-dioxan, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; g) NaOAc, Ac_2O, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 26



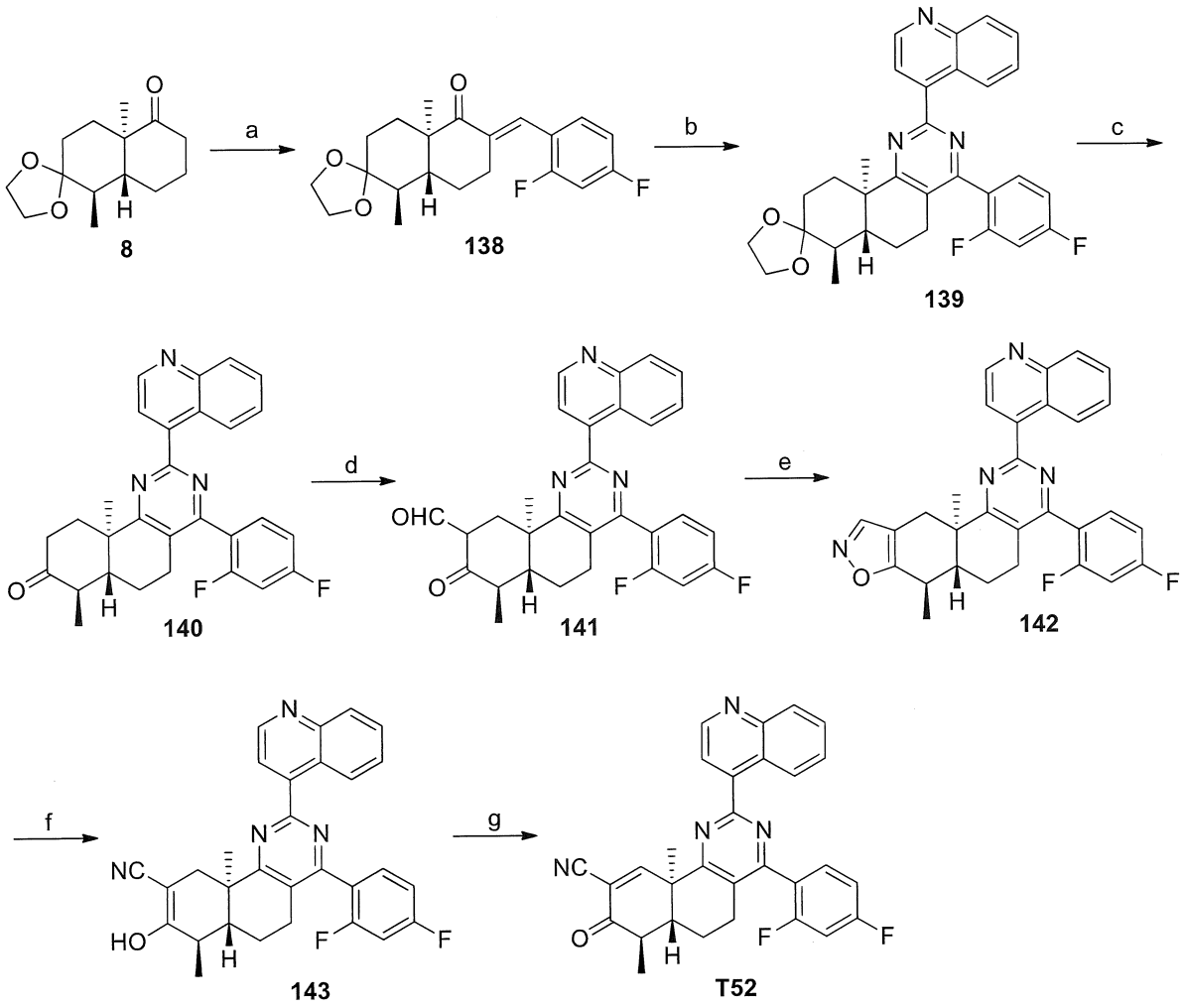
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 4-flobenzaldehyt, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; b) i) 2-metyl-4-pyridincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 27



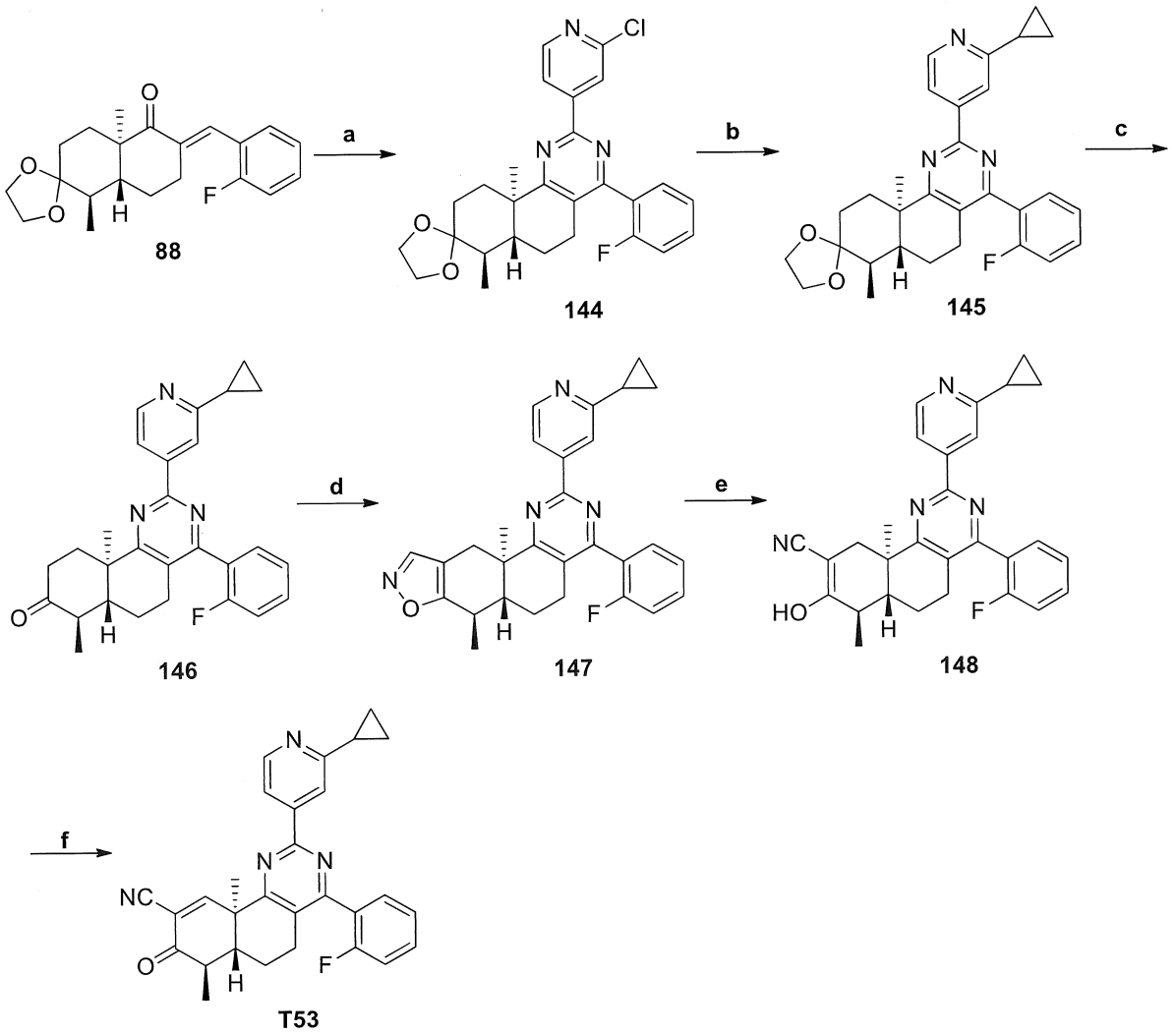
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-metyl-4-pyridincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) i) $POCl_3$, toluen, vi sóng, 100°C; ii) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) 2-F-PhB$(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, vi sóng, 100°C; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 28



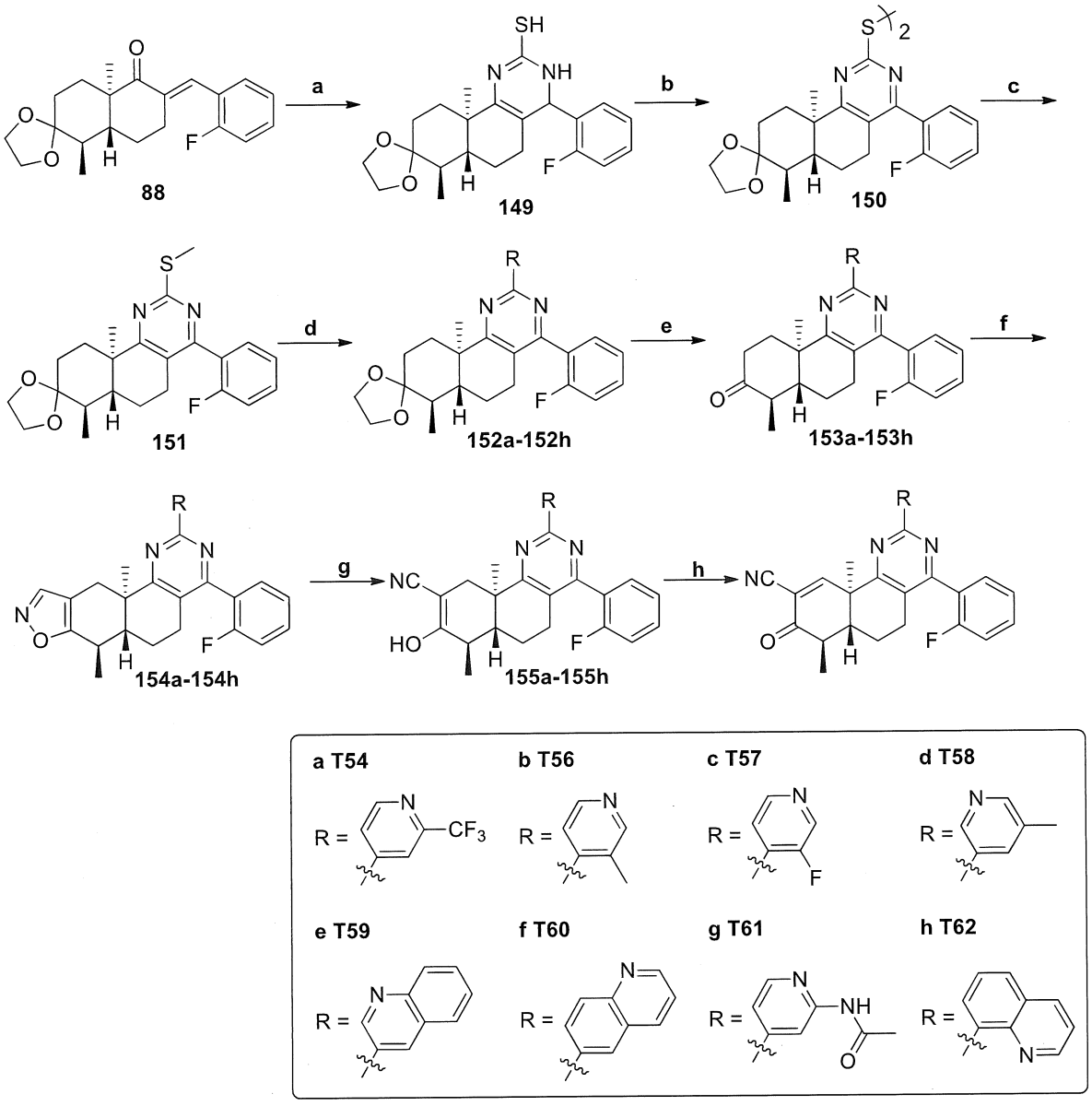
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2,4-diflobenzaldehyt, KF/Al_2O_3, 2-PrOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; b) i) 4-quinolincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 29



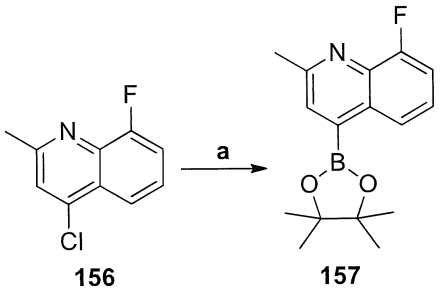
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) 2-clopyridin-4-carboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, vi sóng, 120°C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) axit xyclopropylboronic, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, trixyclohexylphosphin, toluen, H_2O, vi sóng, 130°C; c) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 30



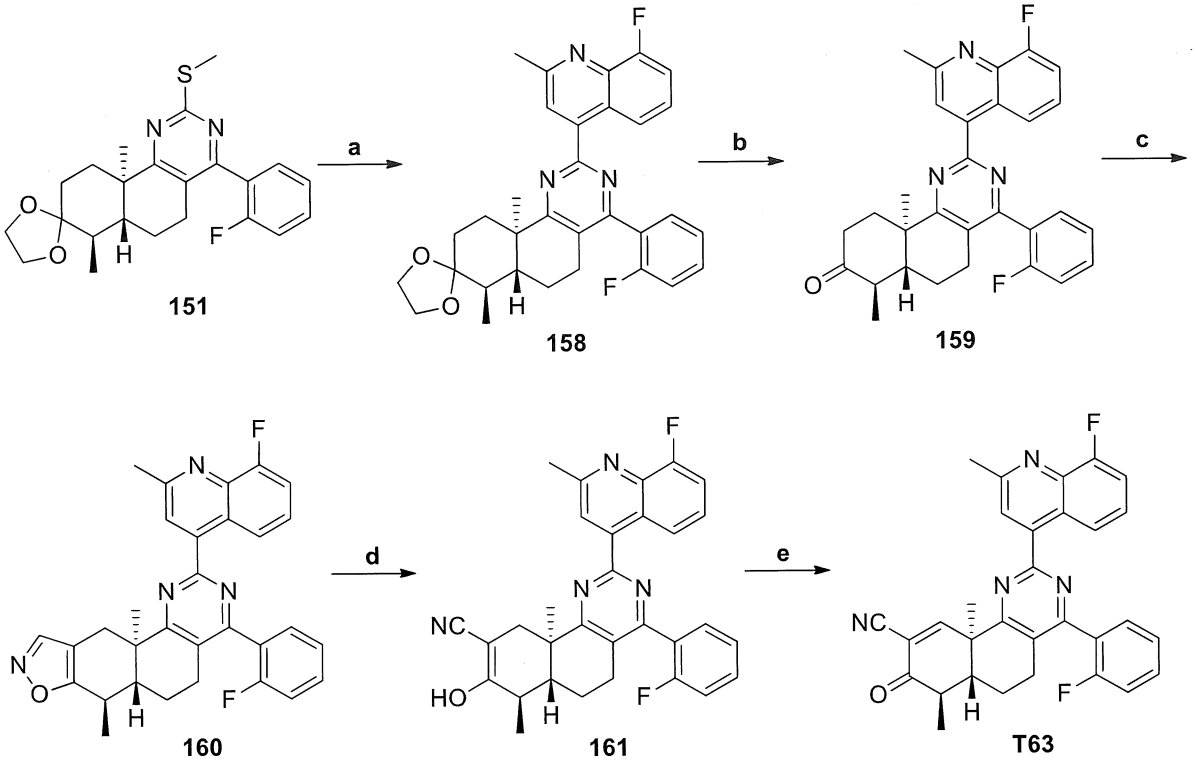
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) thioure, *t*-BuOK, EtOH, vi sóng, 120°C; b) DDQ, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) $NaBH_4$, MeI, EtOH, THF, 0°C-nhiệt độ trong phòng; d) axit boronic hoặc boronic este, đồng(I) thiophen-2-carboxylat, $Pd(PPh_3)_4$, THF, 100°C; e) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; g) NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng hoặc 55°C; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 31



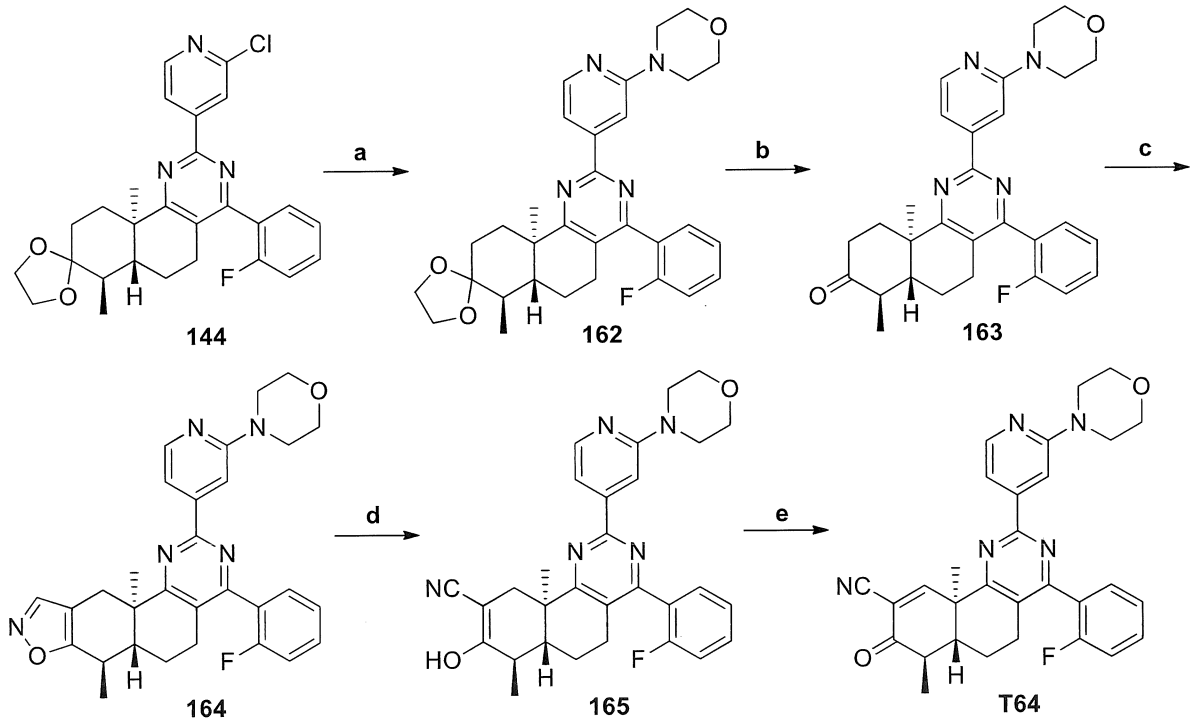
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) bis(pinacolato)dibo, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, 125°C.

Sơ đồ 32



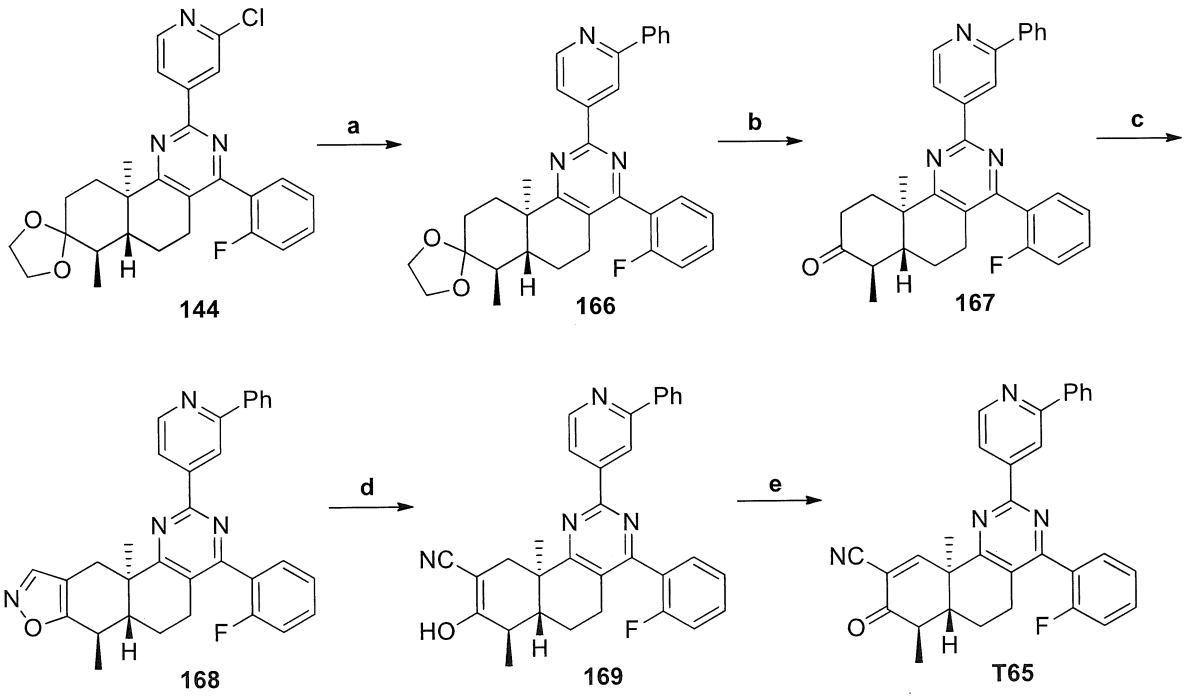
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) **157**, đồng(I) thiophen-2-carboxylat, $Pd(PPh_3)_4$, THF, 100°C; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 33



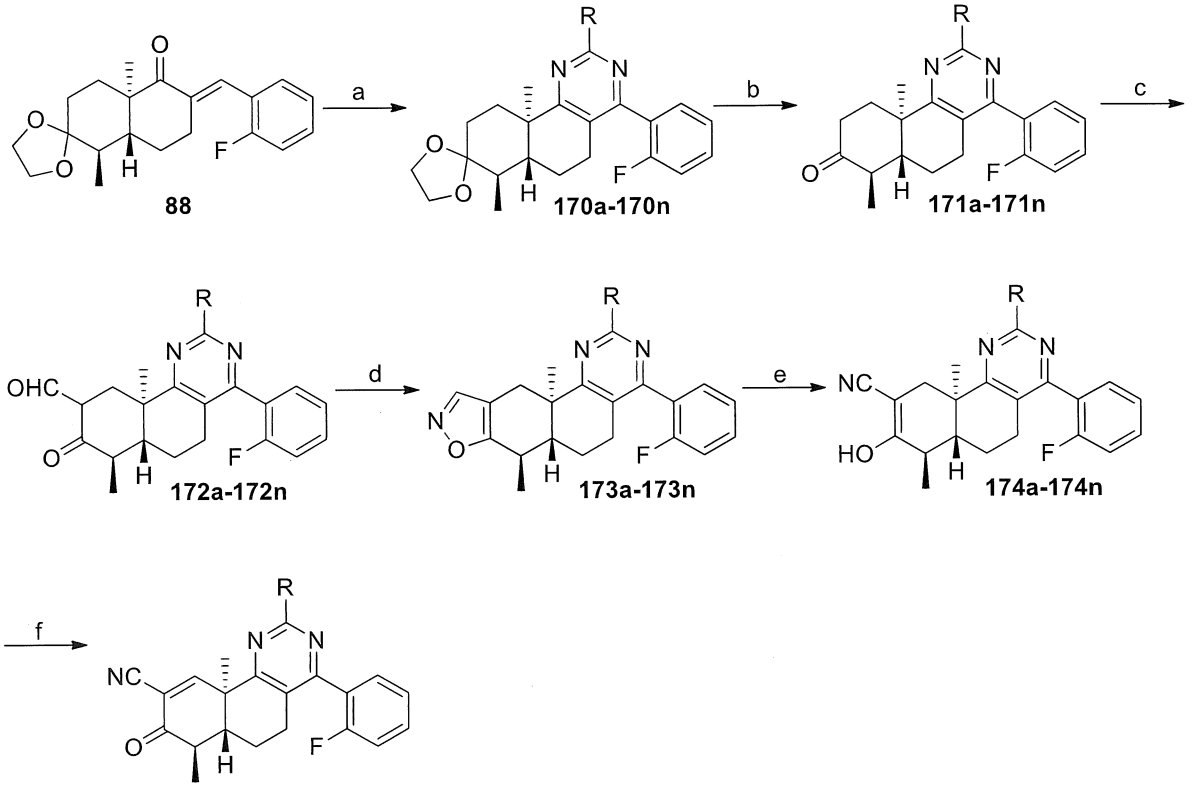
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) morpholin, *t*-BuONa, Xphos, $Pd_2(dba)_3$, toluen, vi sóng, 100°C; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) DDQ, benzen, hồi lưu.

Sơ đồ 34



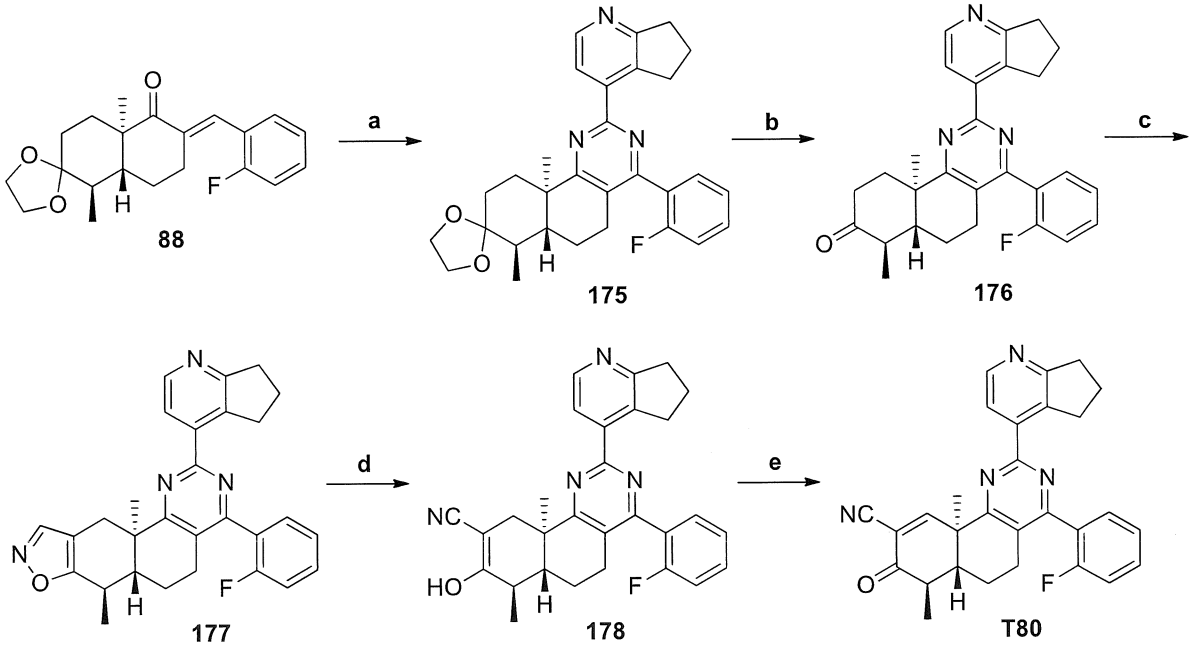
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, toluen, EtOH, H_2O, vi sóng, 100°C; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 35



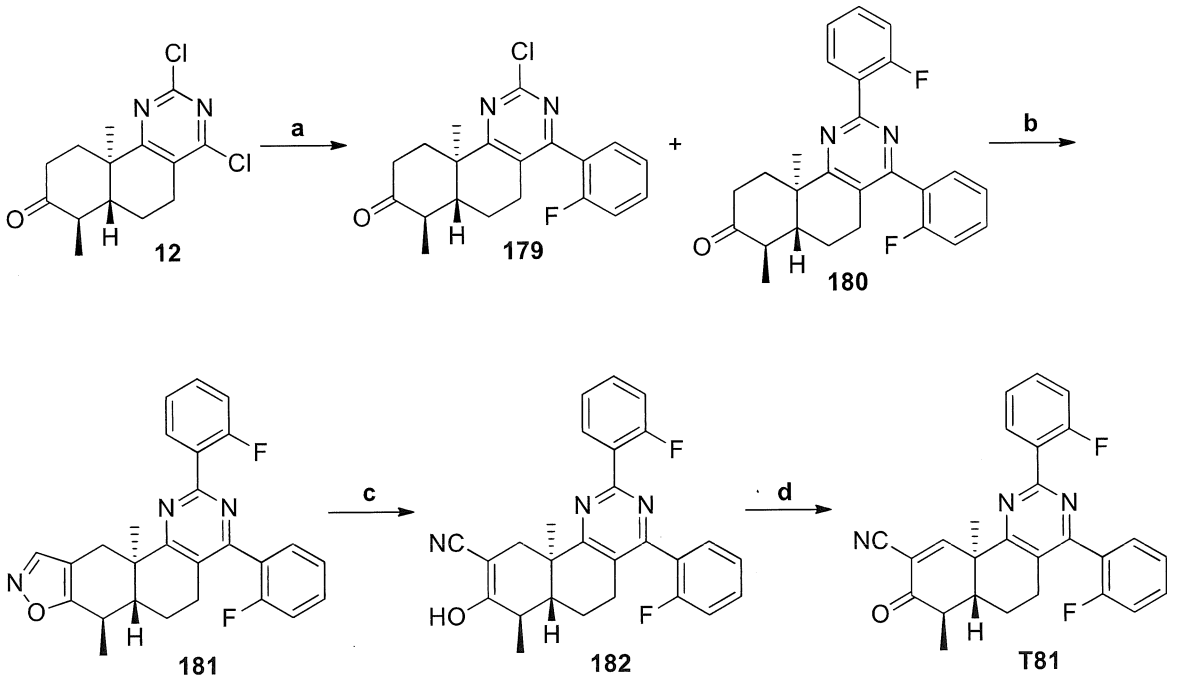
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) amidin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, gia nhiệt; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 36



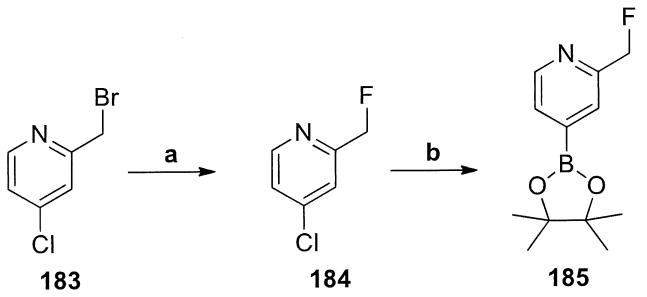
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) 6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-carboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, vi sóng, 120°C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 37



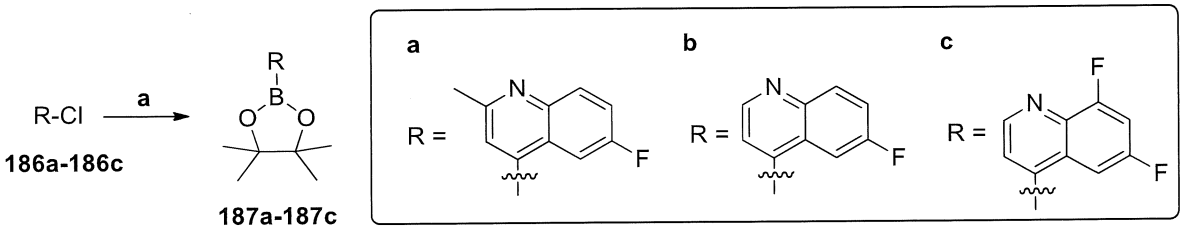
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-F-PhB(OH)$_2$, Na_2CO_3, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-dioxan, H_2O, 100°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 38



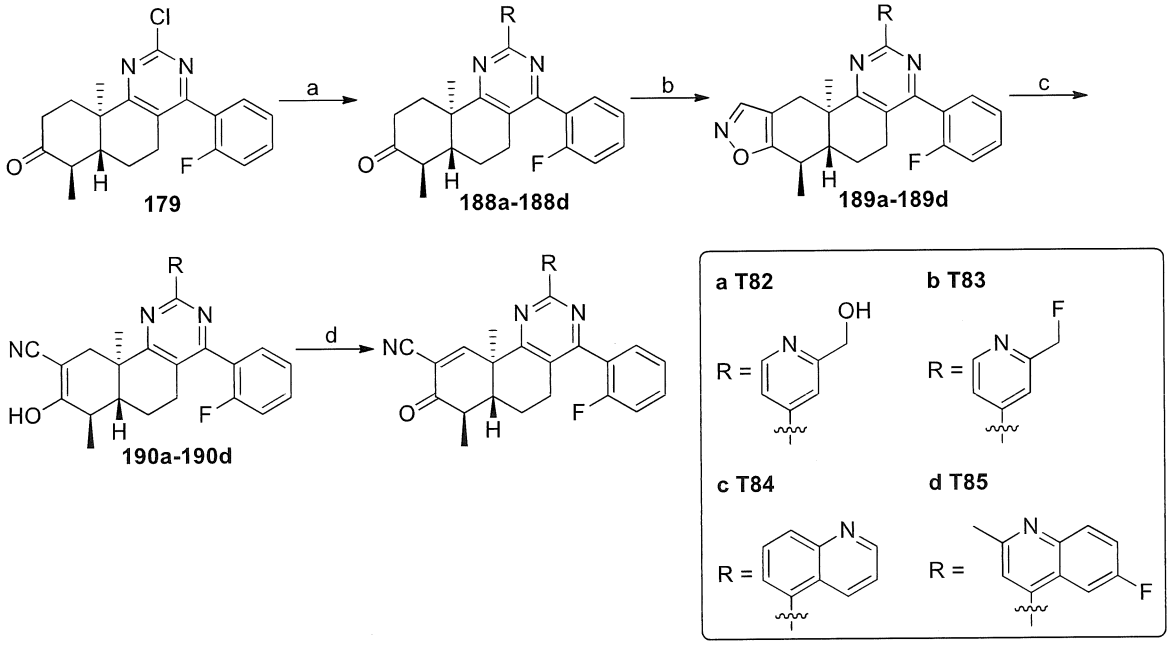
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) TBAF·3H_2O, MeCN, nhiệt độ trong phòng; b) bis(pinacolato)dibo, KOAc, Pd(dppf)Cl_2, 1,4-dioxan, 130°C.

Sơ đồ 39



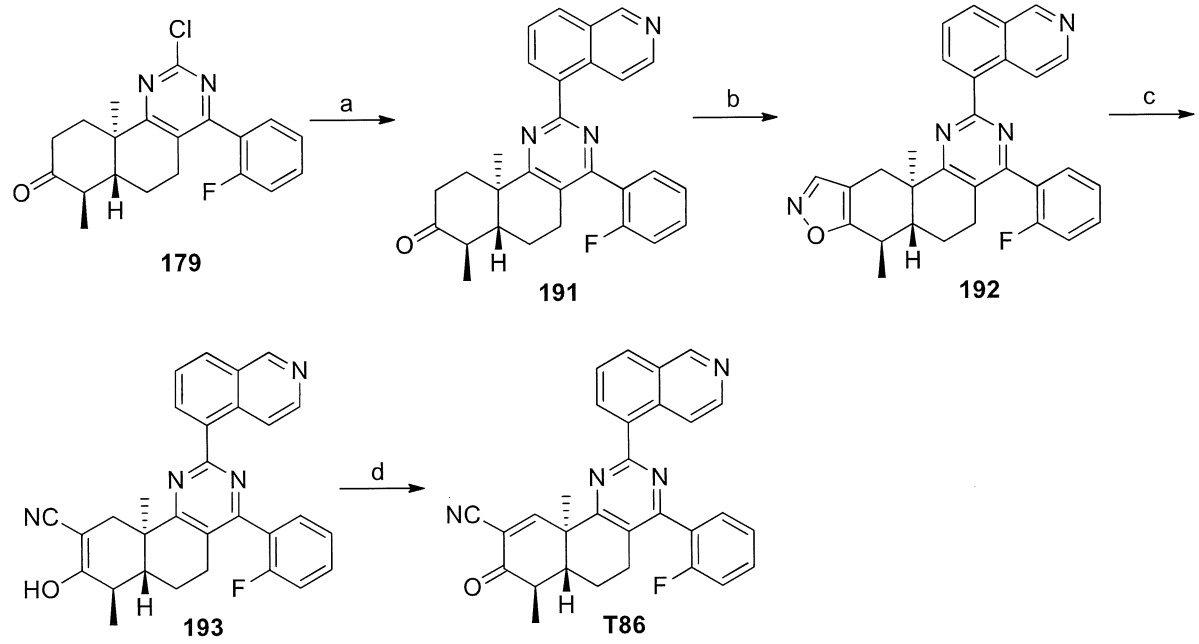
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) bis(pinacolato)dibo, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, 125°C.

Sơ đồ 40



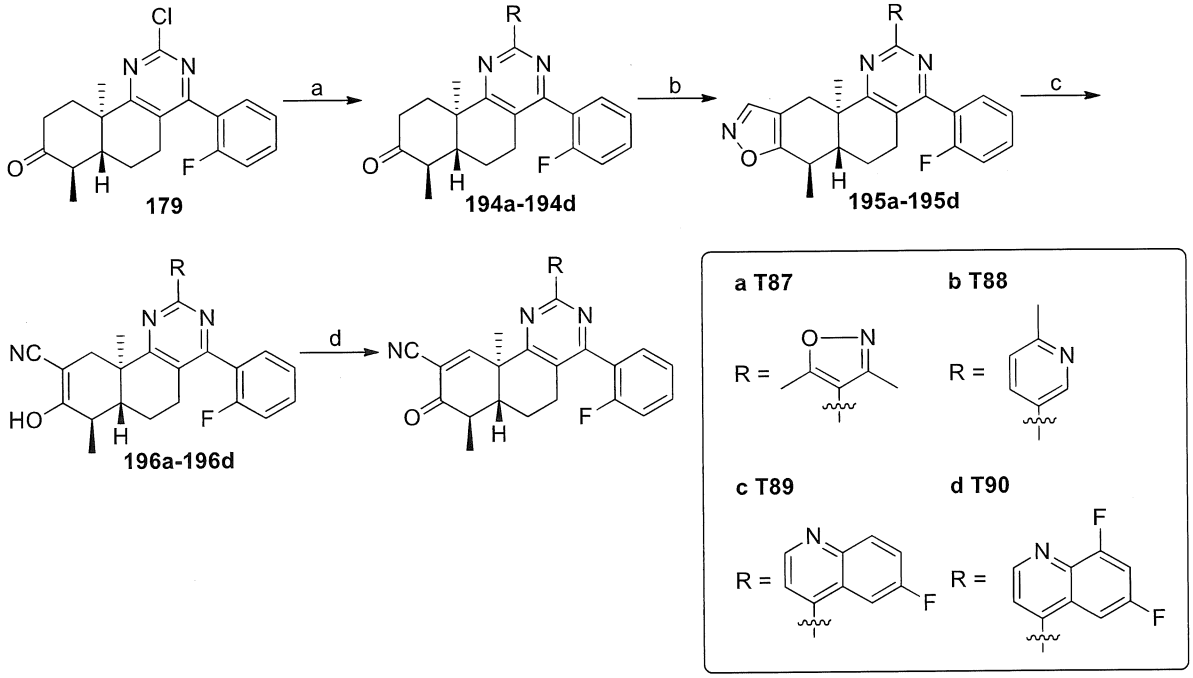
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit boronic hoặc boronic este, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, H_2O, vi sóng, gia nhiệt; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) DDQ, benzen, hồi lưu.

Sơ đồ 41



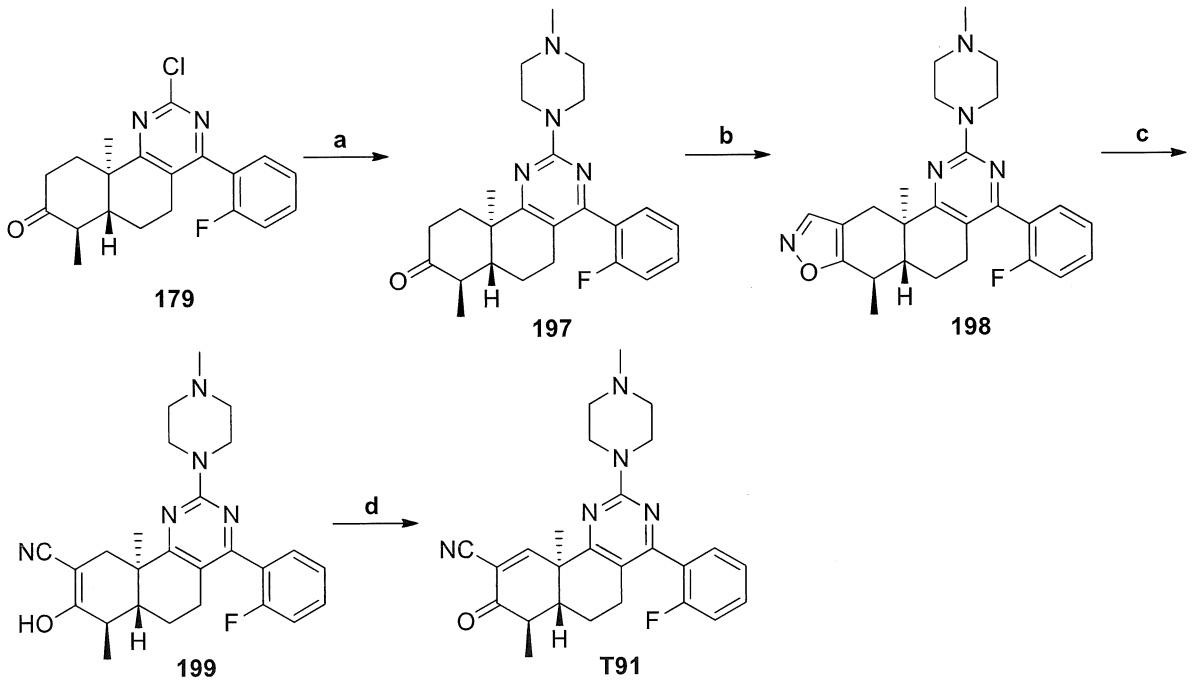
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit isoquinolin-5-boronic, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, H_2O, vi sóng, 110°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 42



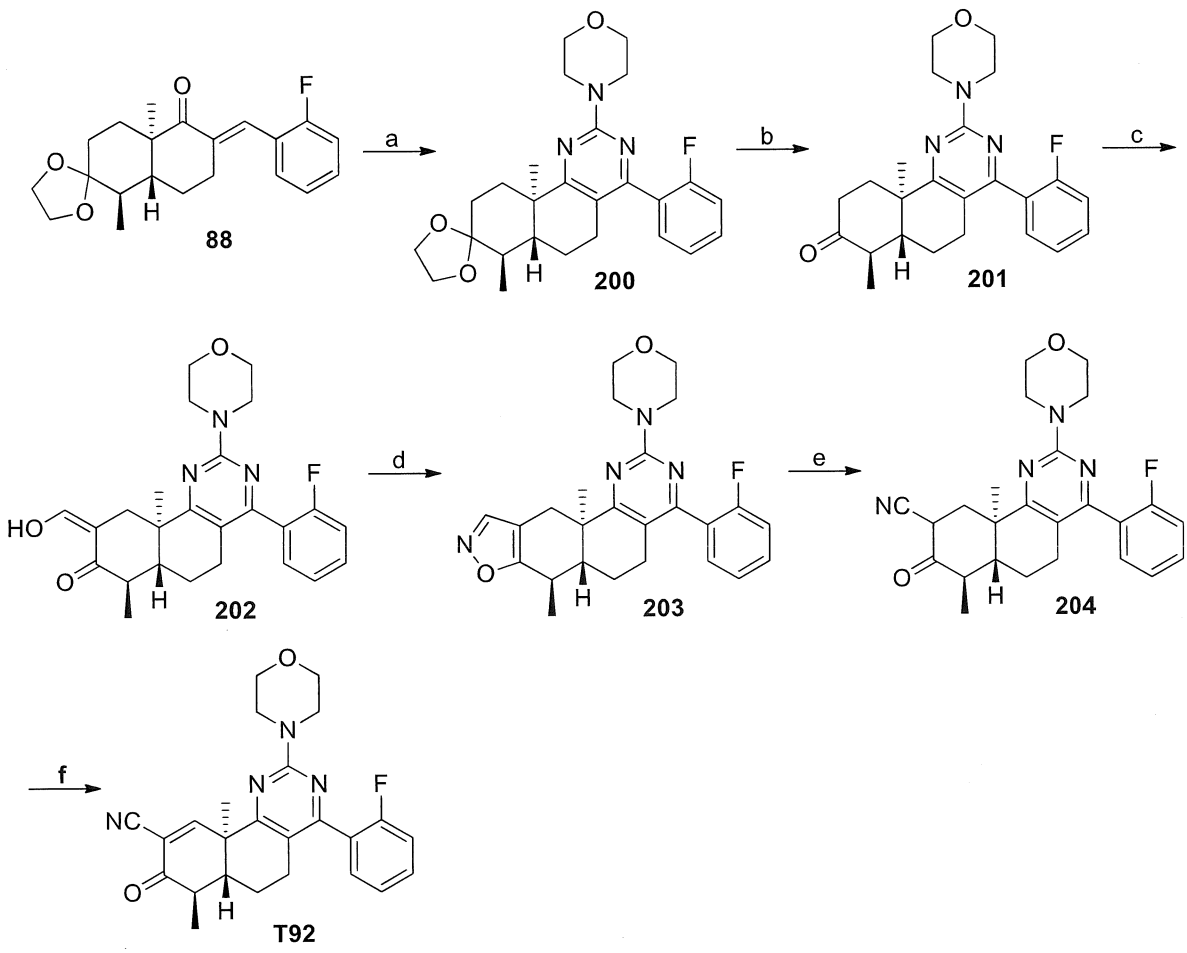
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit boronic hoặc boronic este, Na_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxan, H_2O, vi sóng, 110°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 43



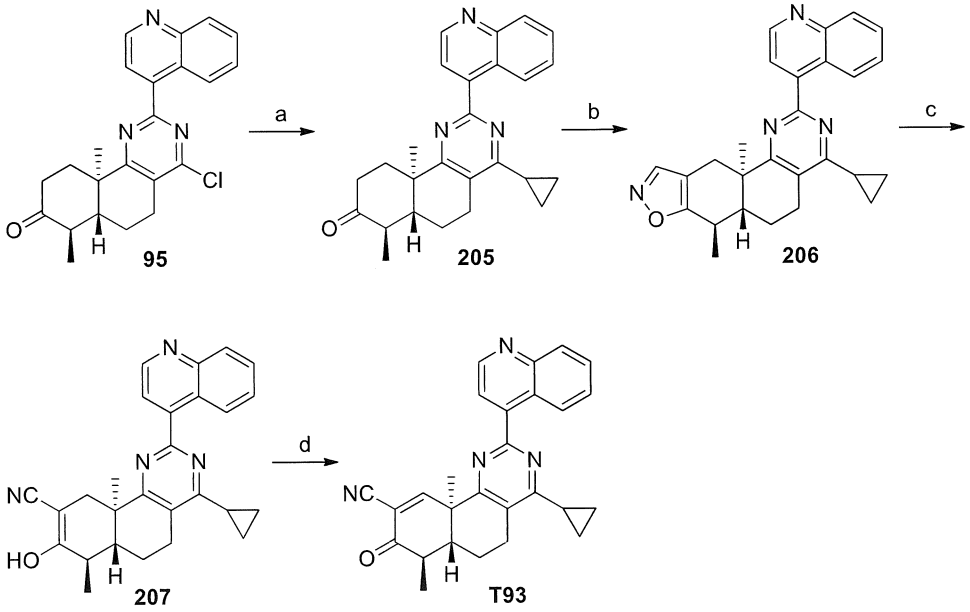
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 1-metylpiperazin, NMP, 100°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 44



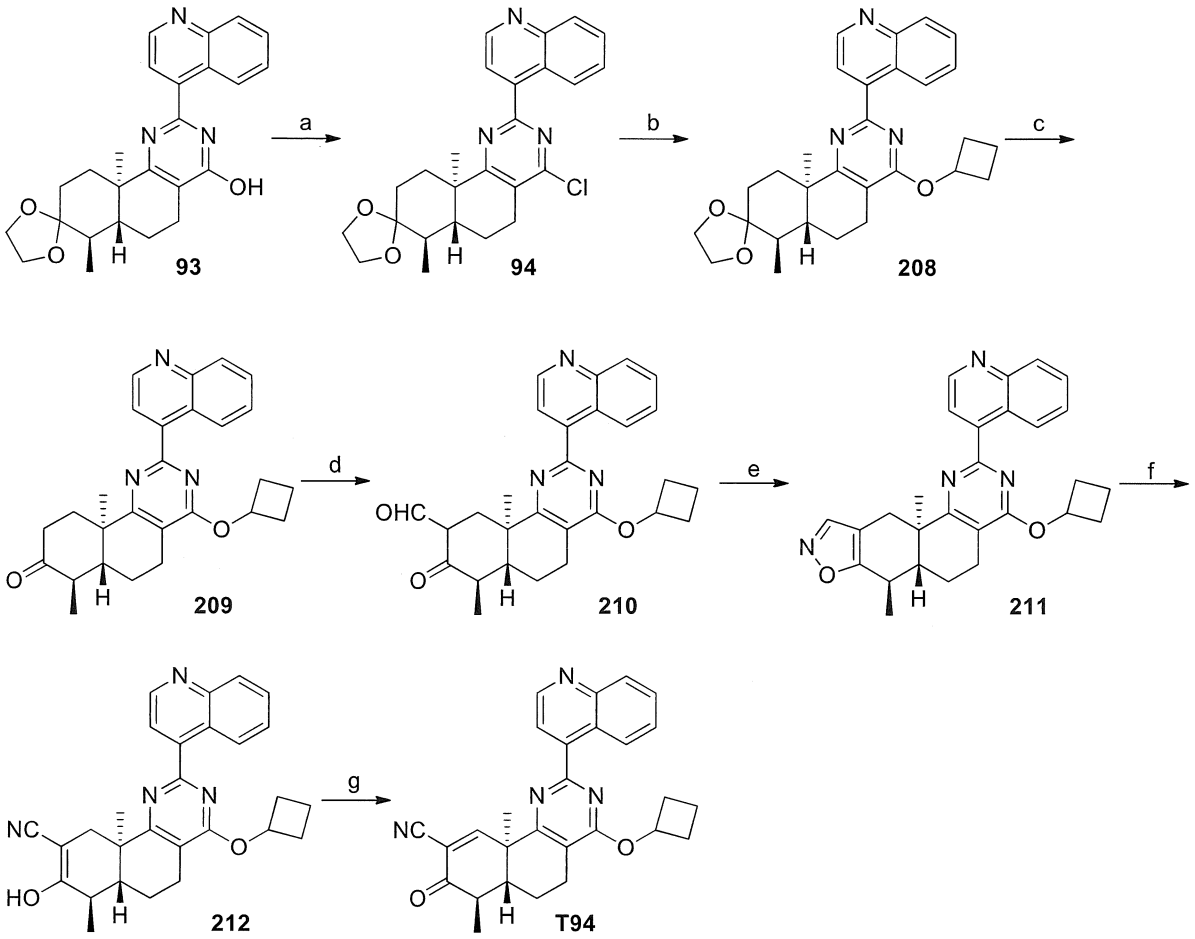
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) *N*-amidinomorpholin hydrobromua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, DMF, 60°C.

Sơ đồ 45



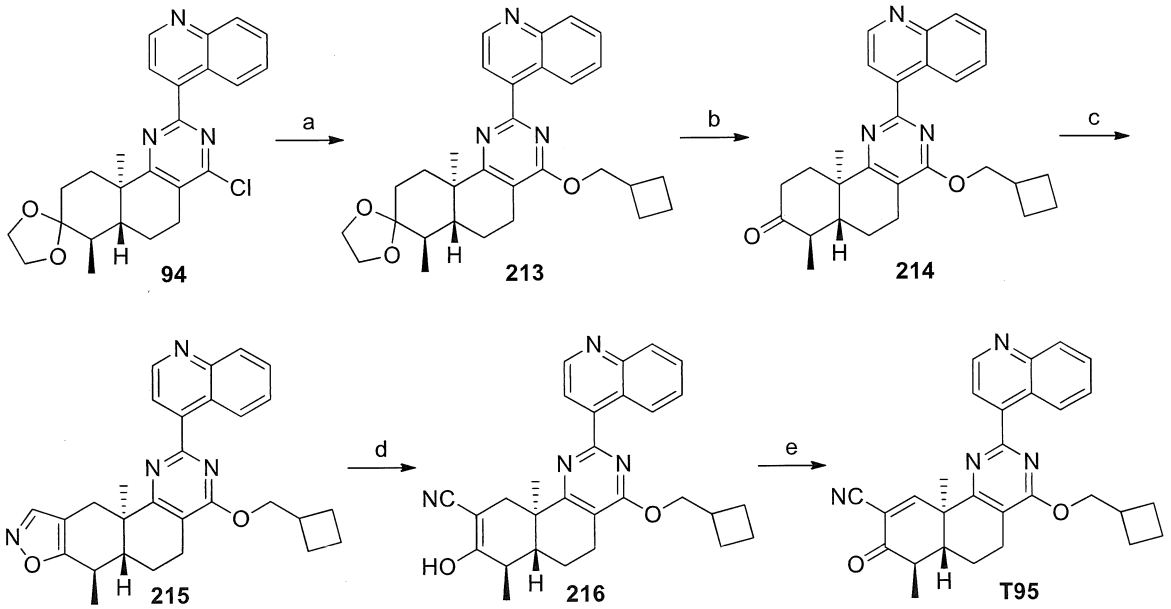
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit xyclopropylboronic, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, trixyclohexylphosphin, toluen, H_2O, vi sóng, 130°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 46



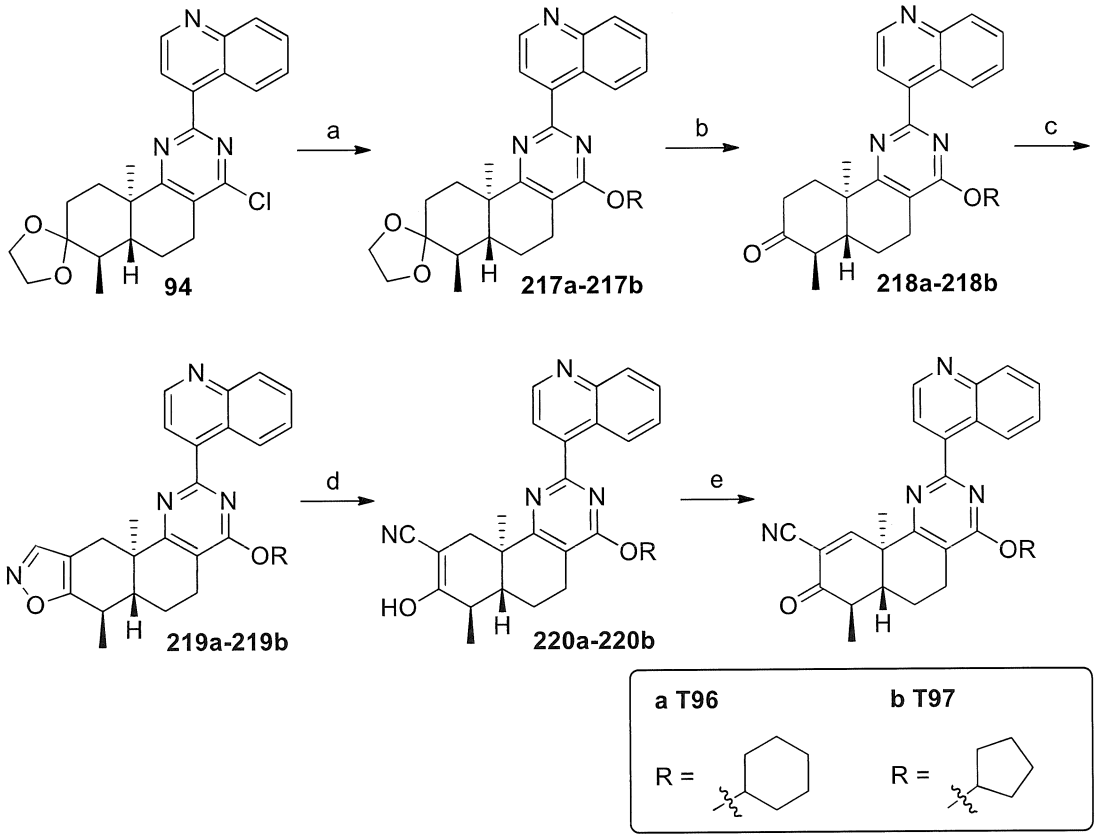
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) $POCl_3$, toluen, vi sóng, 100°C; ii) etylen glycol, $TsOH{\cdot}H_2O$, benzen, hồi lưu, $-H_2O$; b) xyclobutanol, NaH, THF, 60°C; c) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 50°C; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 47



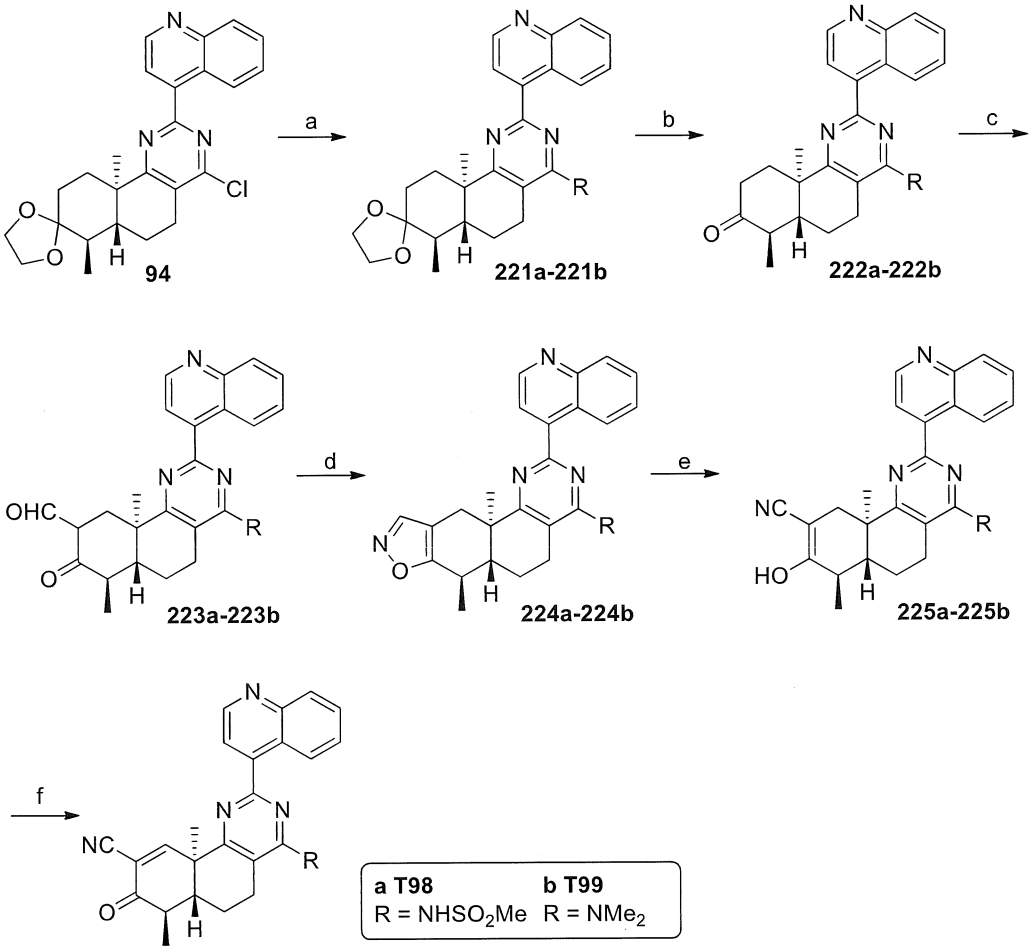
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) xyclobutanmetanol, NaH, THF, nhiệt độ trong phòng đến 50°C; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 48



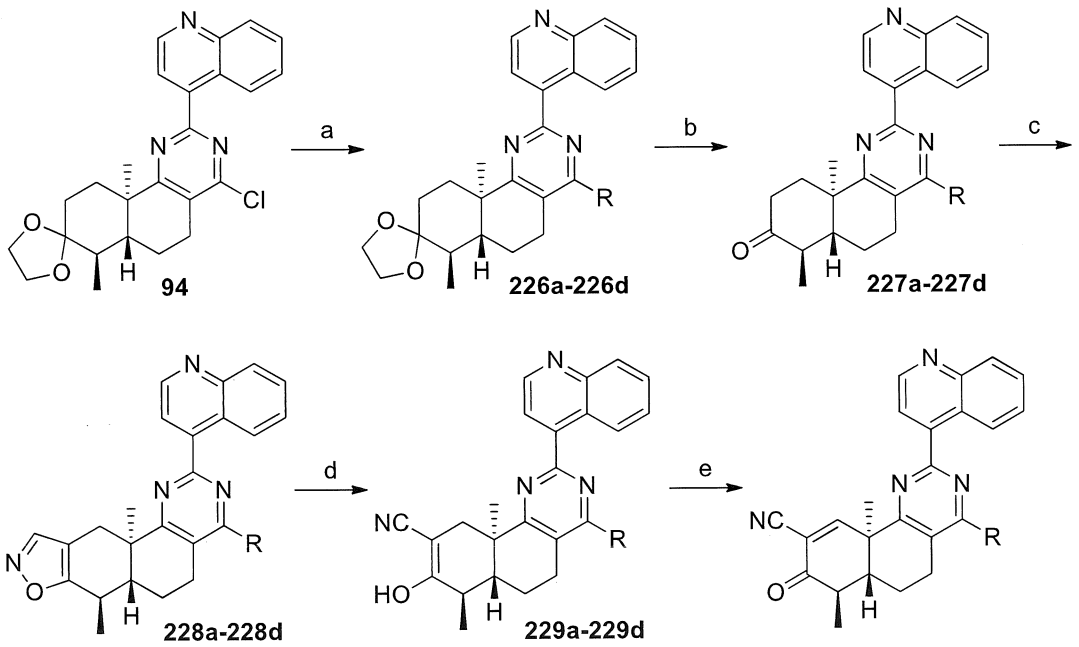
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) ROH, NaH, THF, nhiệt độ trong phòng đến 50°C; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

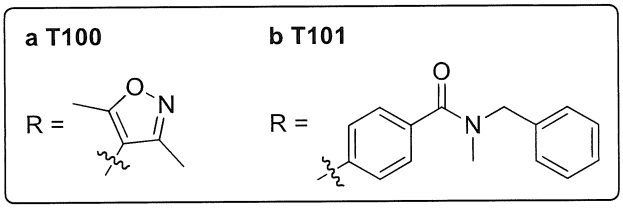
Sơ đồ 49



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $MeSO_2NH_2$, NaH, DMF, 80°C; b) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, AcOH, 50°C; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

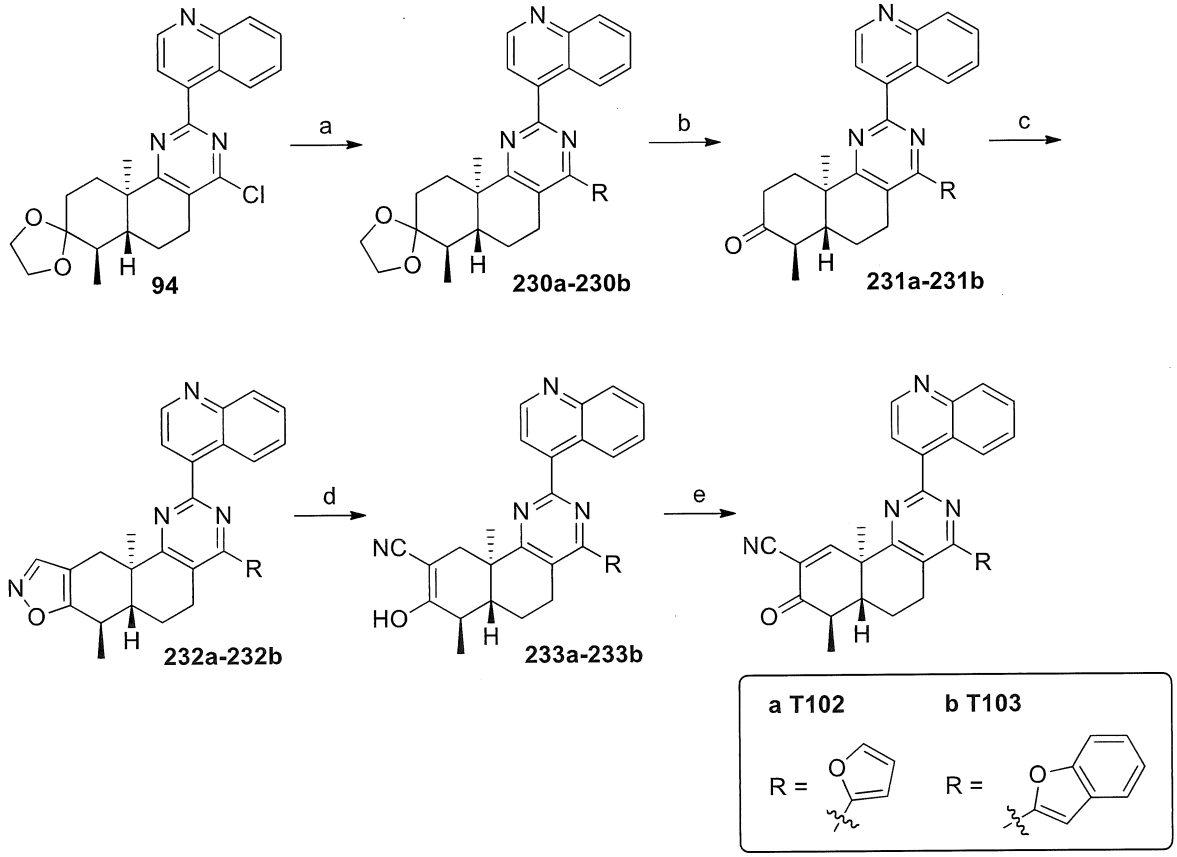
Sơ đồ 50





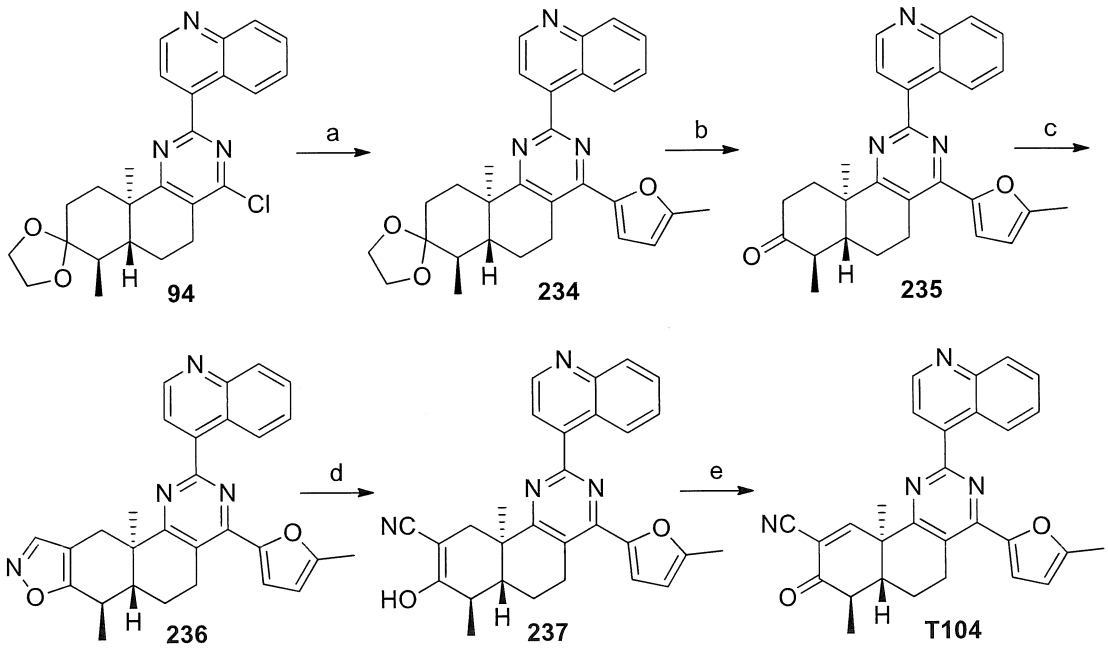
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit boronic hoặc boronic este, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-dioxan, H_2O, 110°C, vi sóng; b) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 51



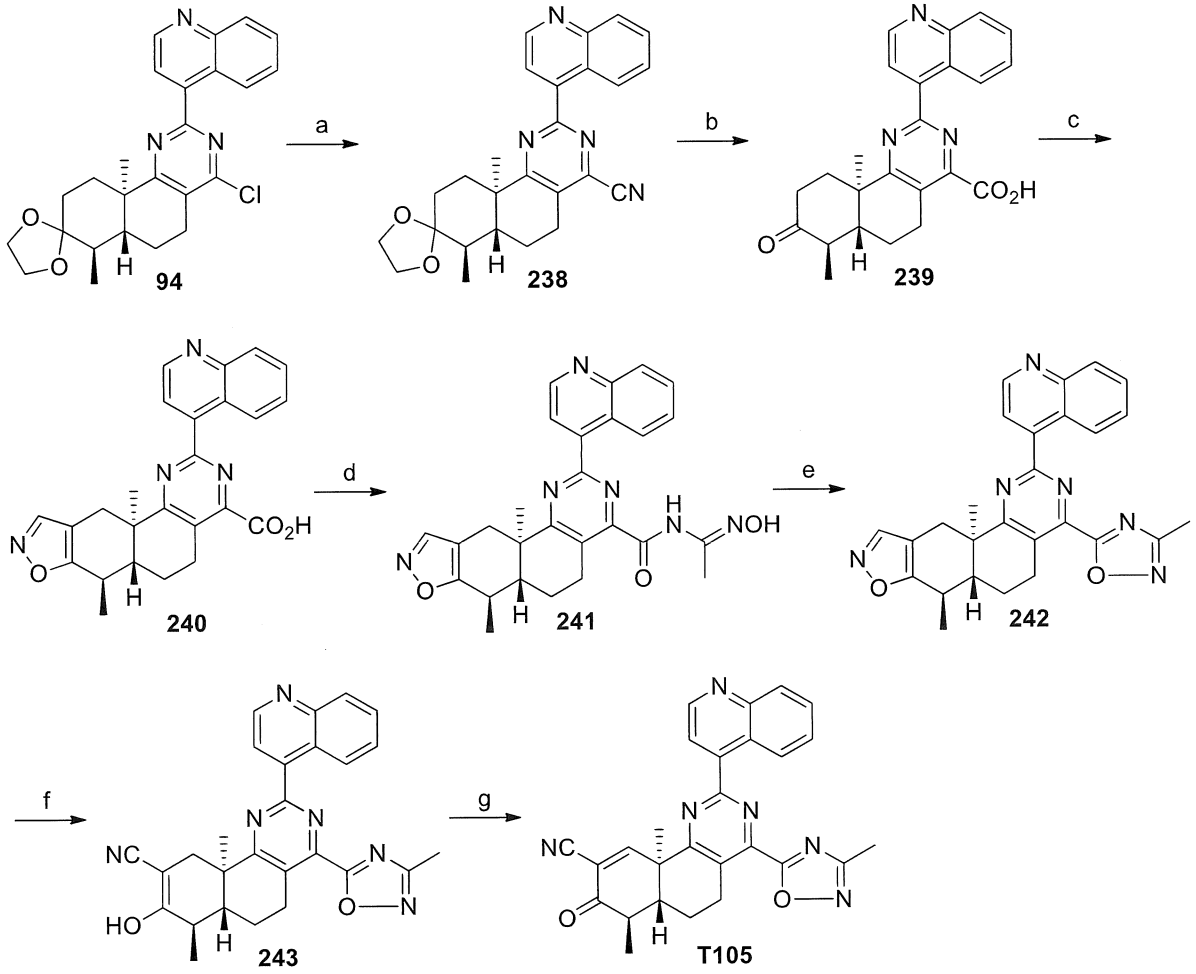
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit boronic, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 1,4-dioxan, H_2O, 110°C, vi sóng; b) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) DDQ, benzen, hồi lưu.

Sơ đồ 52



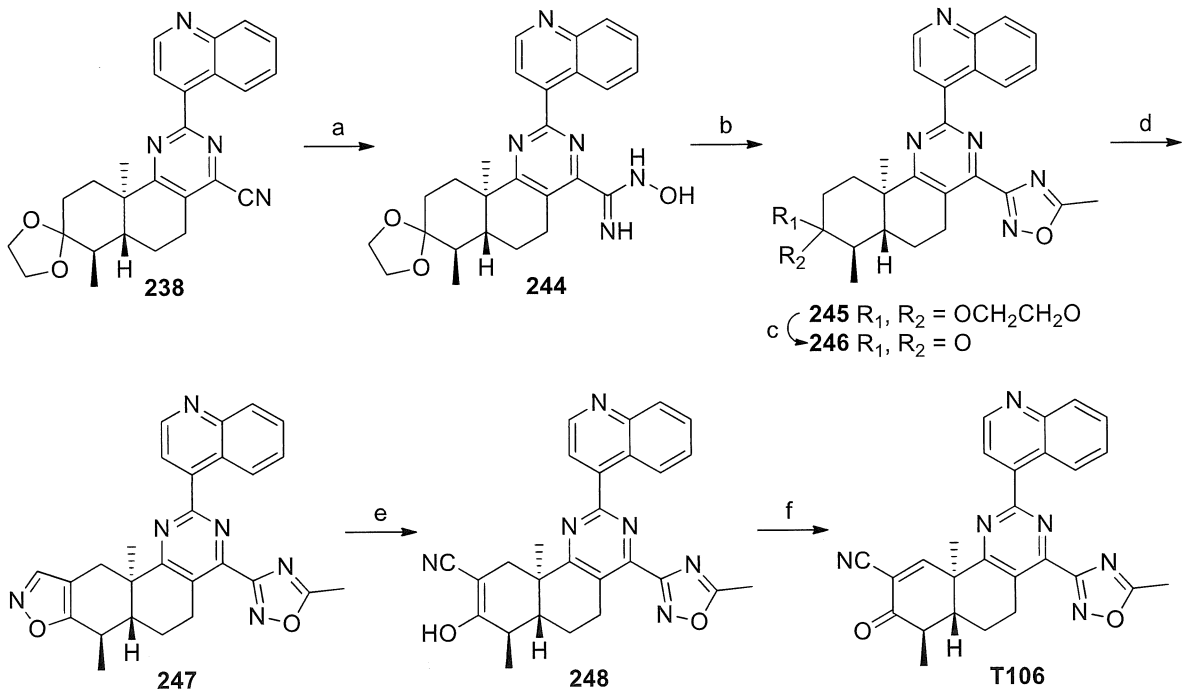
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) pinacol este của axit 5-metyl-2-furanboronic, $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, 110°C, vi sóng; b) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 53



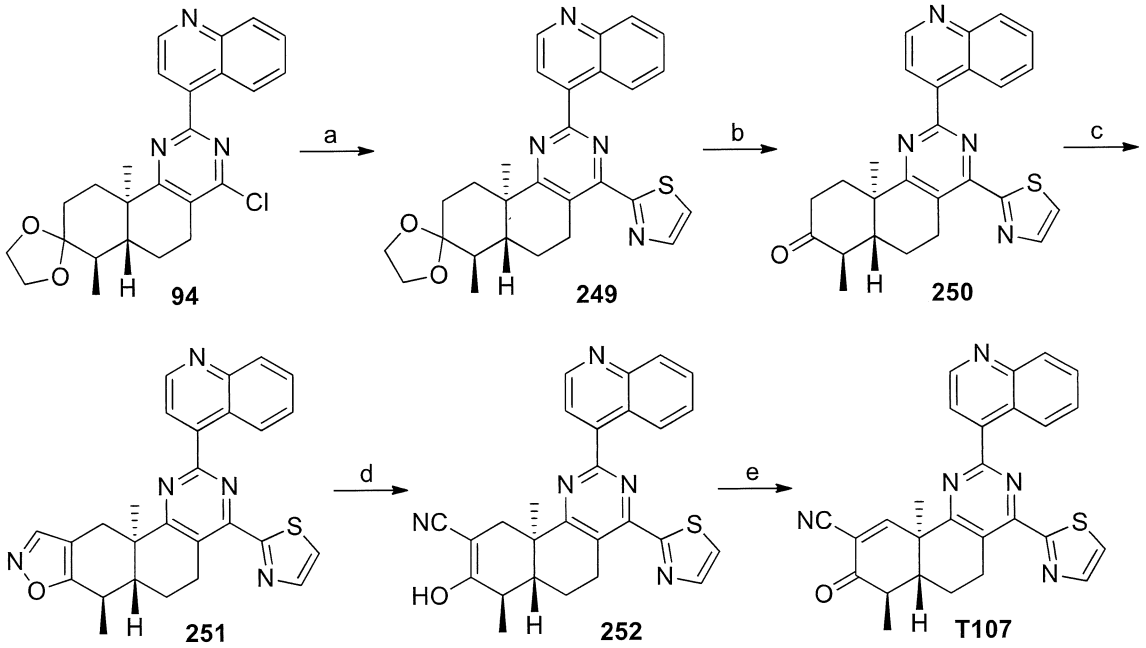
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, DMA, 120°C; b) H_2SO_4 trong nước, 100°C; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) i) $(COCl)_2$, DMF, CH_2Cl_2, 0°C-nhiệt độ trong phòng; ii) axetamit oxime, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C-nhiệt độ trong phòng; e) toluen, hồi lưu, $-H_2O$; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 54



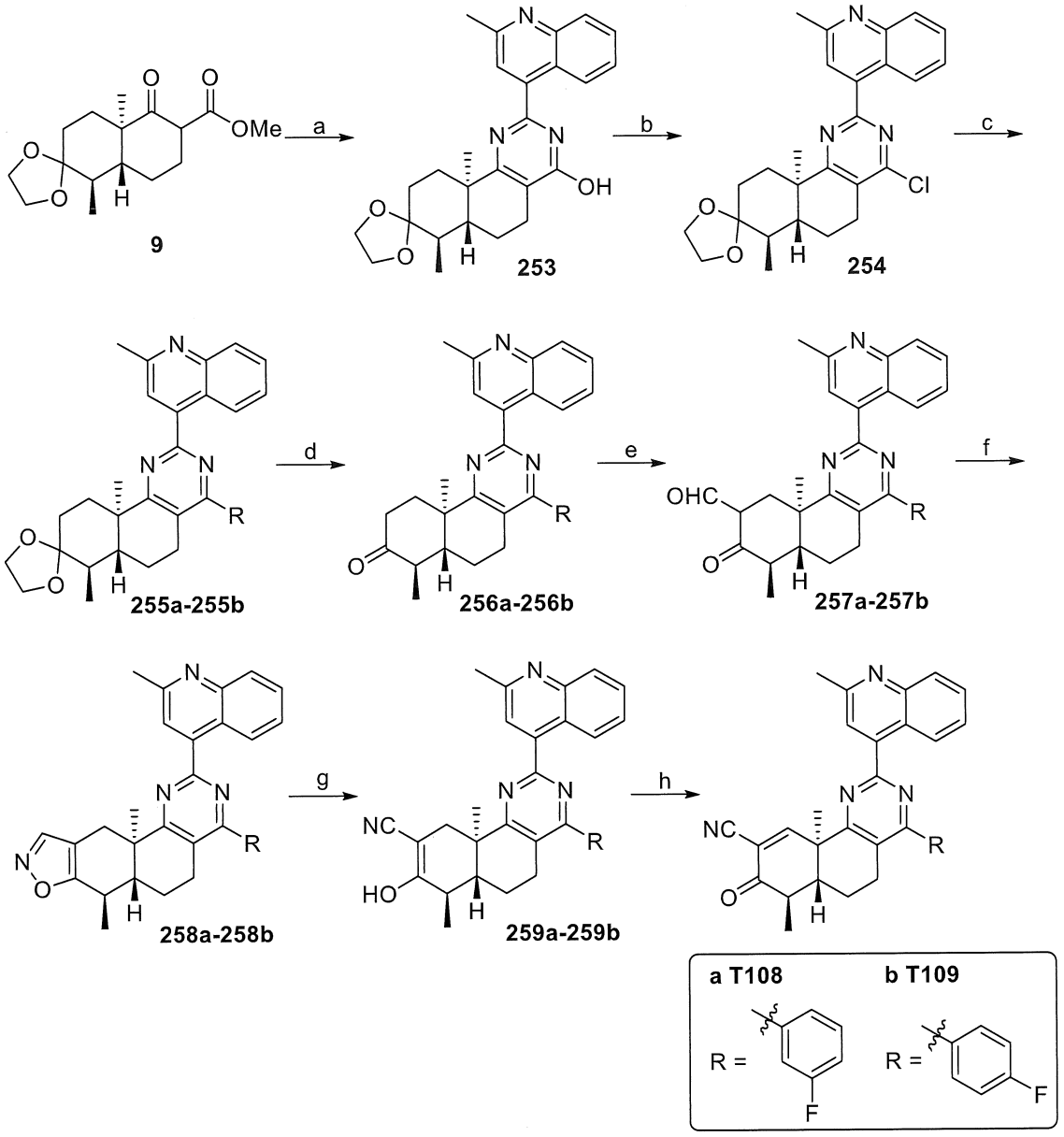
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $NH_2OH{\cdot}HCl$, $NaHCO_3$, EtOH, hồi lưu đến nhiệt độ trong phòng; b) Ac_2O, AcOH, nhiệt độ trong phòng đến 100°C; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; e) K_2CO_3, MeOH; f) DDQ, benzen, 85°C.

Sơ đồ 55



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-(tri-*n*-butylstannyl)thiazol, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, hồi lưu; b) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C-nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) DDQ, benzen, hồi lưu.

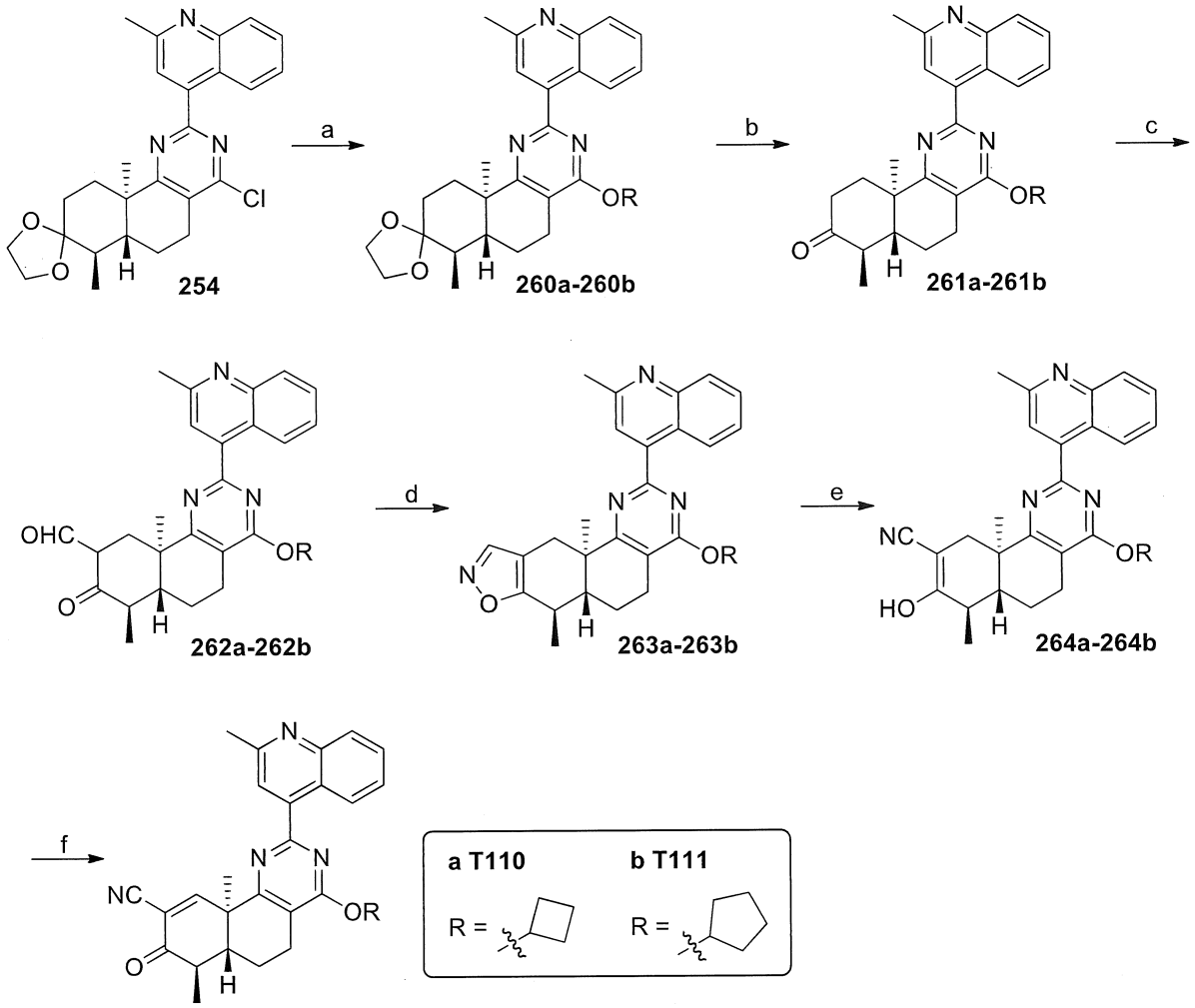
Sơ đồ 56



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-metyl-4-quinolincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, 40°C; b) i) $POCl_3$, toluen, vi sóng, 100°C; ii) etylen glycol, $TsOH{\cdot}H_2O$, benzen, hồi lưu, $-H_2O$; c) $RB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, 90°C; d) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e)

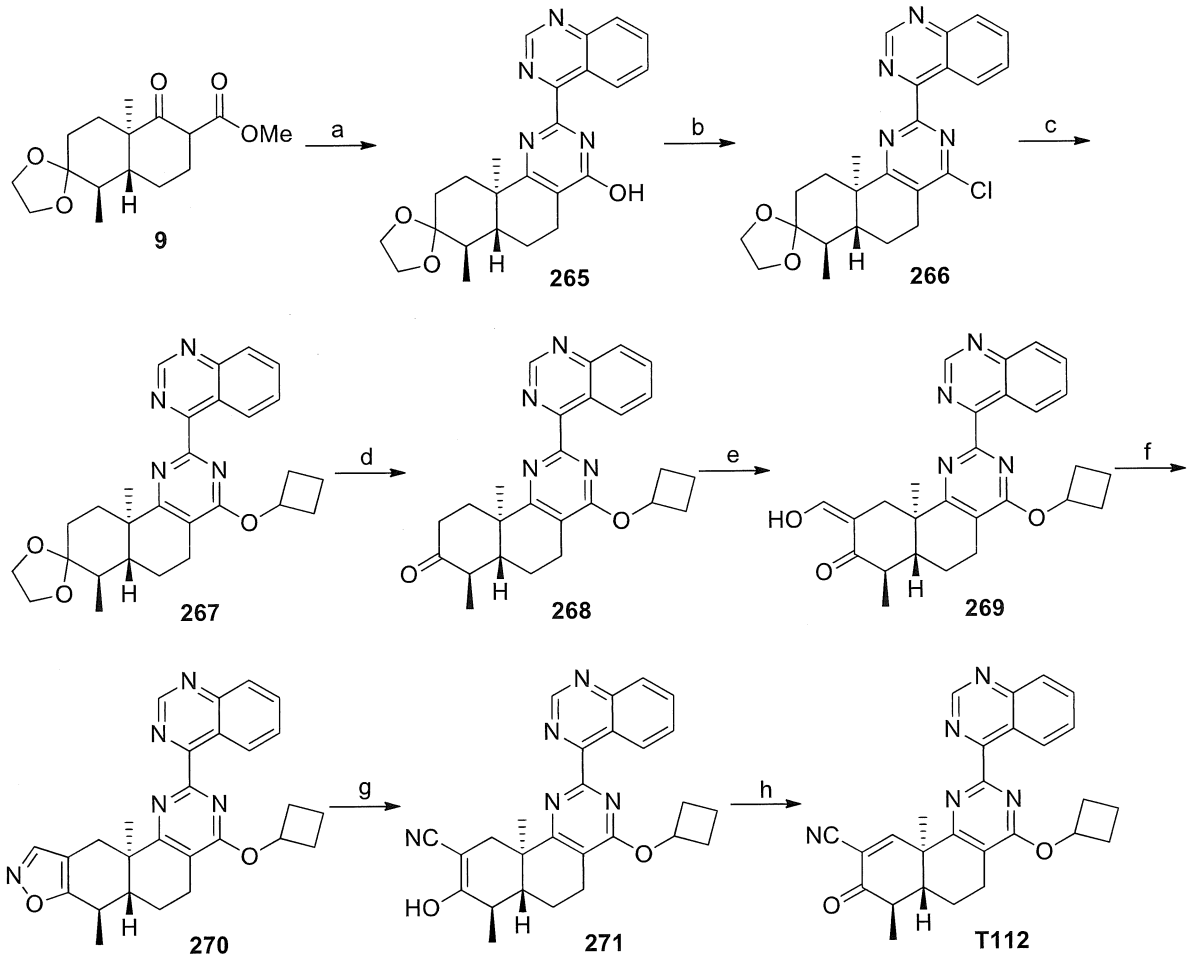
HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 57



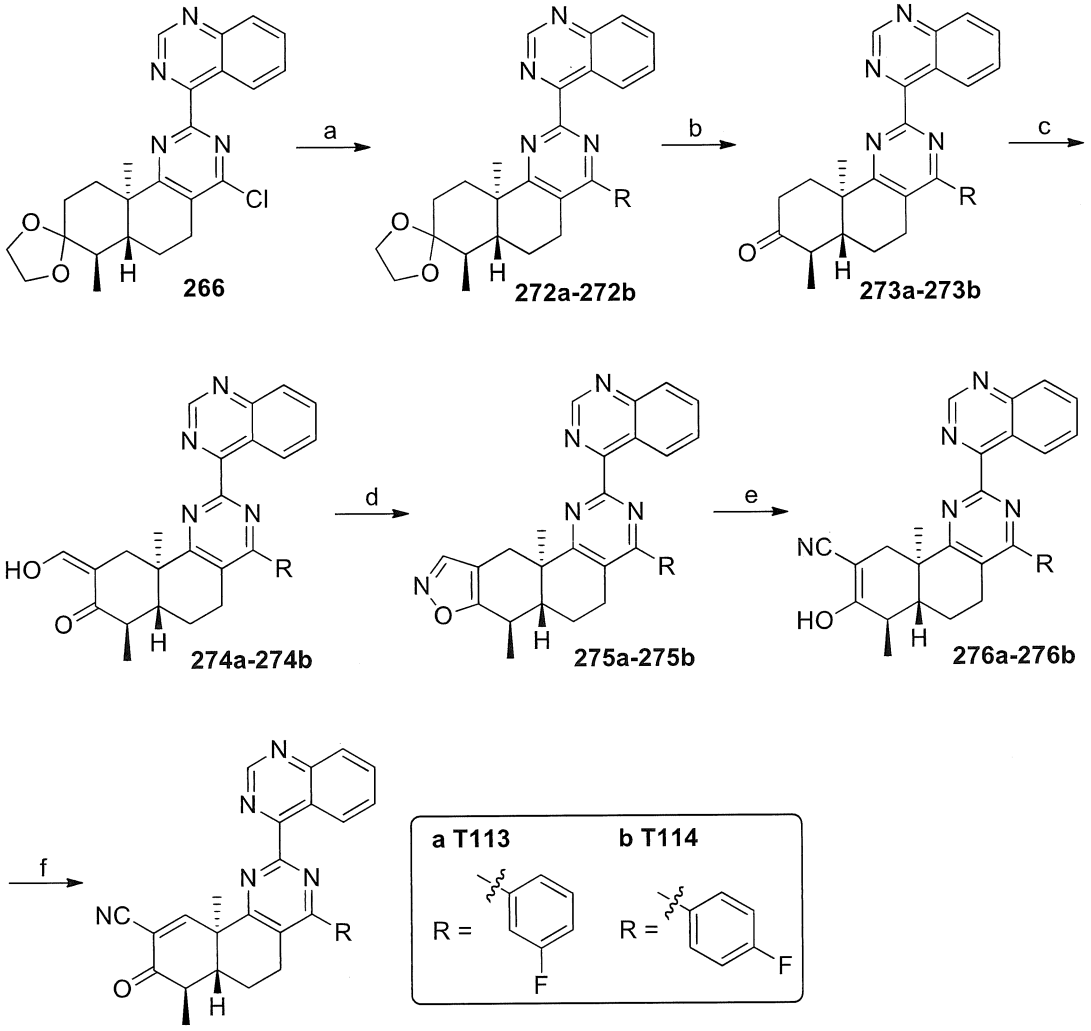
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) ROH, NaH, THF, 60°C; b) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, gia nhiệt; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; hoặc Br_2, CH_2Cl_2, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 58



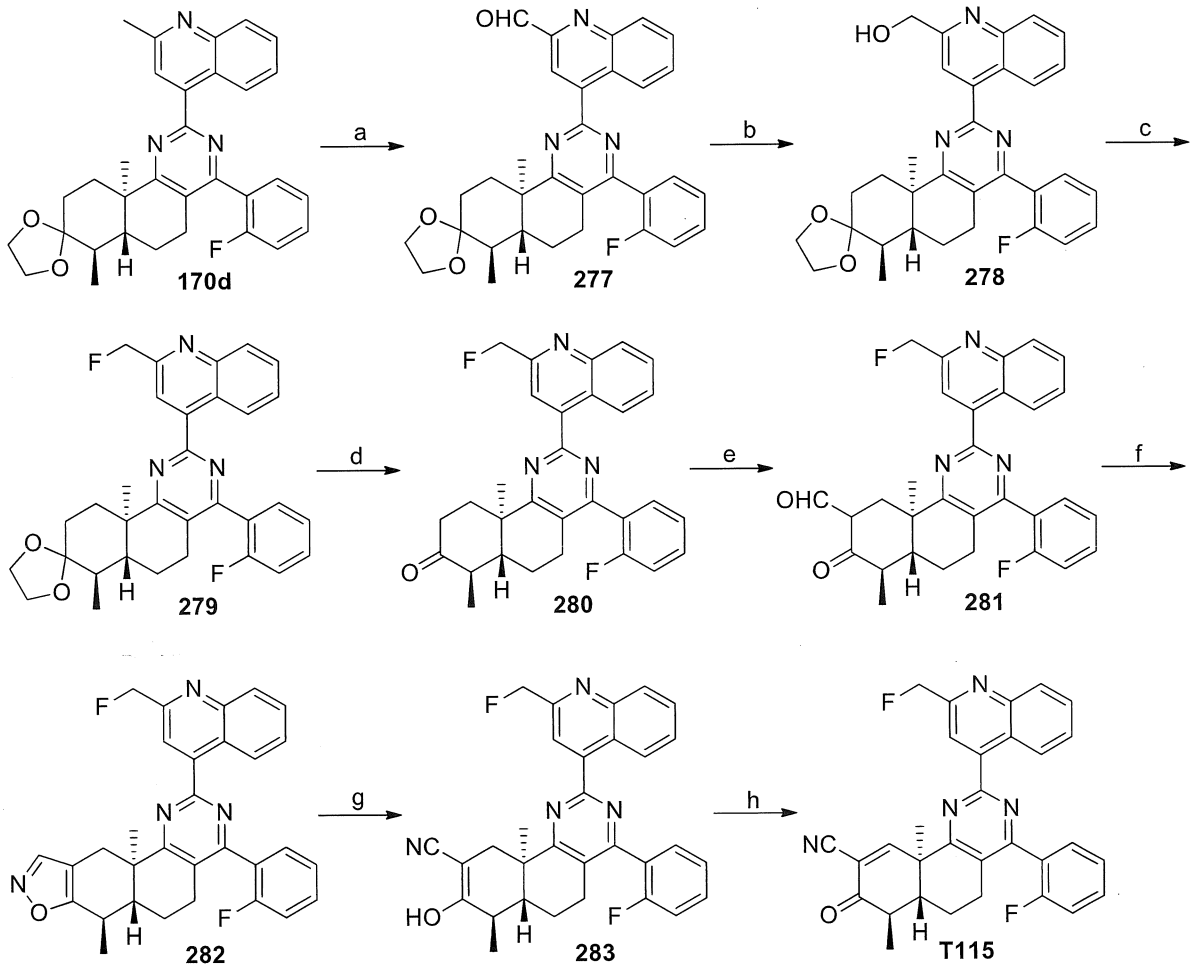
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) Quinazolin-4-carboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, 40°C; b) i) $POCl_3$, toluen, vi sóng, 100°C; ii) etylen glycol, $TsOH \cdot H_2O$, benzen, hồi lưu, $-H_2O$; c) xyclobutanol, NaH, THF, 60°C; d) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50°C; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 59



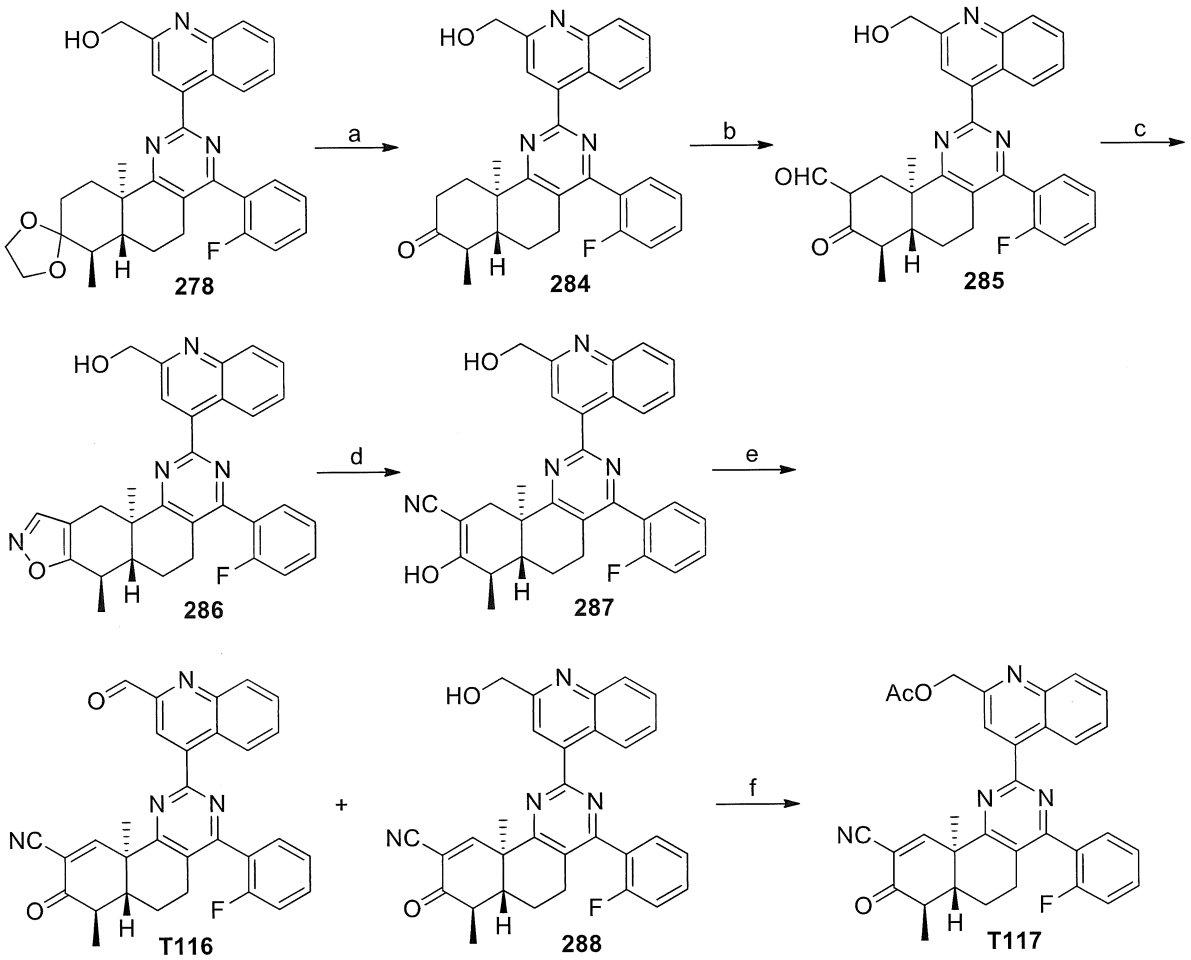
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $RB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(dppf)_2Cl_2$, 1,4-dioxan, 90°C; b) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 50°C; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 60



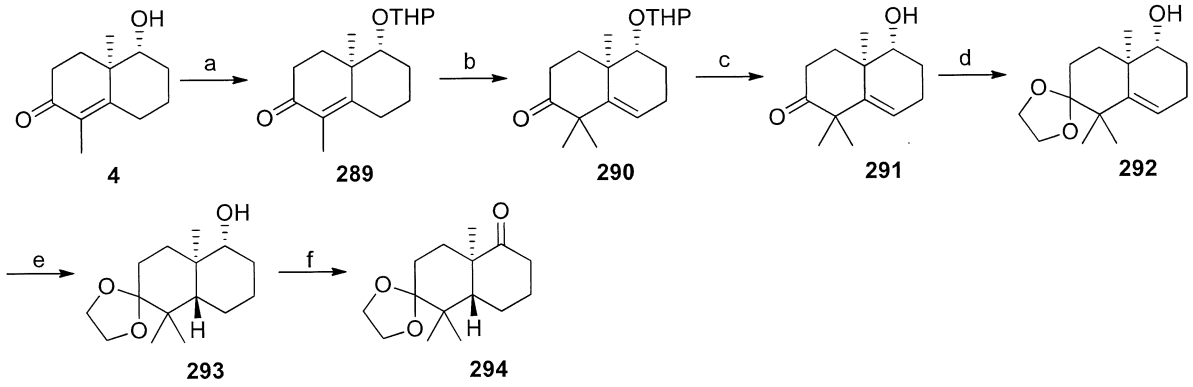
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) SeO_2, 1,4-dioxan, 100°C; b) $NaBH_4$, EtOH, nhiệt độ trong phòng; c) DAST, CH_2Cl_2, 0°C; d) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, DMF, 60°C.

Sơ đồ 61



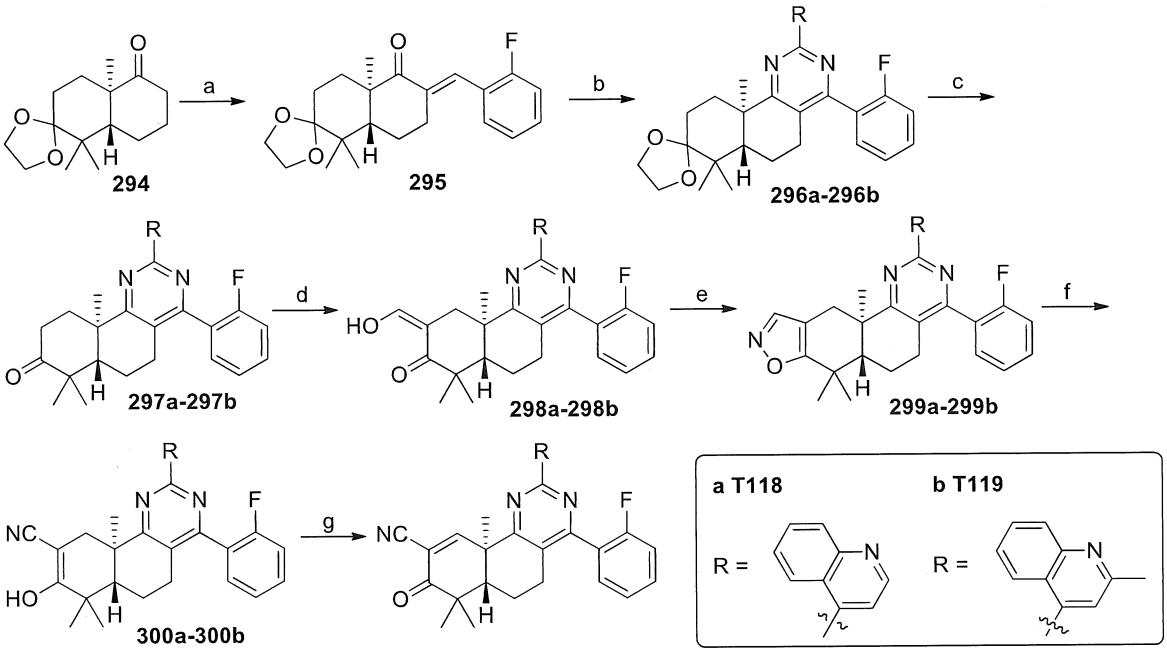
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C đến nhiệt độ trong phòng; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) DDQ, benzen, 80°C; f) NaOAc, Ac_2O, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 62



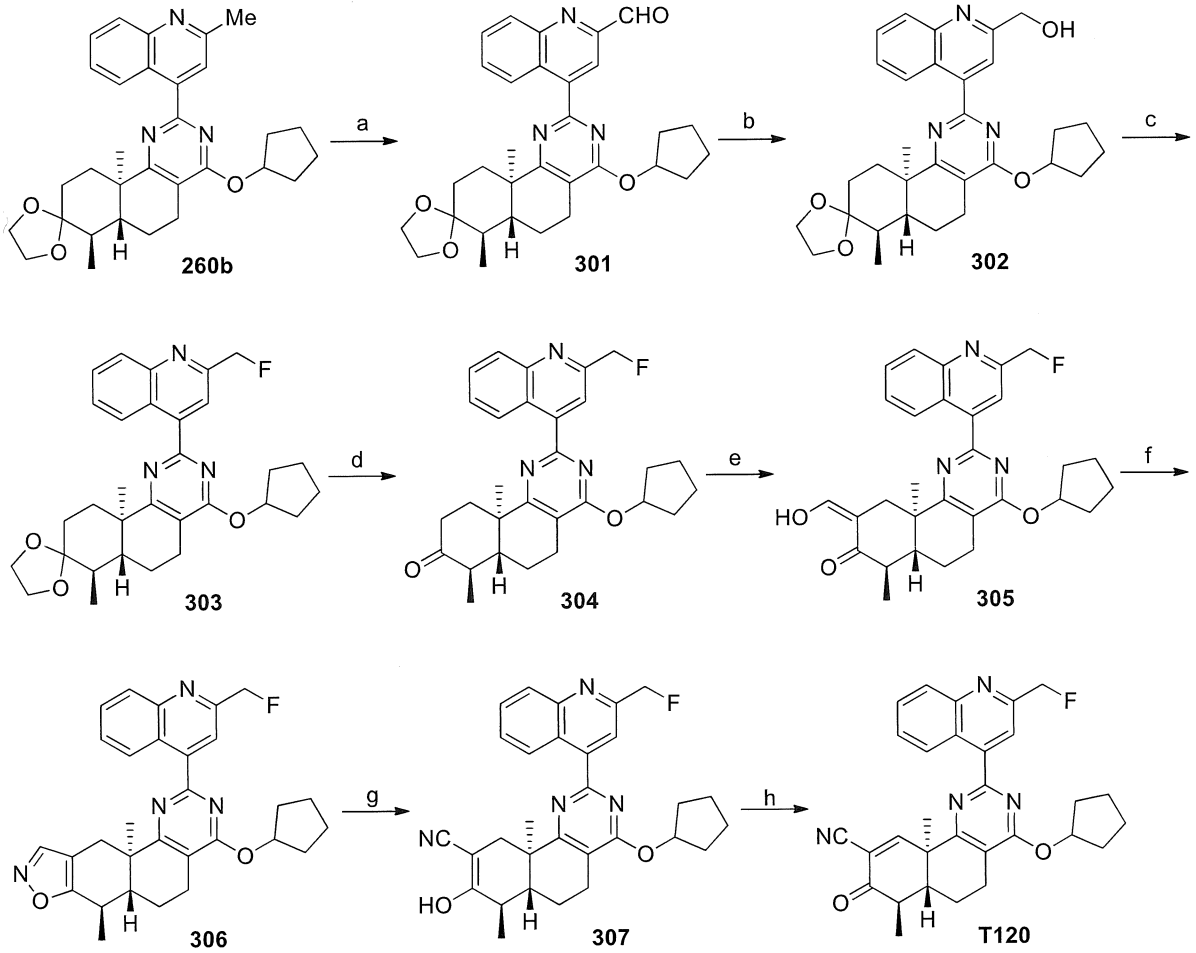
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 3,4-dihydro-2*H*-pyran, PPTS, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) i) *t*-BuOK, benzen, nhiệt độ trong phòng-60°C; ii) MeI, 0°C-nhiệt độ trong phòng; c) PPTS, EtOH, hồi lưu; d) etylen glycol, *p*-TsOH, benzen, hồi lưu, -H_2O; e) i) H_2, $Pd(OH)_2$ trên C, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) etylen glycol, *p*-TsOH, benzen, hồi lưu, -H_2O; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 63



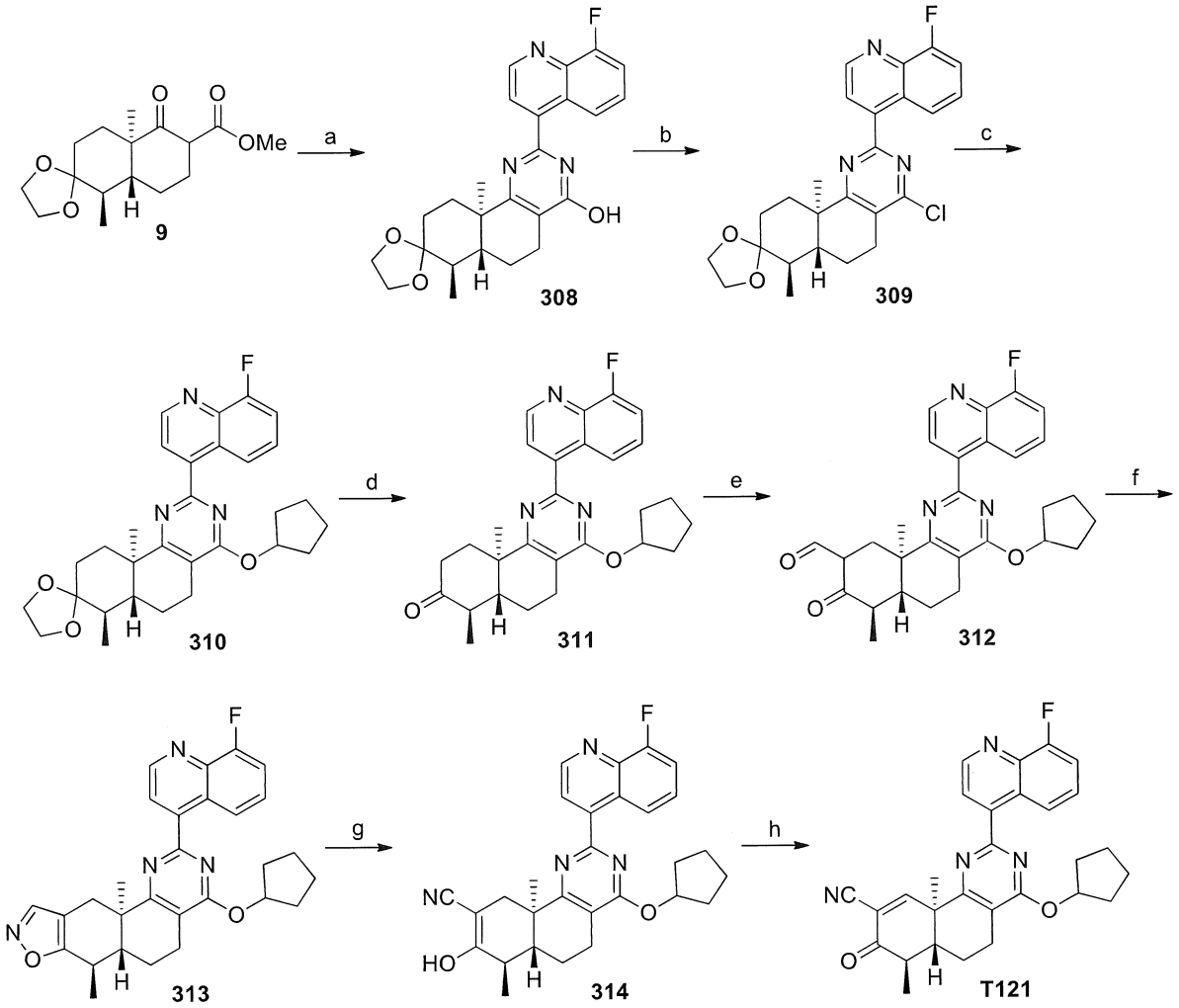
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-flobenzaldehyt, KF/Al_2O_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) i) $RC(NH)NH_2 \cdot HCl$, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) HCl trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 64



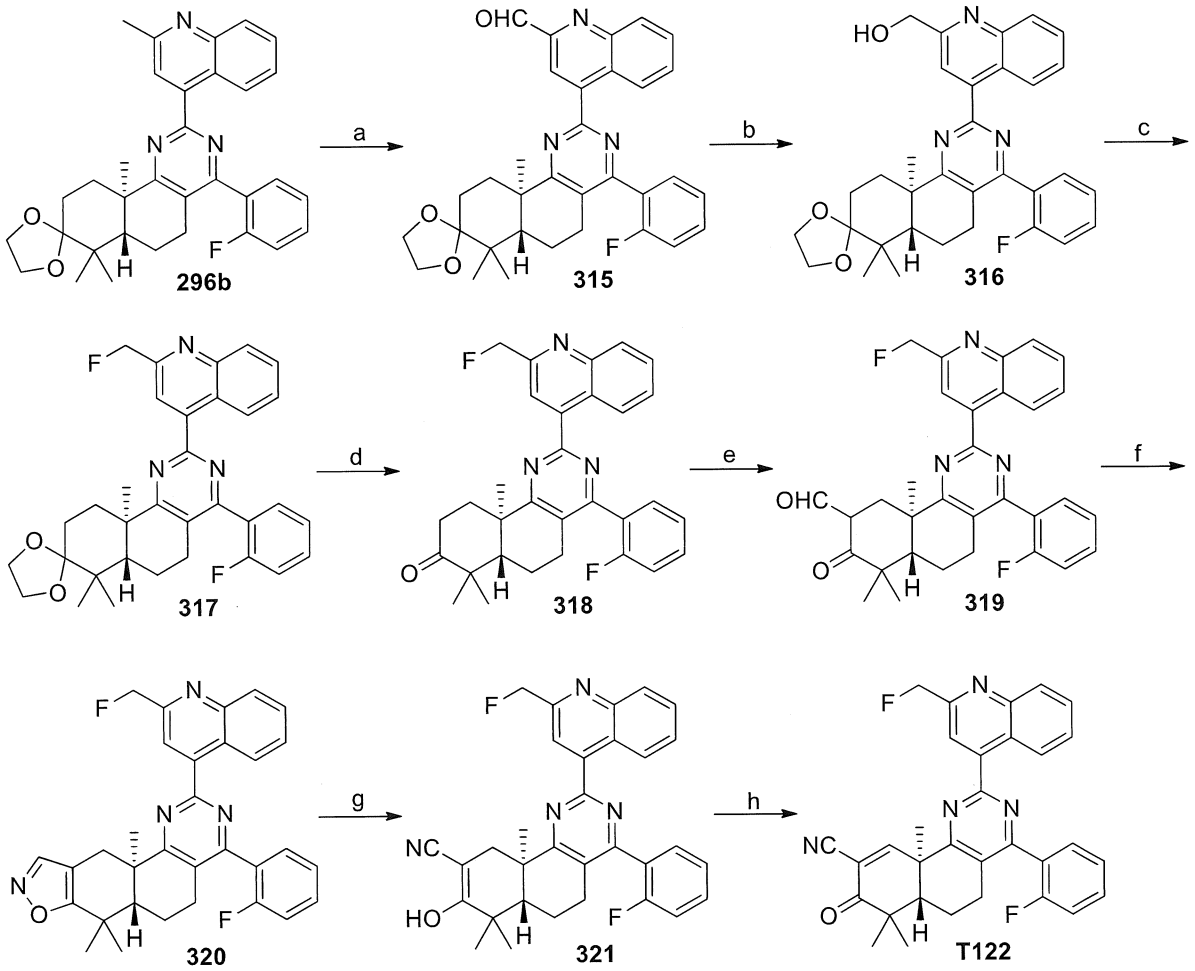
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) SeO_2, 1,4-dioxan, 100°C; b) $NaBH_4$, EtOH, nhiệt độ trong phòng; c) DAST, CH_2Cl_2, 0°C; d) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, DMF, 60°C.

Sơ đồ 65



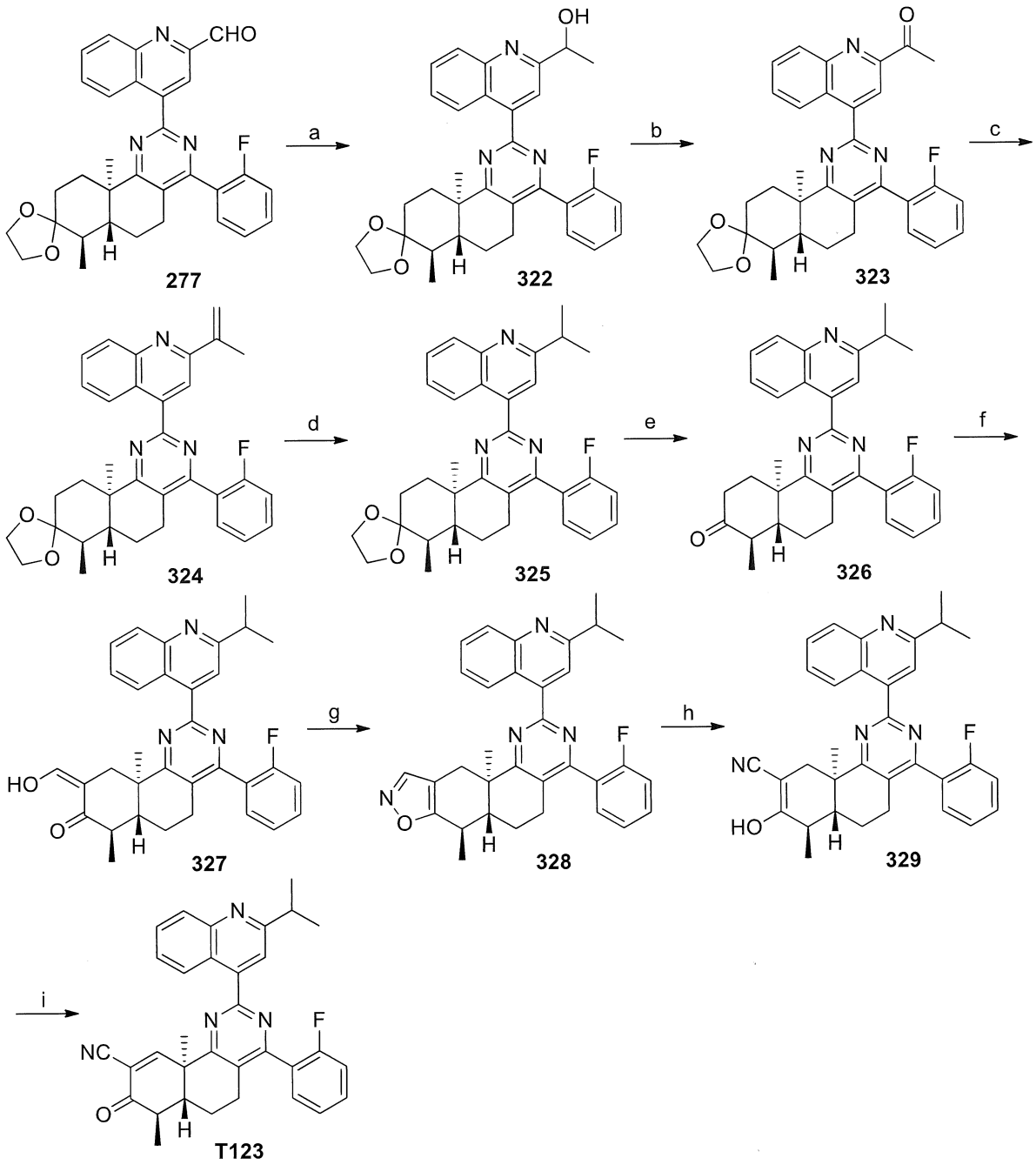
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 8-flo-4-quinolincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, 40°C; b) i) $POCl_3$, toluen, vi sóng, 100°C; ii) etylen glycol, $TsOH \cdot H_2O$, benzen, hồi lưu, $-H_2O$; c) NaH, xyclopentanol, THF; d) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 50°C; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) Br_2, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 66



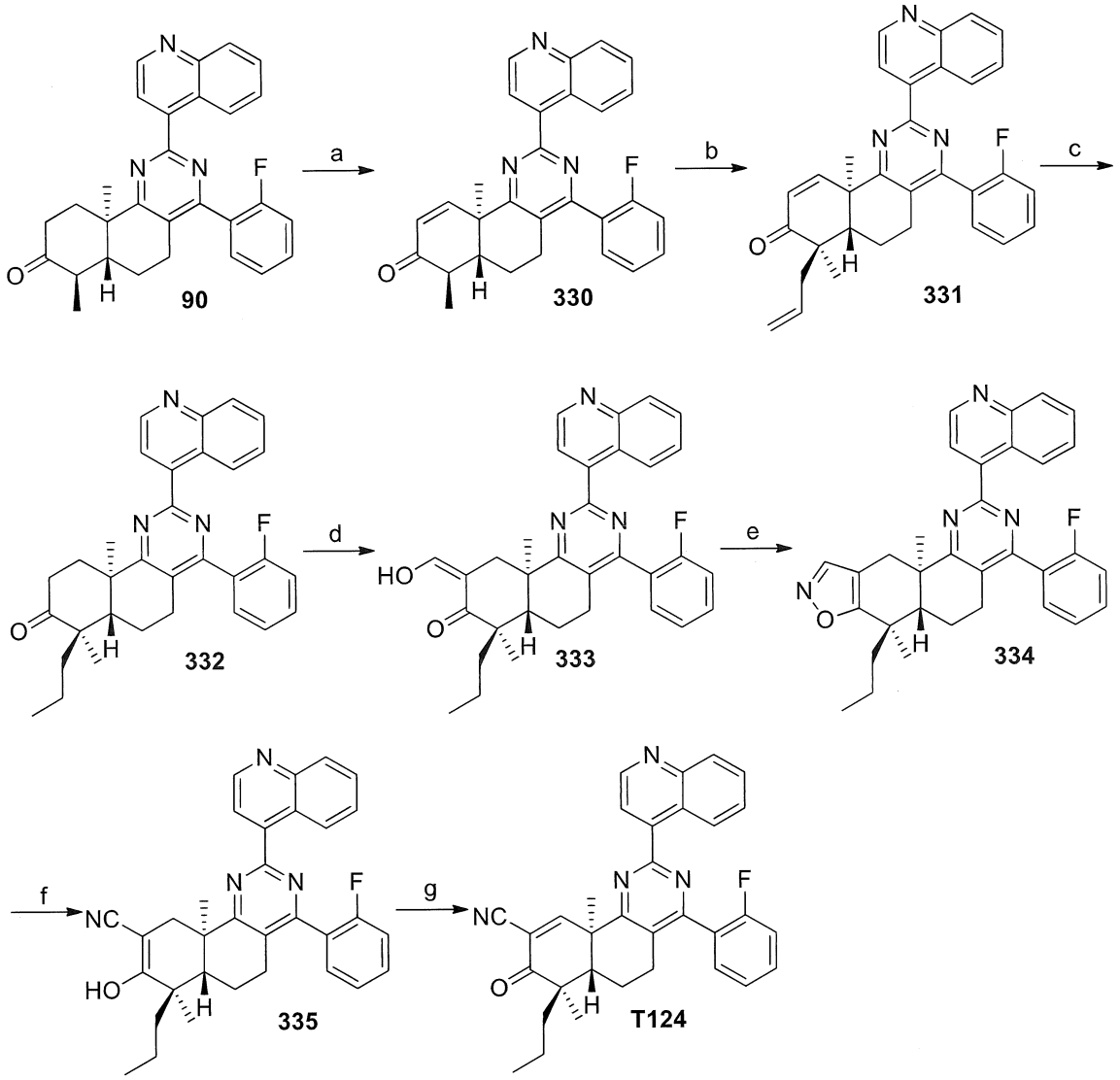
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) SeO_2, 1,4-dioxan, 100°C; b) $NaBH_4$, EtOH, nhiệt độ trong phòng; c) DAST, CH_2Cl_2, 0°C; d) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, DMF, 60°C.

Sơ đồ 67



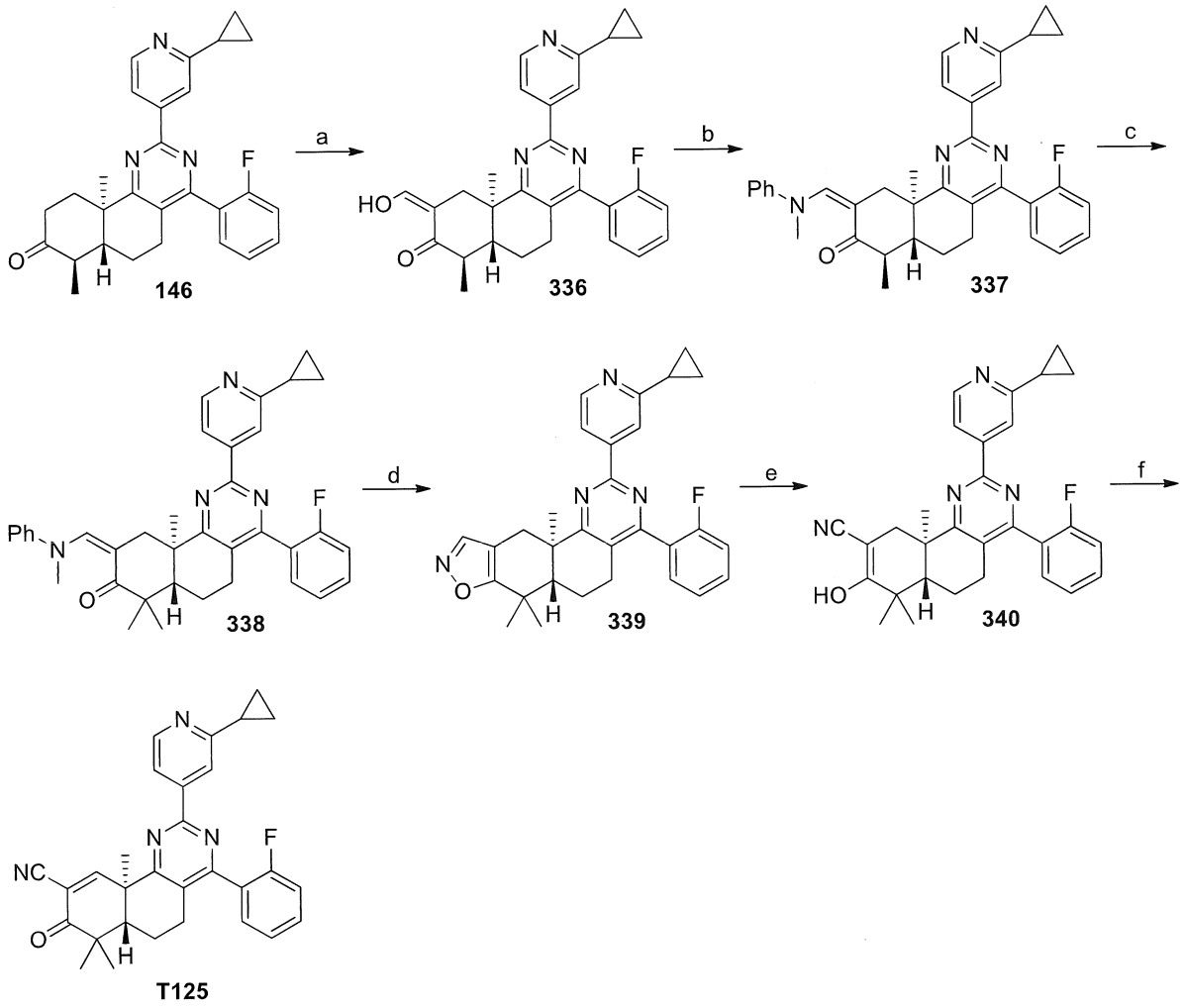
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) MeMgBr, THF, 0°C-nhiệt độ trong phòng; b) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) $Me(Ph_3P)Br$, *t*-BuOK, THF, 0°C-nhiệt độ trong phòng; d) H_2, Pd/C, MeOH, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; e) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C-nhiệt độ trong phòng; g) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C-nhiệt độ trong phòng; h) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng-50°C; i) 1) DBDMH, DMF, 0°C; 2) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 68



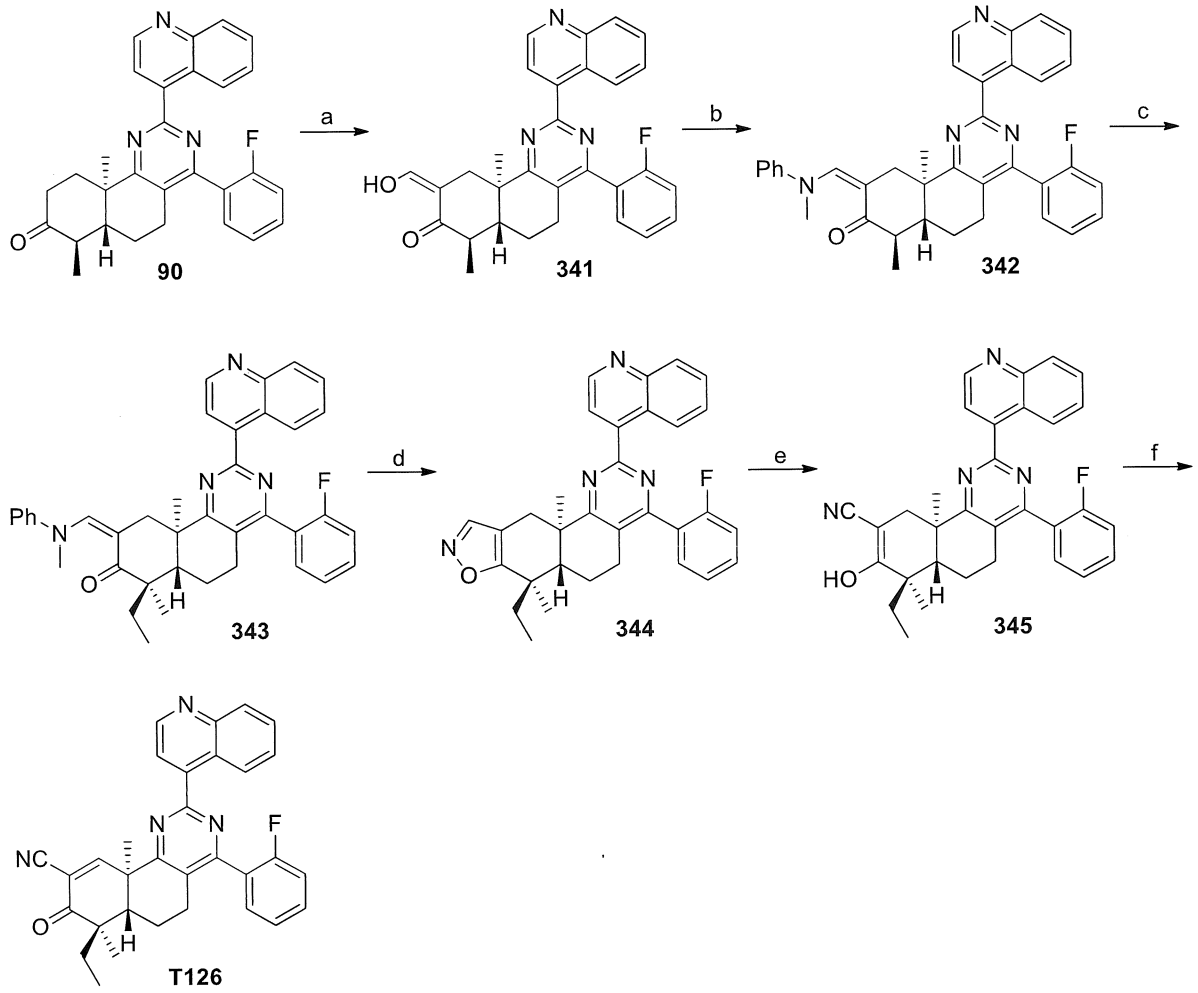
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) IBX, DMSO, 65°C; b) KH, allyl bromua, THF, 0°C; c) H_2, Pd 10%/C, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HOAc, EtOH, 60°C; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng đến 50°C; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 69



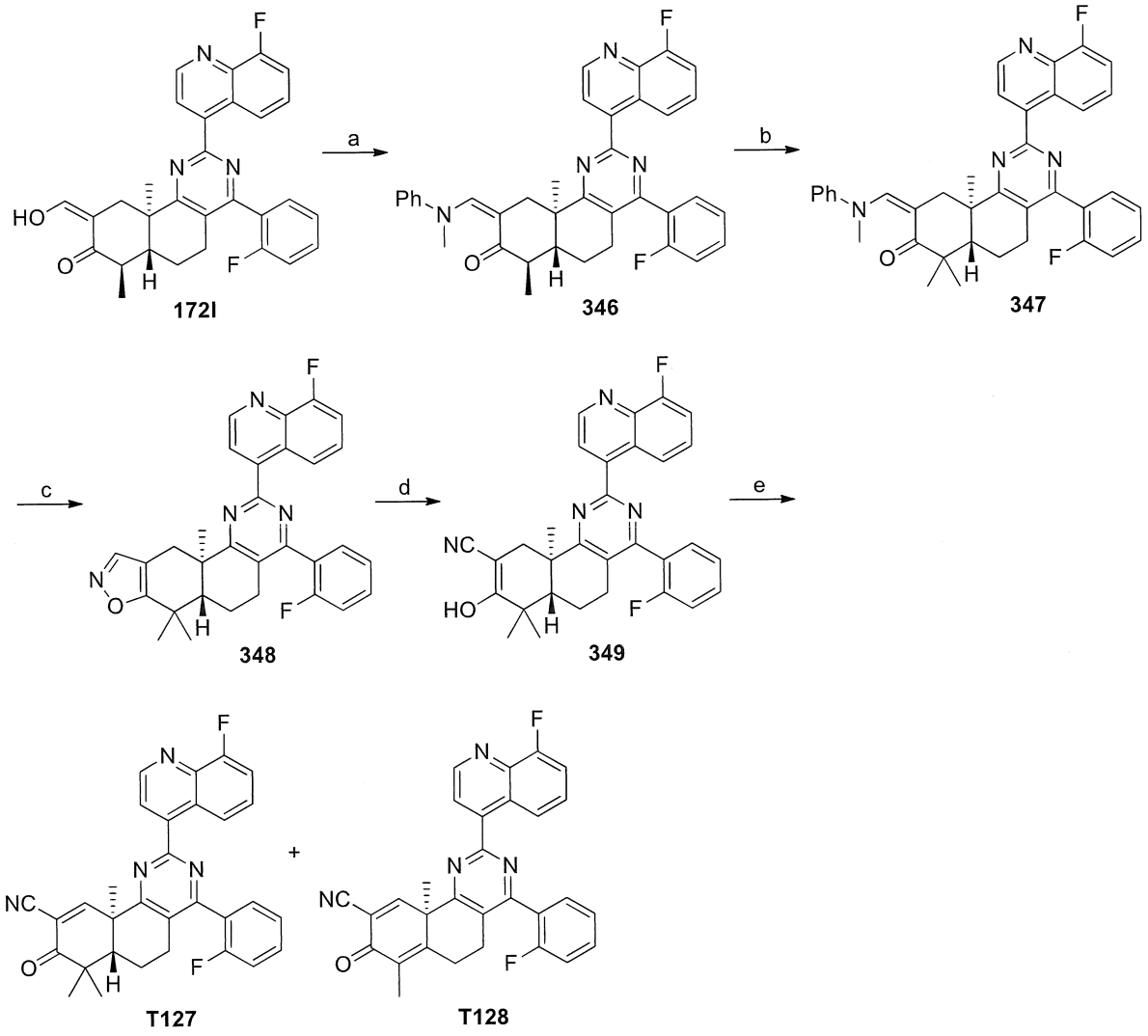
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) HCO_2Et, NaOMe, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; b) $PhNHCH_3$, $MgSO_4$, *p*-$TsOH{\cdot}H_2O$, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) *t*-BuOK, MeI, THF, 0°C; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 70



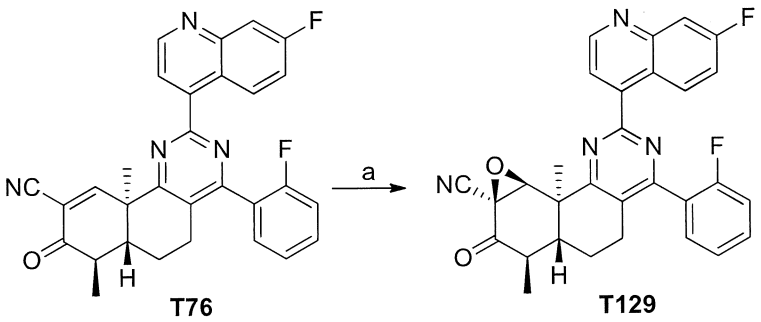
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) HCO_2Et, NaOMe, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; b) $PhNHCH_3$, benzen, hồi lưu,-H_2O, nhiệt độ trong phòng; c) *t*-BuOK, EtI, THF, 0°C; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 71



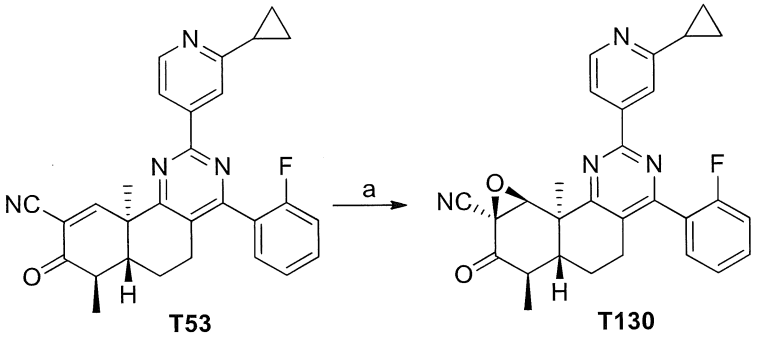
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *N*-metylanilin, rây phân tử, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) *t*-BuOK, MeI, THF, 0°C; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, HCl 1N trong nước, 50°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 72



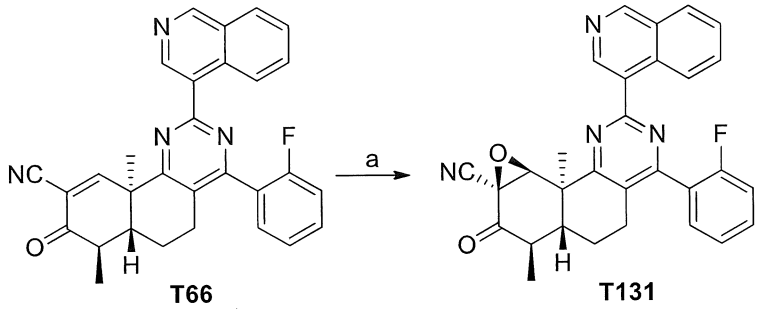
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2O_2 30% trong nước, MeCN, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 73



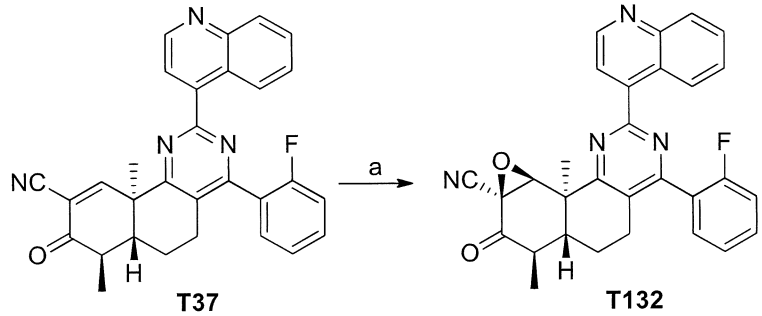
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2O_2 30% trong nước, MeCN, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 74



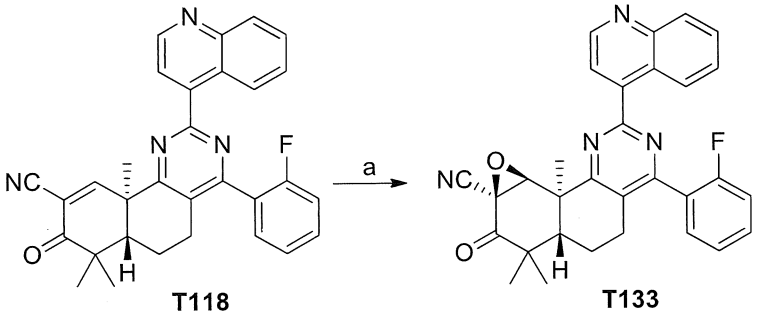
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2O_2 30% trong nước, MeCN, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 75



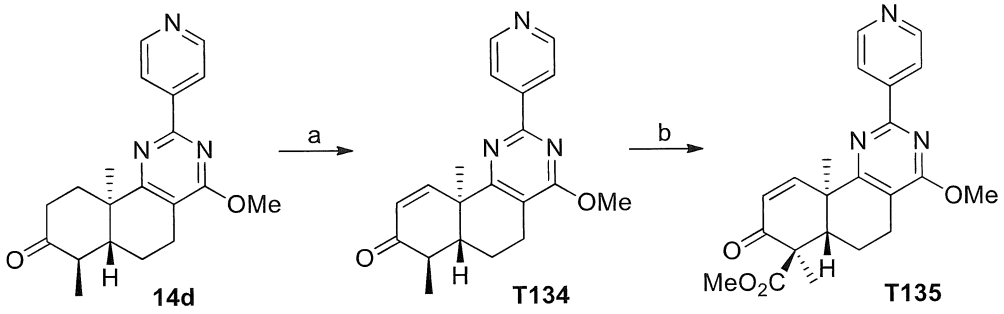
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2O_2 30% trong nước, MeCN, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 76



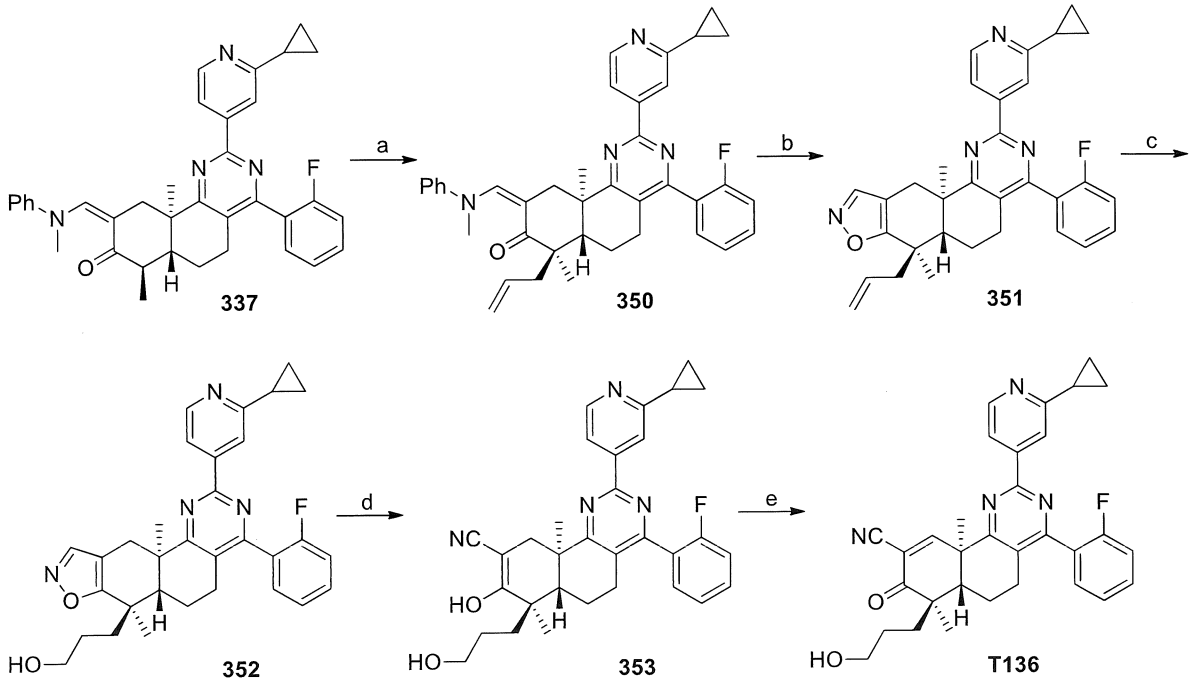
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2O_2 30% trong nước, MeCN, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 77



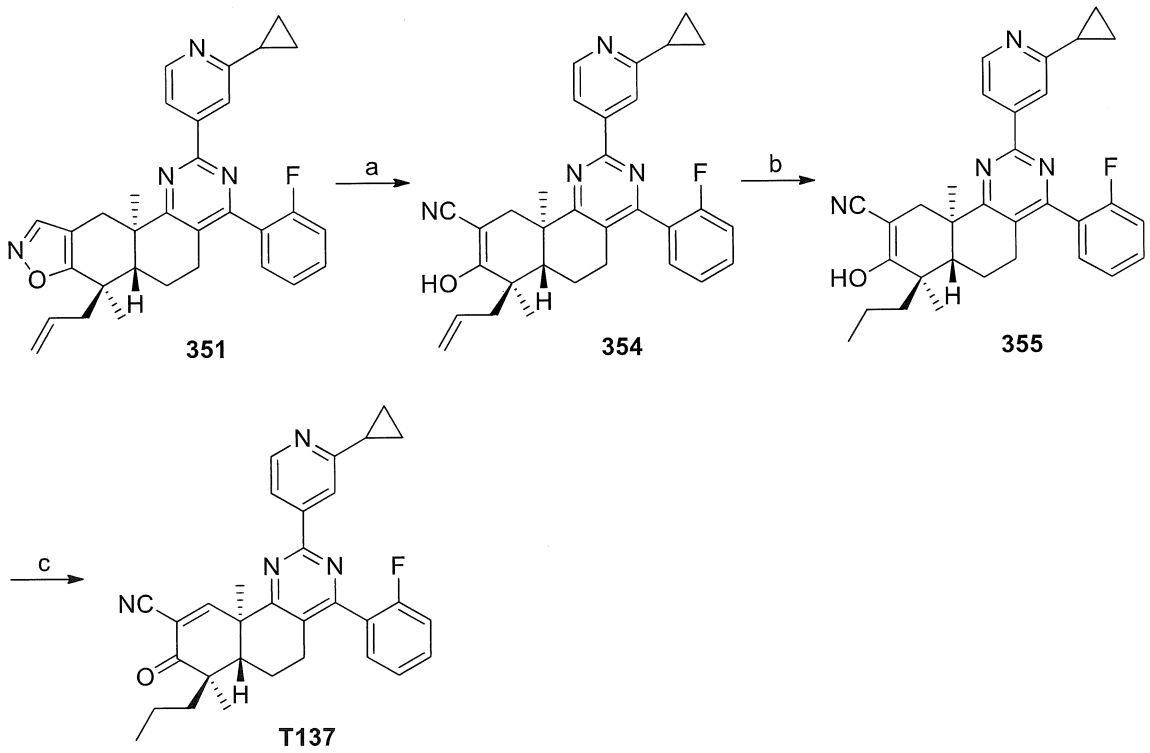
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) LHMDS, PhSeCl, THF, -78°C; ii) H_2O_2 30% trong nước, EtOAc, THF, nhiệt độ trong phòng; b) LDA, THF, -78°C đến 0°C; HMPA, $CNCO_2Me$, THF, -78°C.

Sơ đồ 78



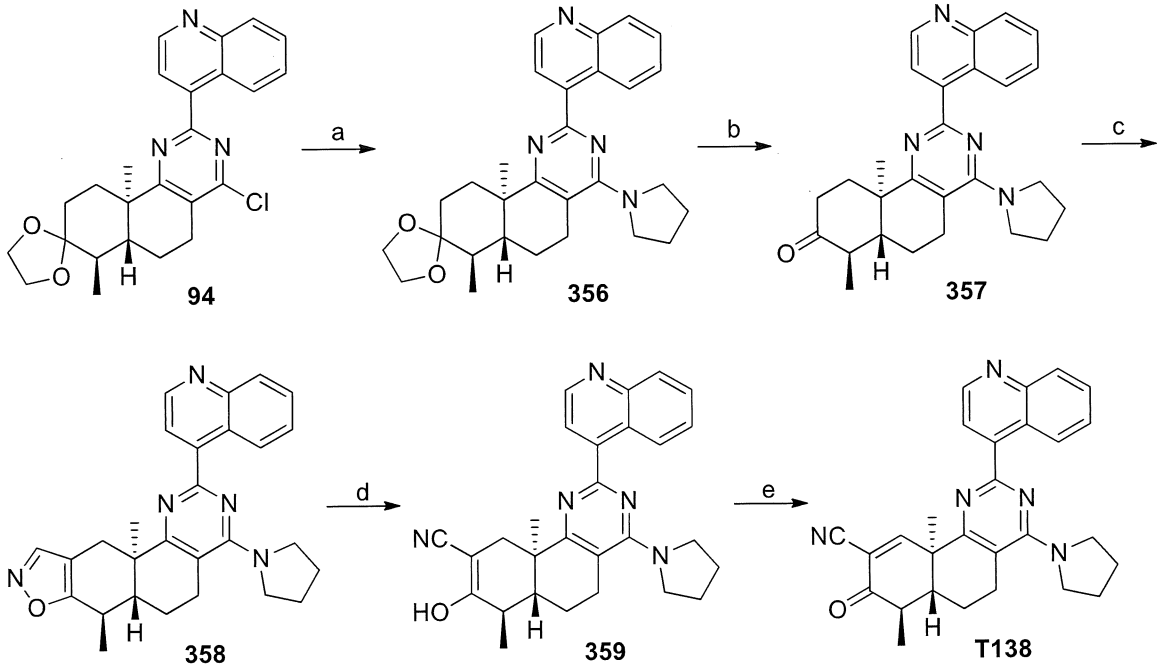
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *t*-BuOK, allyl bromua, THF, 0°C; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 55°C; c) i) 9-BBN, THF, nhiệt độ trong phòng; ii) H_2O, NaOH 3N trong nước, H_2O_2 30%, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) DDQ, benzen, hồi lưu.

Sơ đồ 79



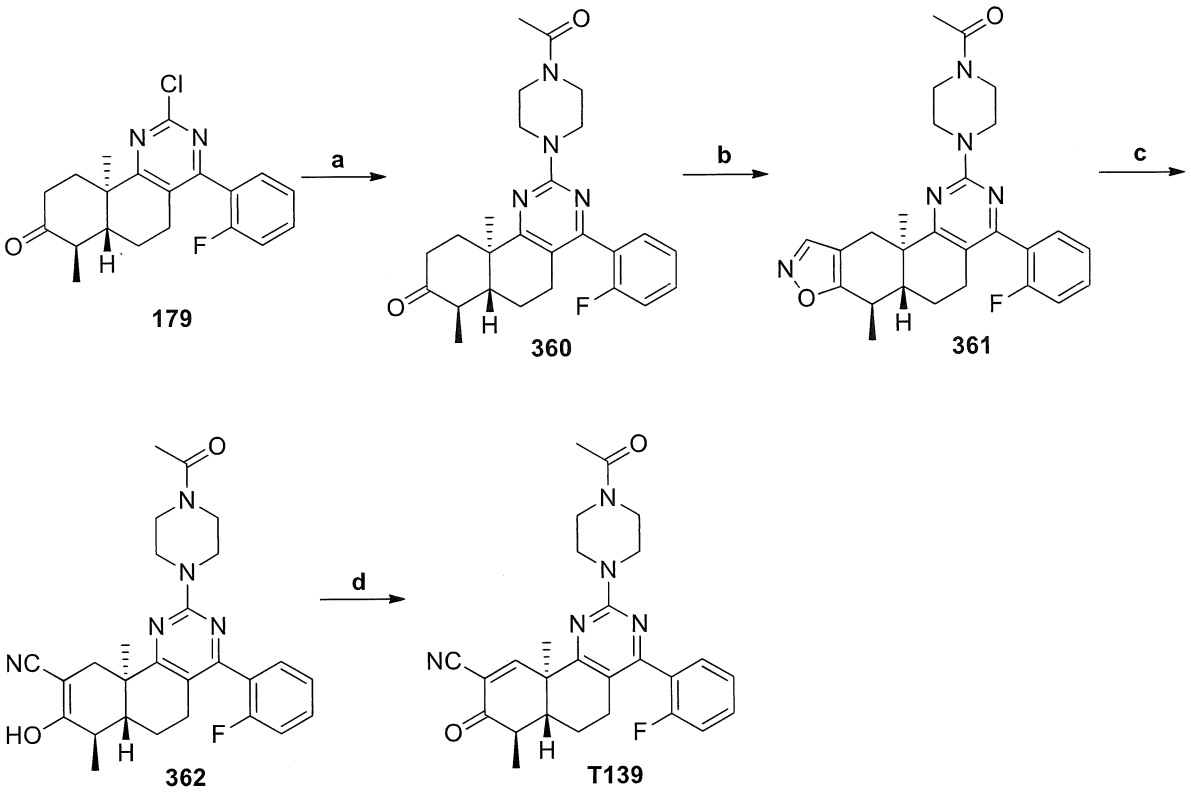
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; b) Pd 10%/C, H_2, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; c) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 80



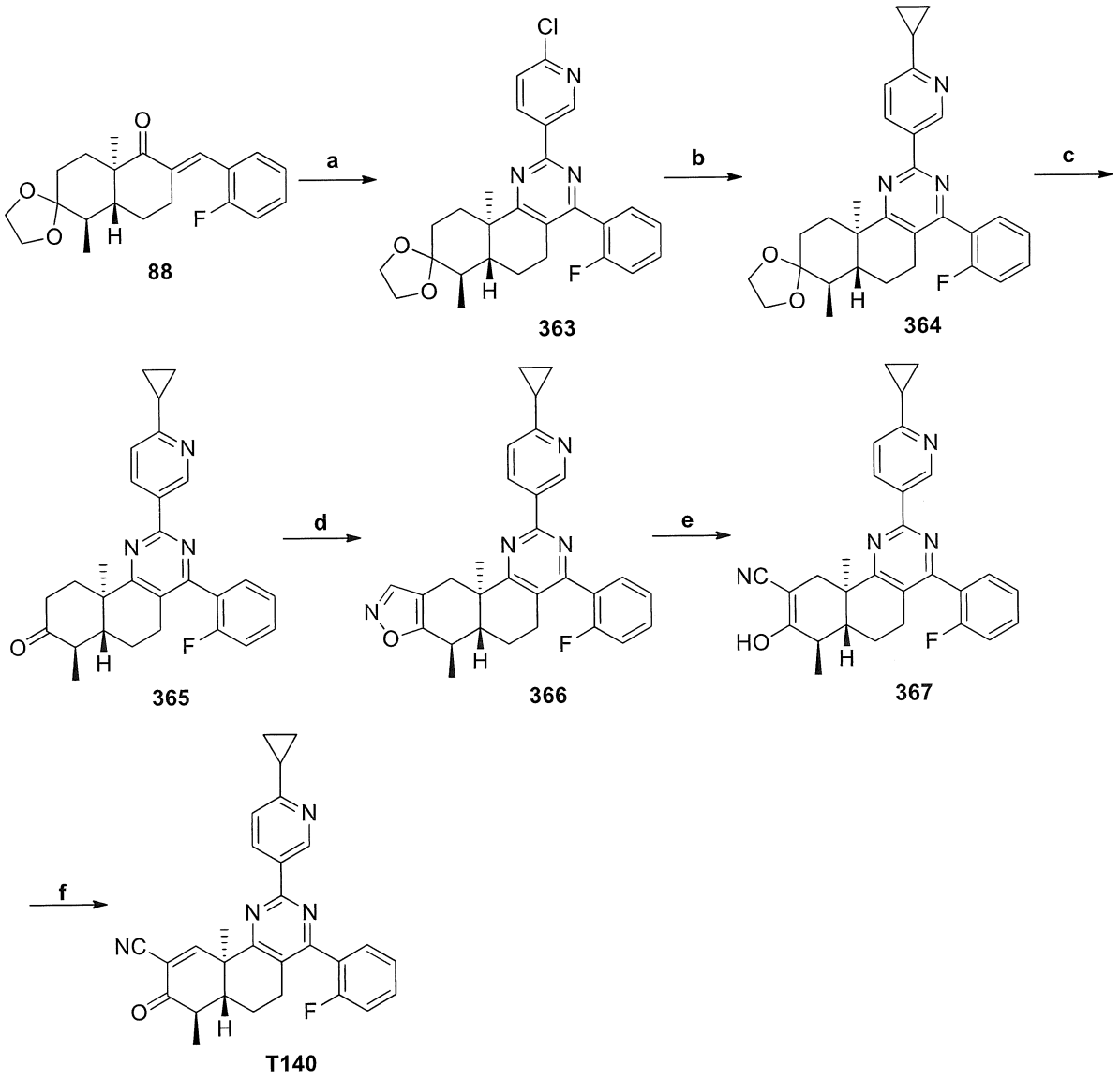
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) pyrolidin, hồi lưu; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 6N trong nước, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 81



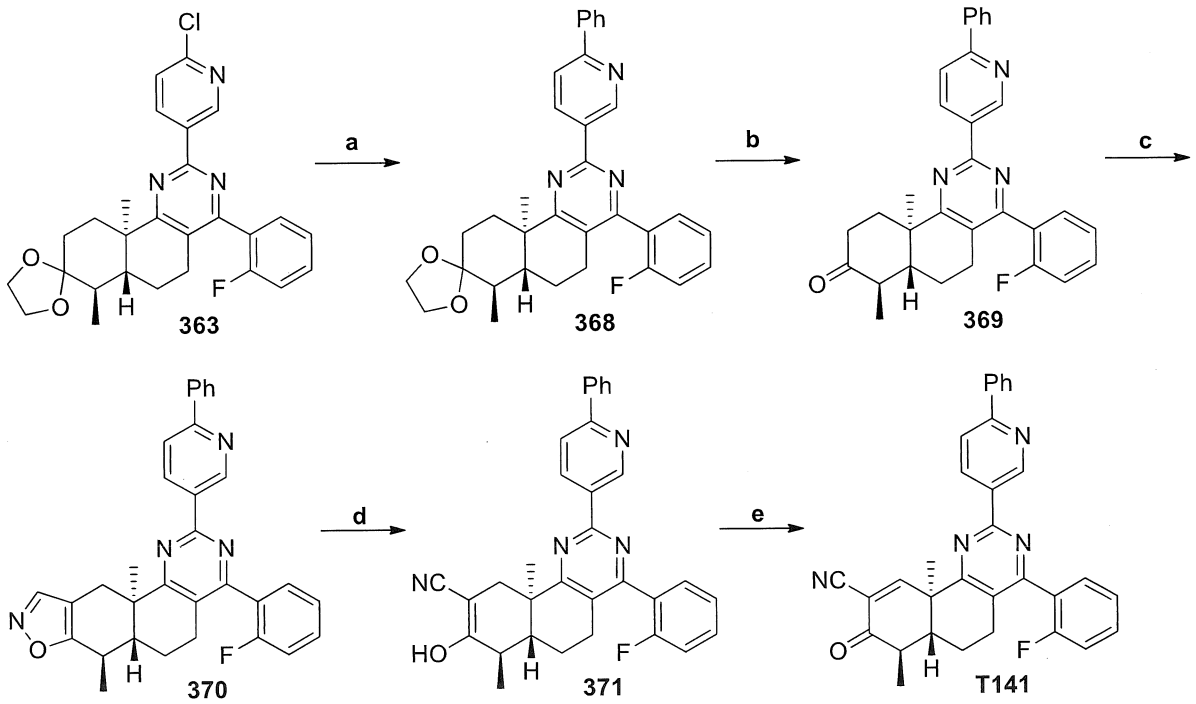
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 1-axetylpiperazin, NMP, 100°C; b) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, DMF, 55°C.

Sơ đồ 82



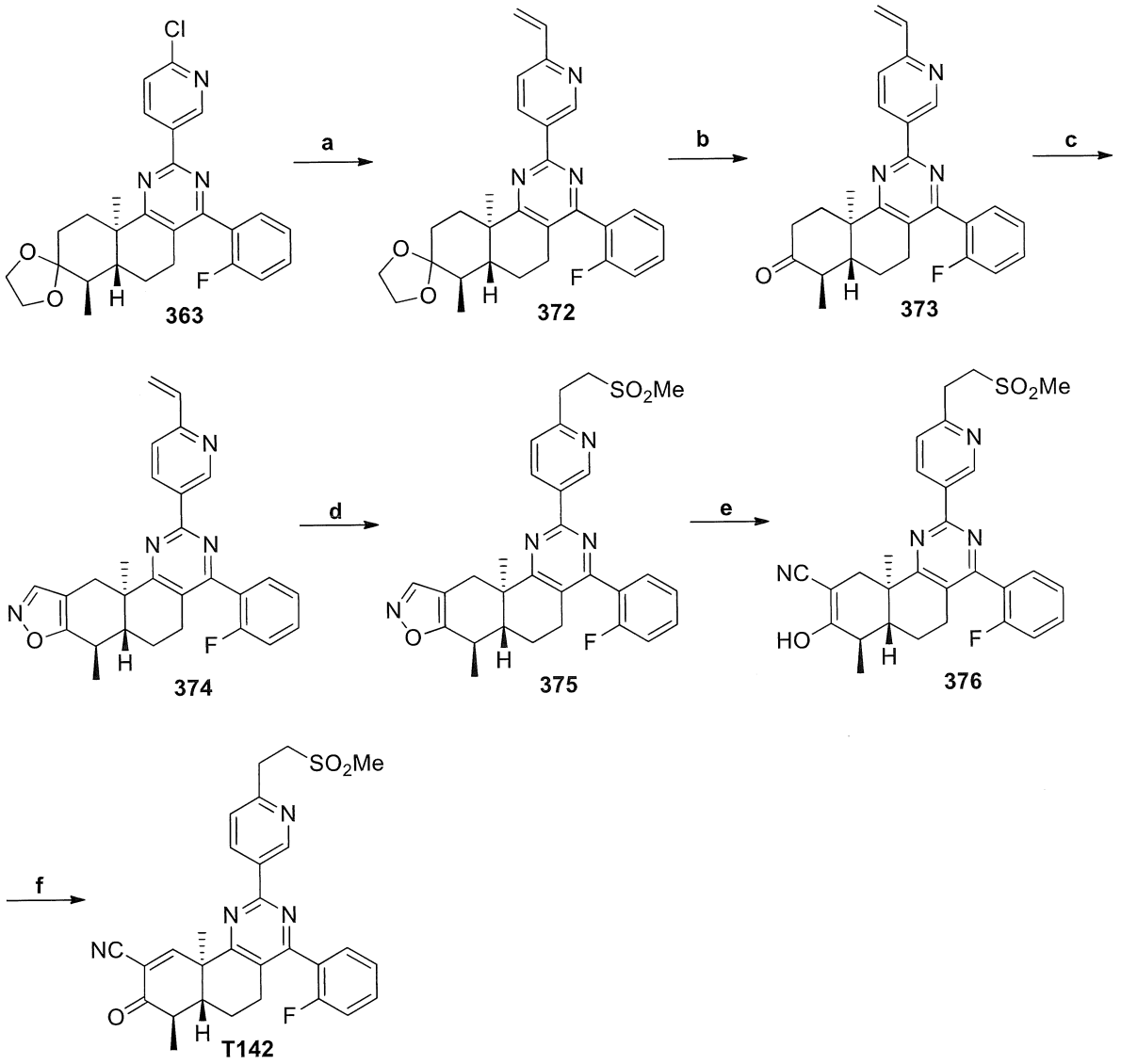
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) 6-clopyridin-3-carboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, vi sóng, 120°C; ii) DDQ, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) axit xyclopropylboronic, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, trixyclohexylphosphin, toluen, H_2O, vi sóng, 130°C; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 83



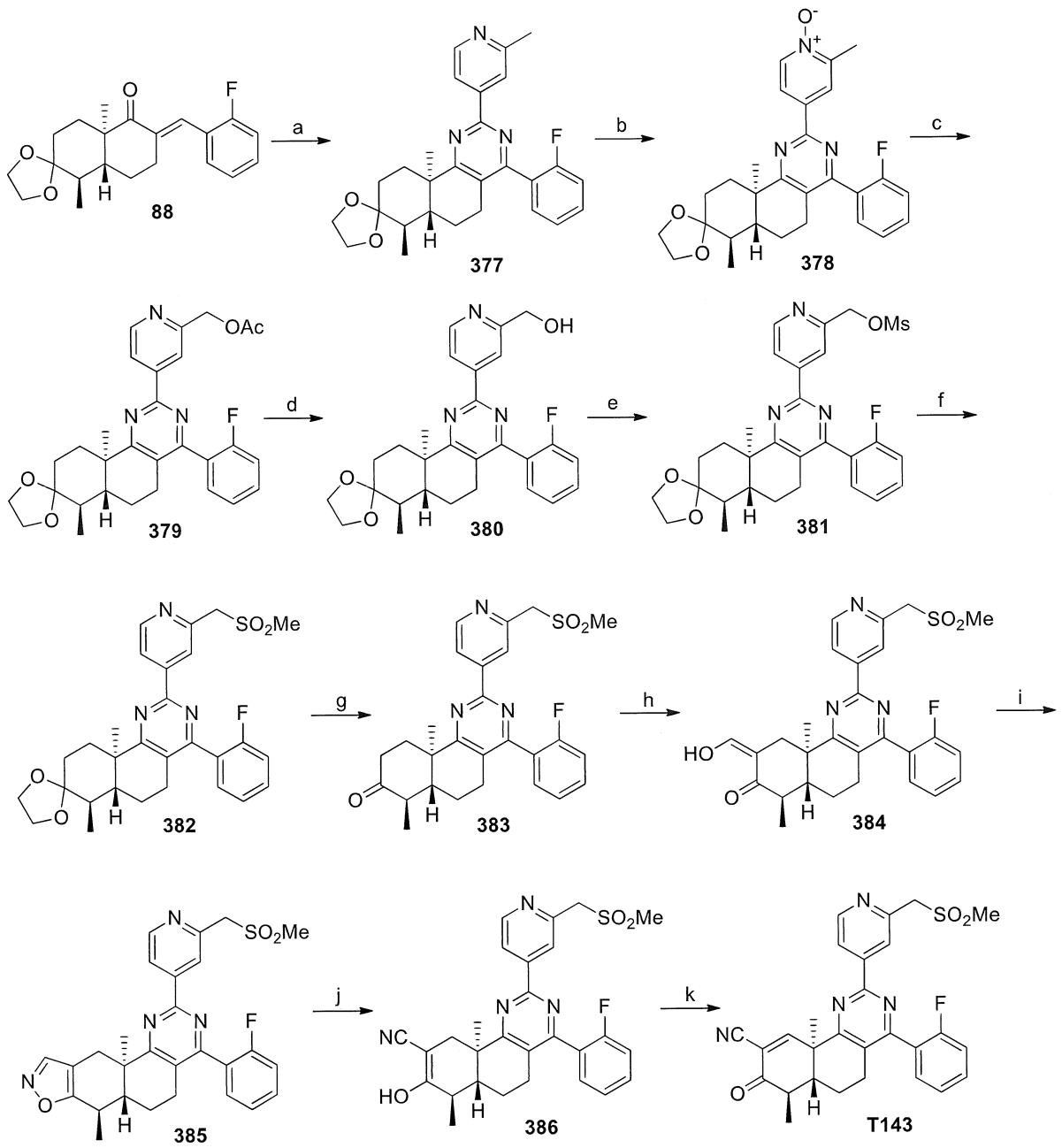
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $PhB(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, toluen, EtOH, H_2O, vi sóng, 110°C; b) HCl 3N trong nước, THF, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 84



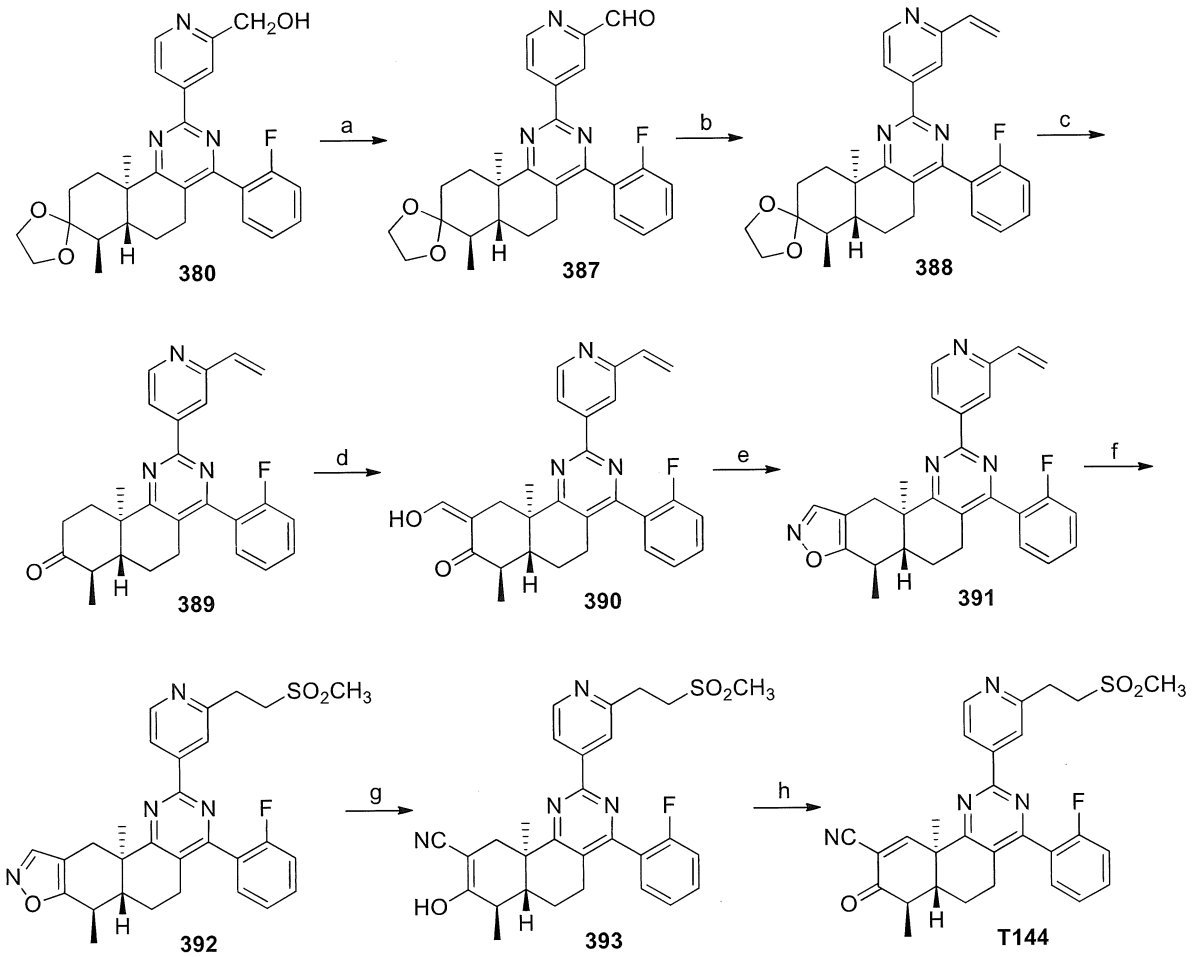
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) kali vinyltrifloborat, K_3PO_4, $Pd_2(dba)_3$, trixyclohexylphosphin, 1,4-dioxan, H_2O, vi sóng, 140°C; b) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60°C; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 85



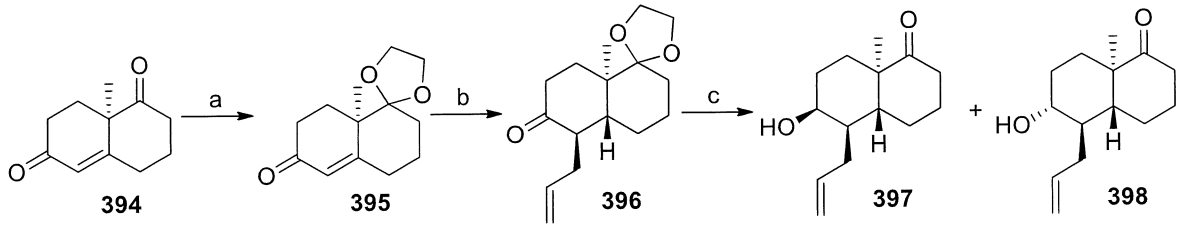
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-metyl-4-pyridincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, 80°C; b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) Ac_2O, 80°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0°C; f) $MeSO_2Na$, DMF, nhiệt độ trong phòng; g) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; i) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C; j) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; k) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 86



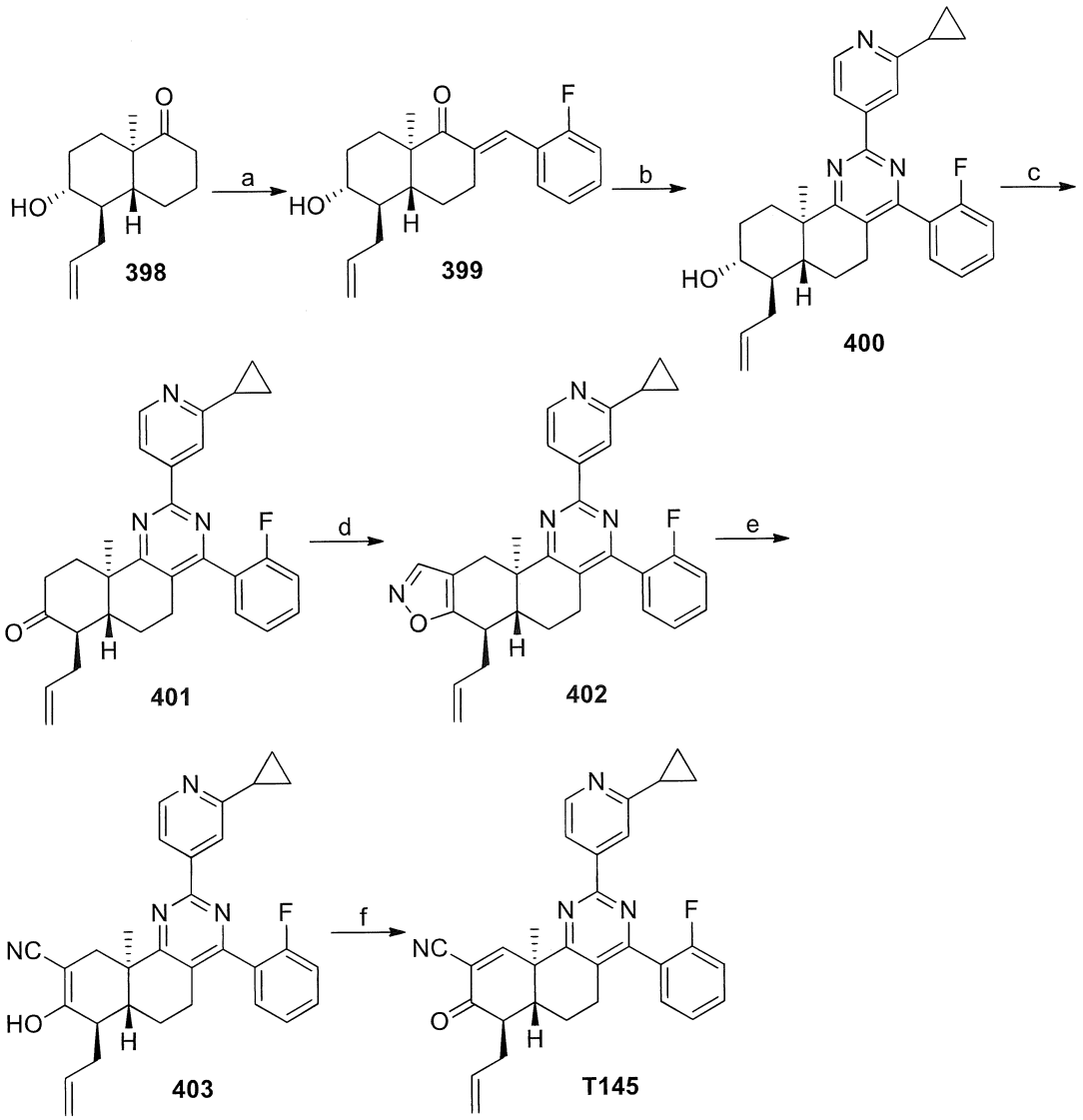
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) $MePPh_3Br$, *t*-BuOK, THF, 0°C-nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C; f) $MeSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60°C; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 87



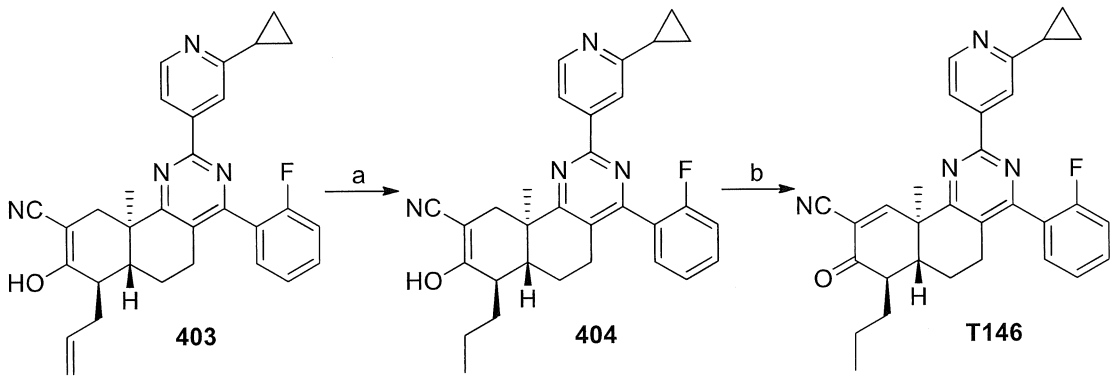
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) etylen glycol, *p*-$TsOH{\cdot}H_2O$, nhiệt độ trong phòng; b) Li/NH_3 (l), THF, H_2O, −78°C; allyl bromua, −78°C; c) i) $NaBH_4$, EtOH, 0°C; ii) HCl 3N trong nước, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 88



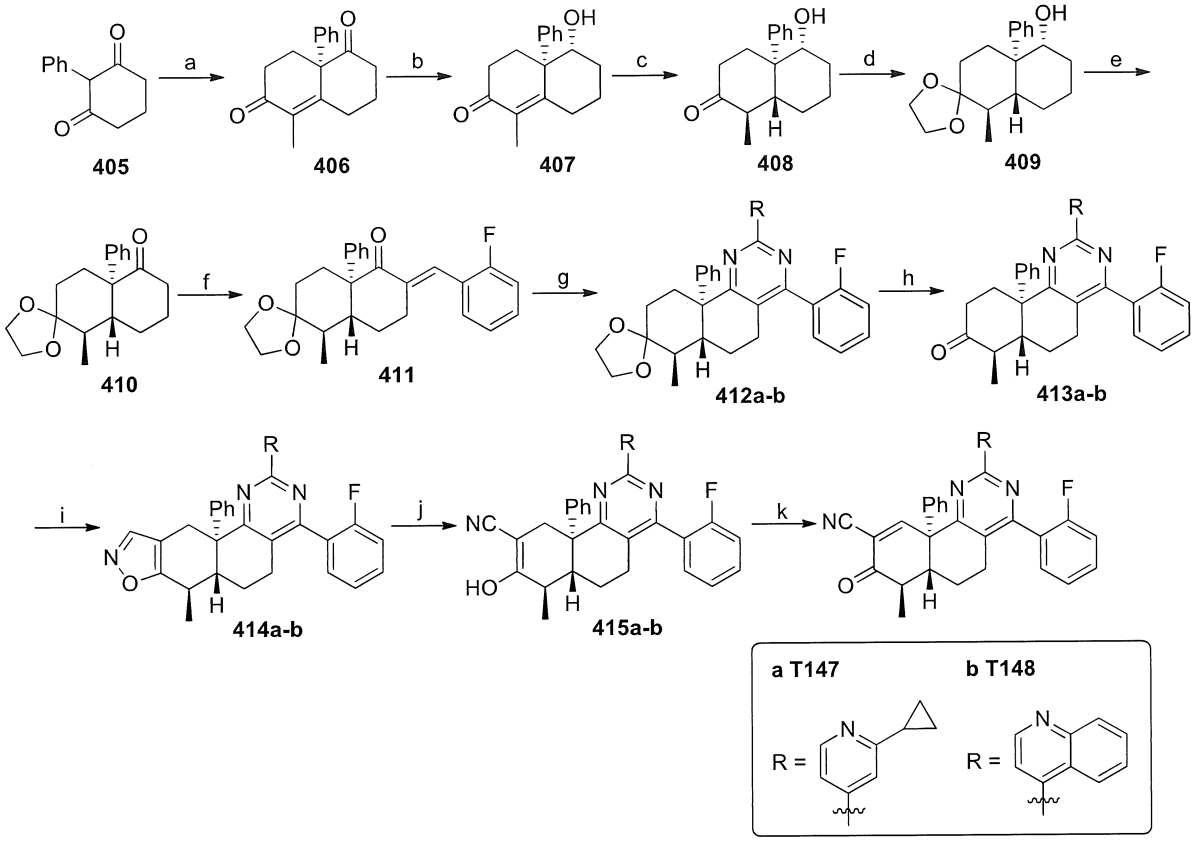
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-flobenzaldehyt, KF/Al_2O_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) i) 2-xyclopropyl-4-carboximidamit pyridin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) periodinan Dess-Martin, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C-nhiệt độ trong phòng; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) DDQ, toluen, 85°C.

Sơ đồ 89



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2, Pd 10%/C, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; b) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

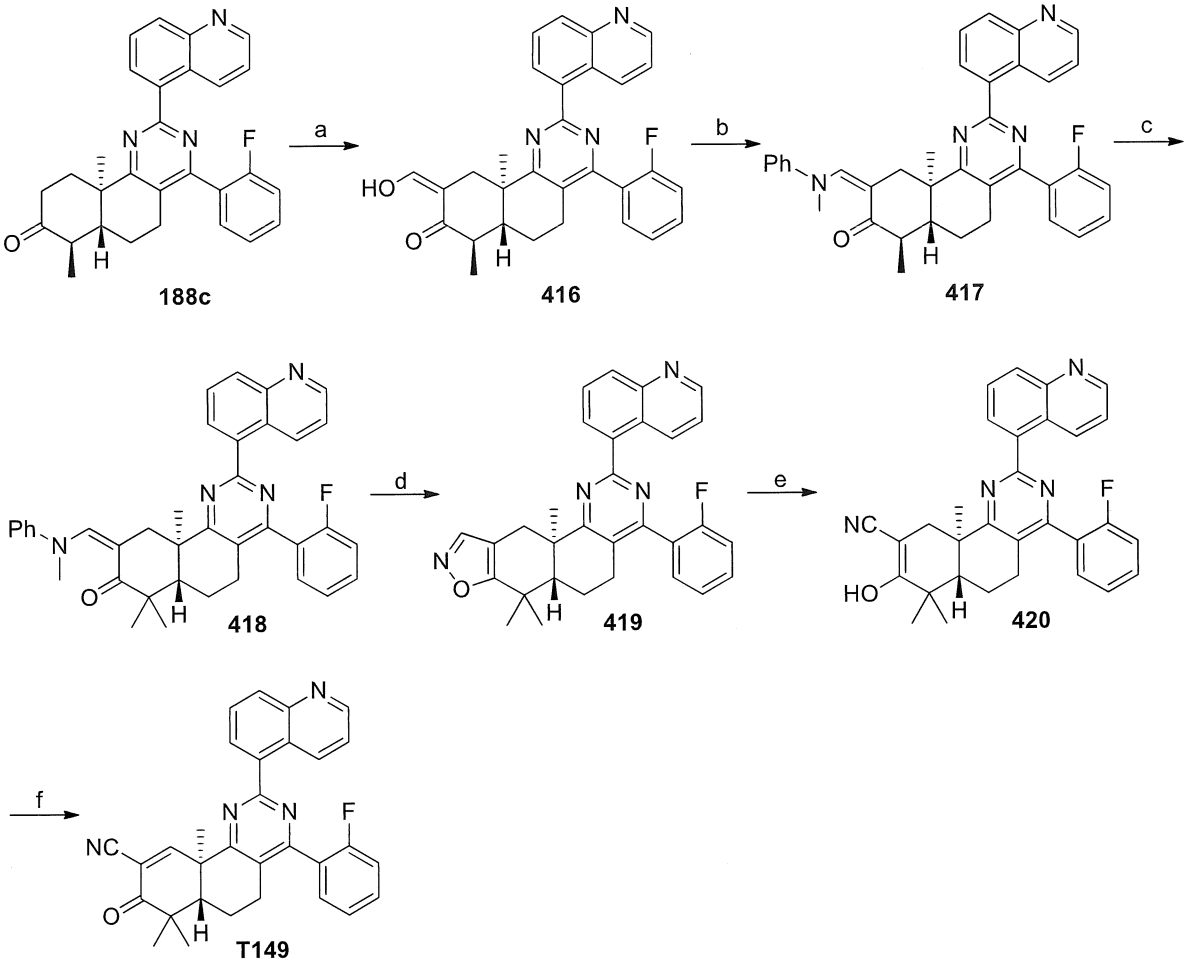
Sơ đồ 90



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) Etyl vinyl keton, Et_3N, MeCN, 75°C; ii) D-phenylalanin, PPTS, DMSO, 45°C; b) i) $NaBH_4$, EtOH, 0°C; ii) kết tinh; c) i) H_2, Pd 10%/C, pyridin, THF, nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 3N trong nước, EtOH, nhiệt độ trong phòng; d) etylen glycol, *p*-TsOH·H_2O, toluen, hồi lưu, -H_2O; e) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, H_2O_2 30% trong nước, DMA, 90°C; f) 2-flobenzaldehyt, KF/Al_2O_3,

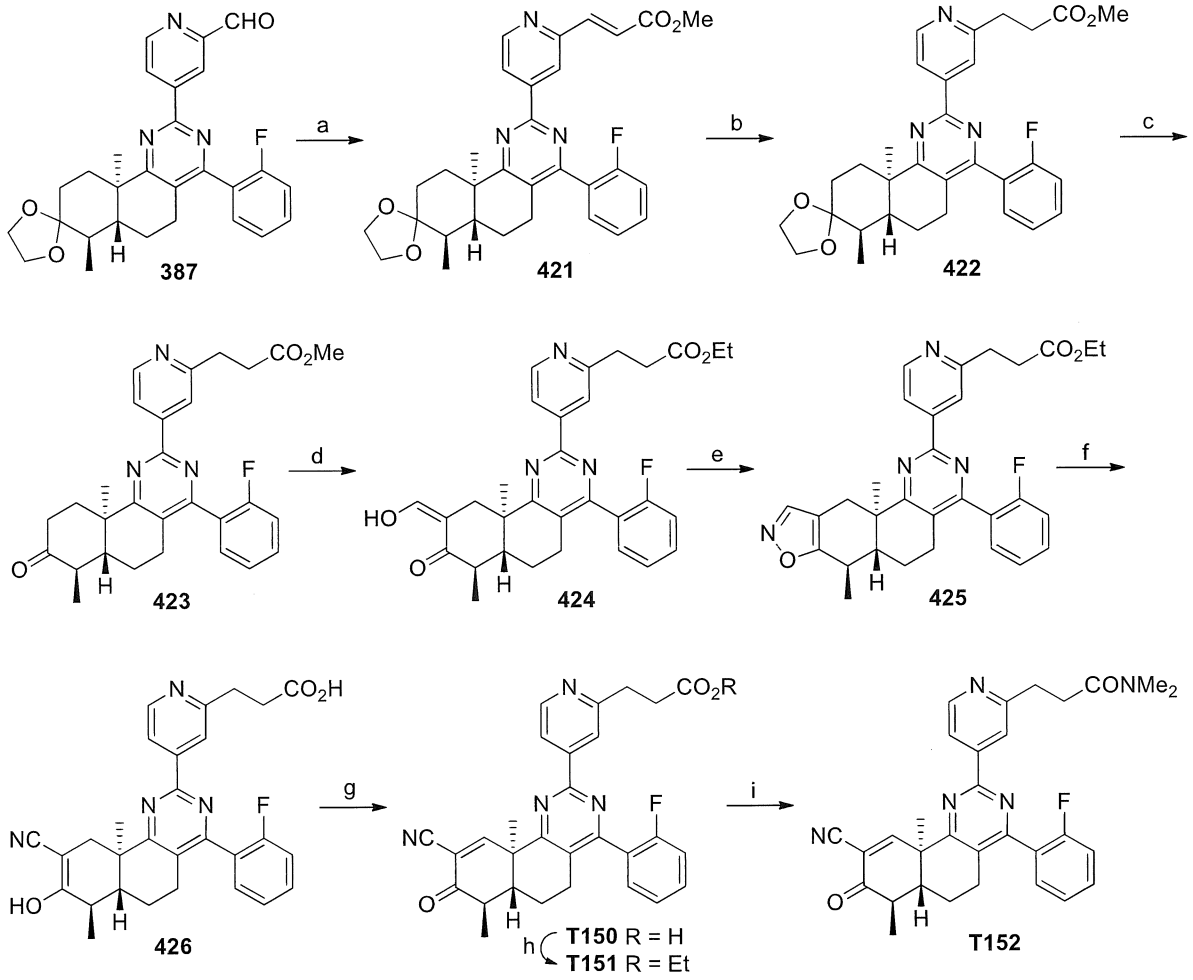
EtOH, THF, nhiệt độ trong phòng; g) i) amidin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) DDQ, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; h) HCl 3N trong nước, MeOH, THF, nhiệt độ trong phòng; i) 1) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C-nhiệt độ trong phòng; 2) HCl 6N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55°C; j) NaOMe, MeOH, 55°C; k) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 91



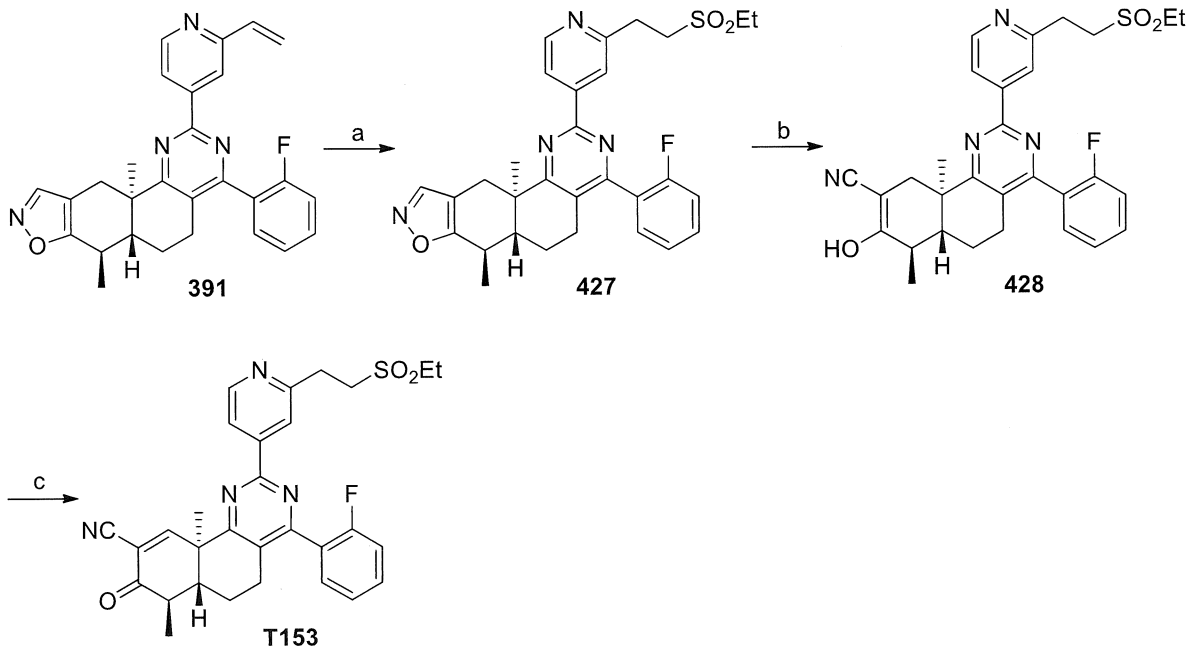
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; b) *N*-metylanilin, *p*-TsOH·H_2O, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) *t*-BuOK, MeI, THF, 0°C; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 92



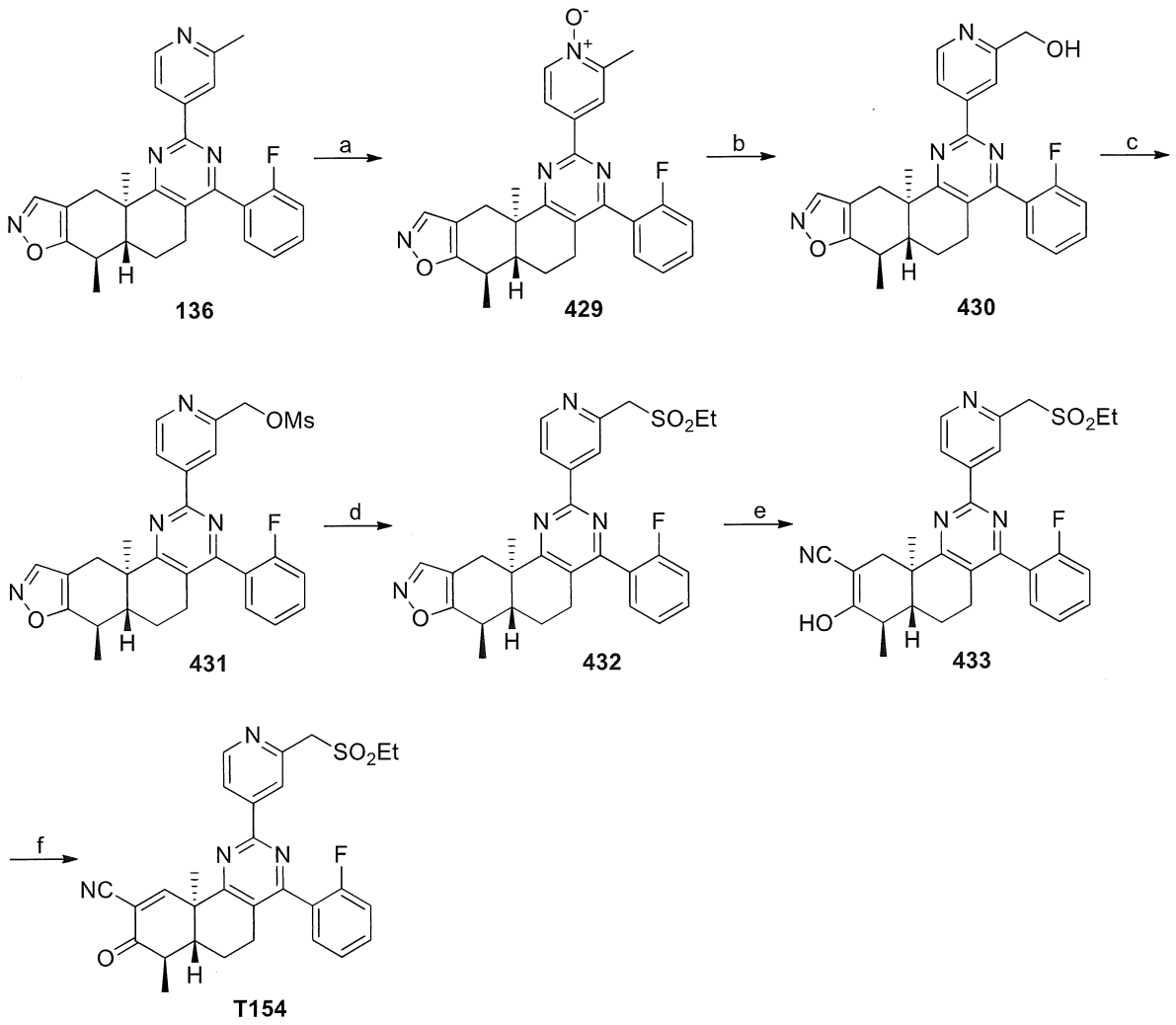
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) metyl (triphenylphosphoranyliden)axetat, benzen, 80°C; b) H_2, Pd 10%/C, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C; h) HCl 1N trong nước, EtOH, 50°C; i) $Me_2NH{\cdot}HCl$, HATU, DIPEA, CH_2Cl_2, 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 93



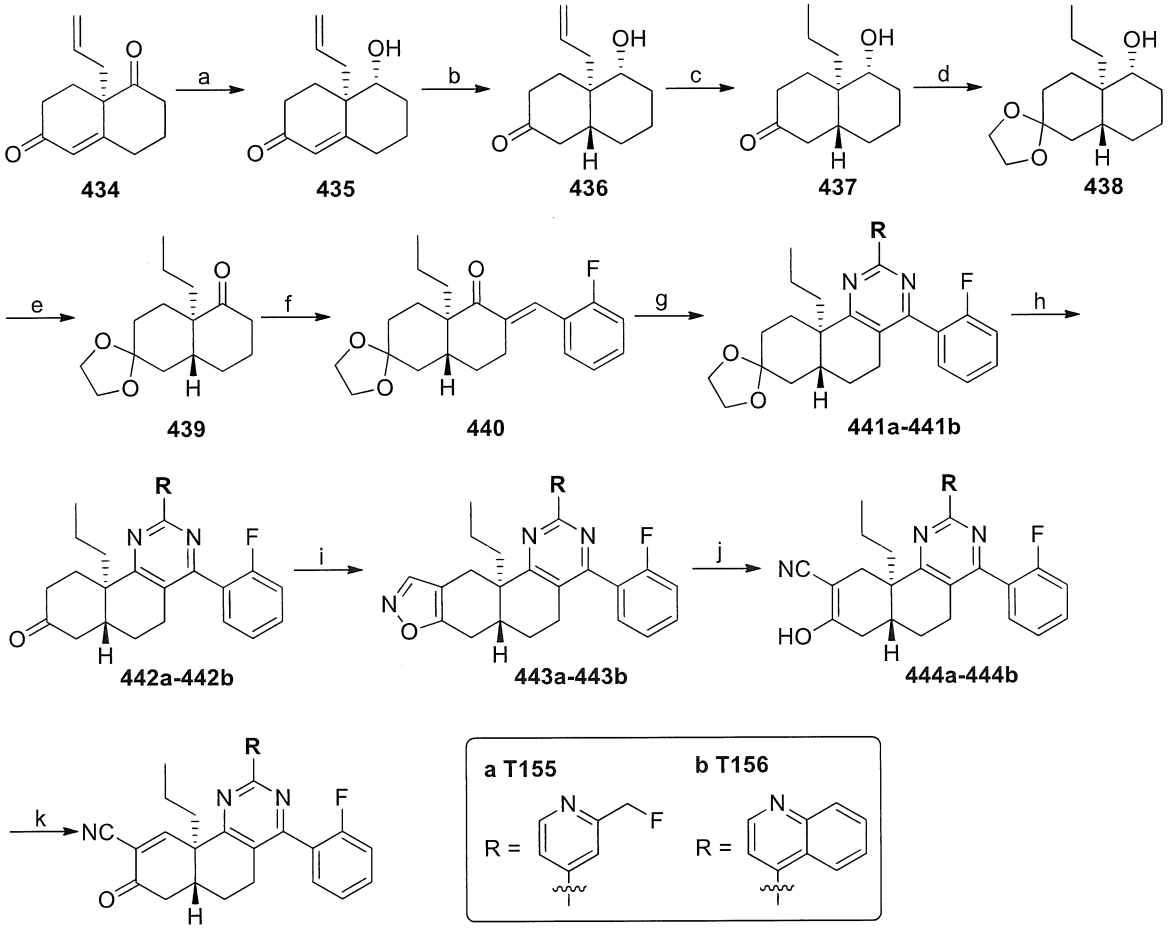
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $EtSO_2Na$, AcOH, EtOH, 60°C; b) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 94



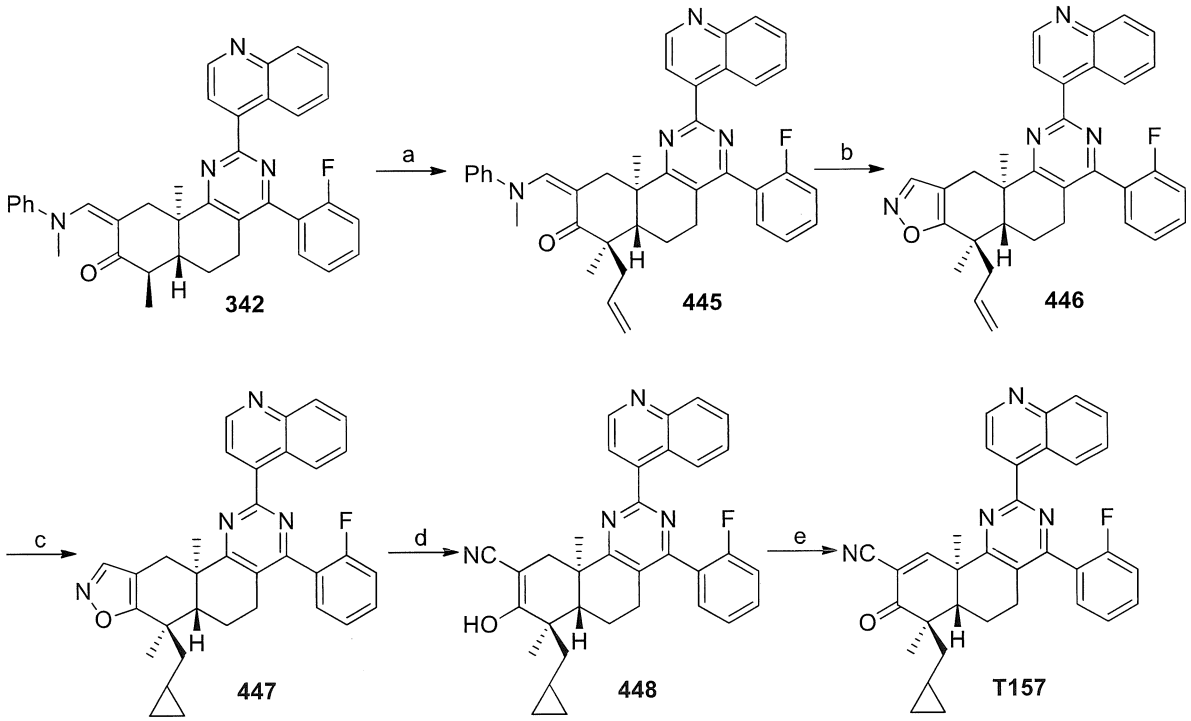
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) i) TFAA, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; ii) $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; c) MsCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0°C; d) $EtSO_2Na$, DMF, nhiệt độ trong phòng; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 95



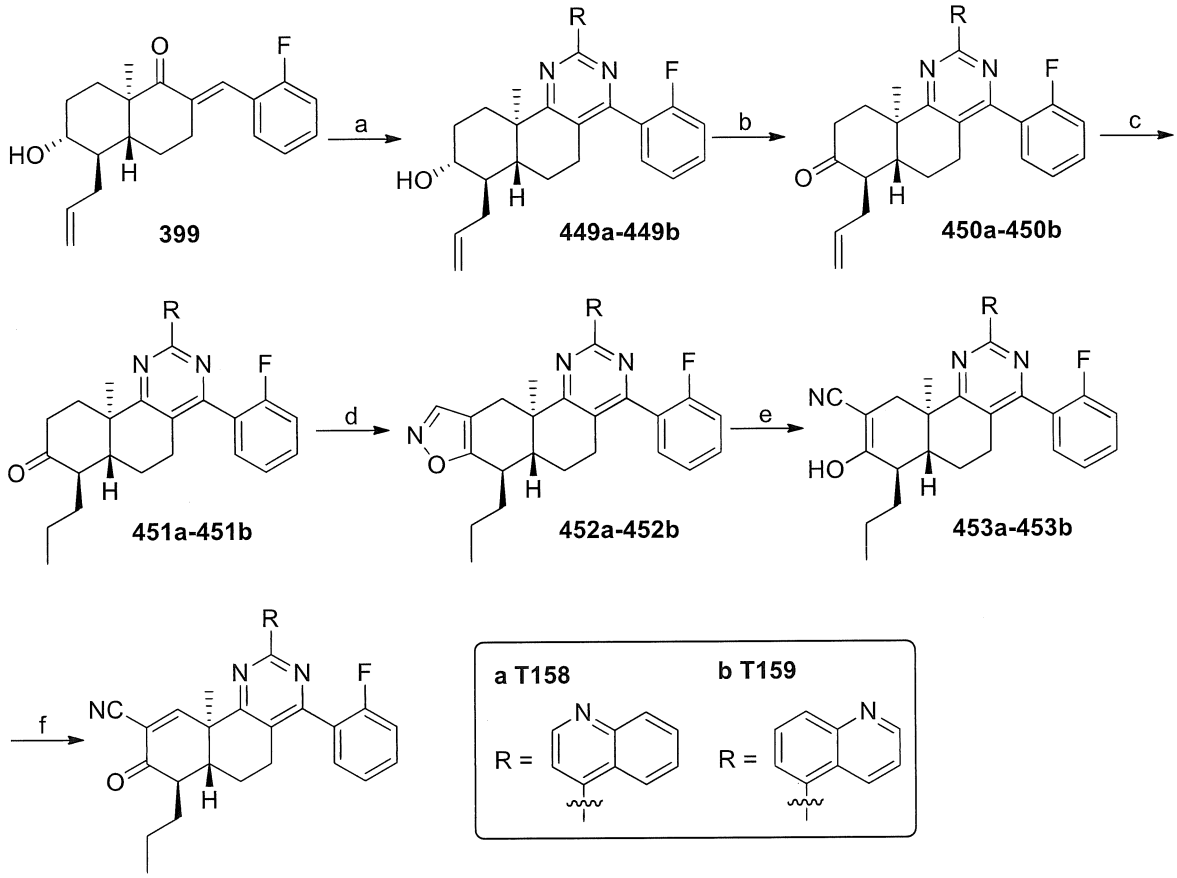
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) $NaBH_4$, EtOH, 0°C; b) Li/NH_3 (*l*), *t*-BuOH, THF, -78°C; c) H_2, Pd 10%/C, EtOAc, 1 atm, nhiệt độ trong phòng; d) etylen glycol, *p*-$TsOH \cdot H_2O$, benzen, hồi lưu, $-H_2O$; e) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; f) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) amidin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; h) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; i) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, HCl 12N trong nước, 50°C; j) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; k) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 96



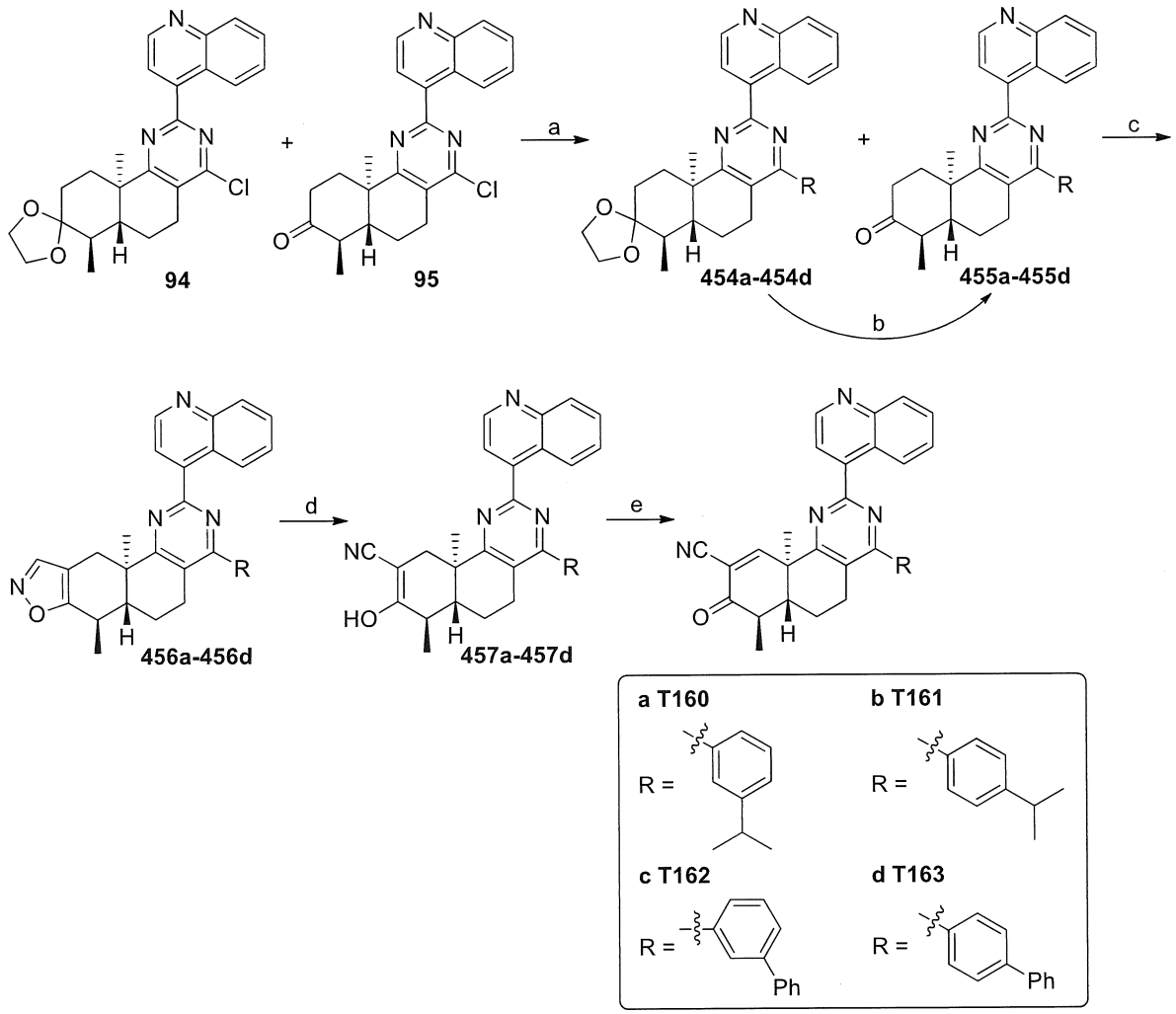
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *t*-BuOK, allyl bromua, THF, 0°C; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 55°C; c) i) *i*-Bu_3Al, CH_2I_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; ii) NMO, OsO_4, axeton, H_2O, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 97



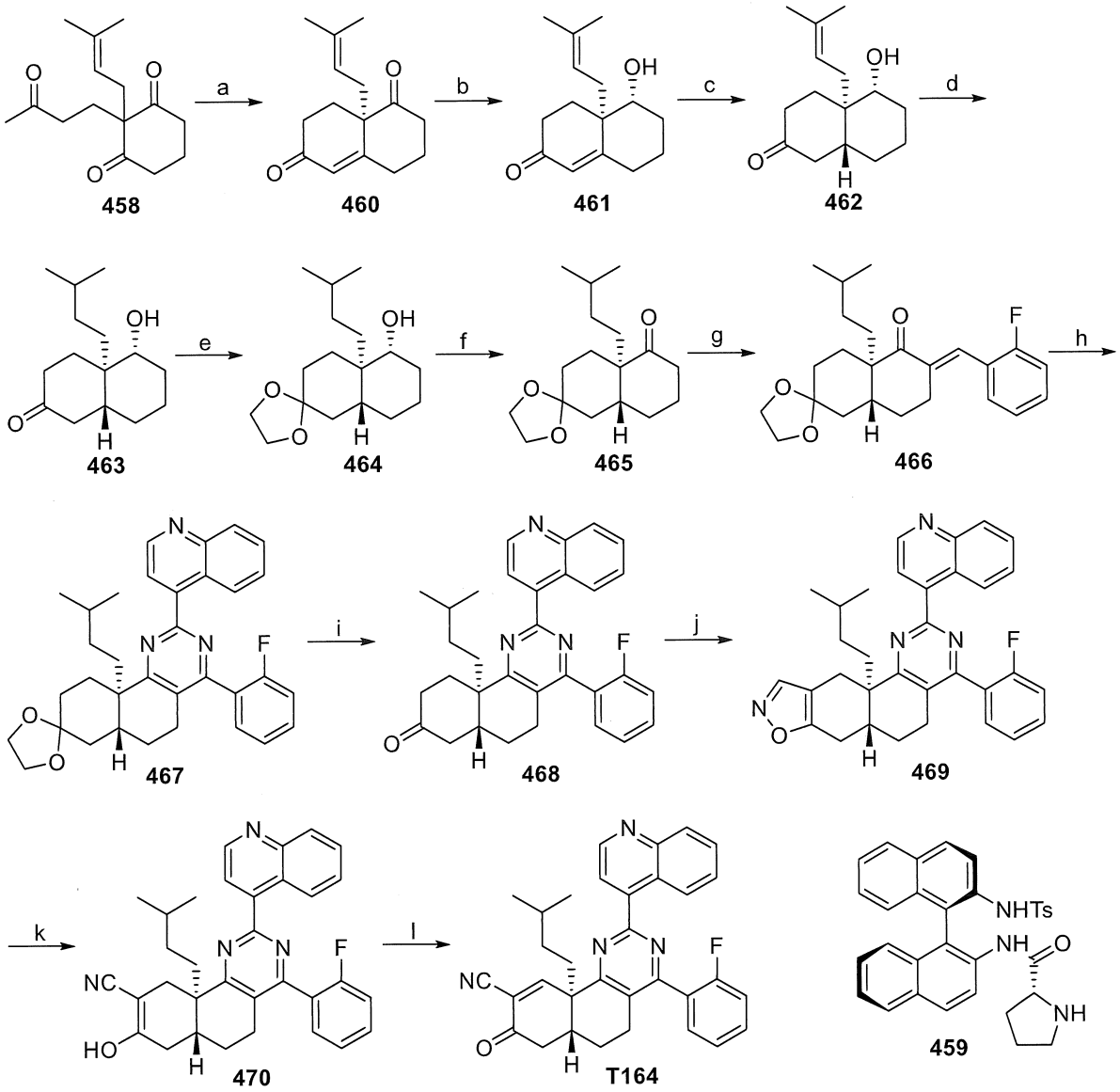
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) amidin hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) periodinan Dess-Martin, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) H_2, Pd 10%/C, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C-nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 6N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; e) NaOMe, MeOH, 55°C; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 98



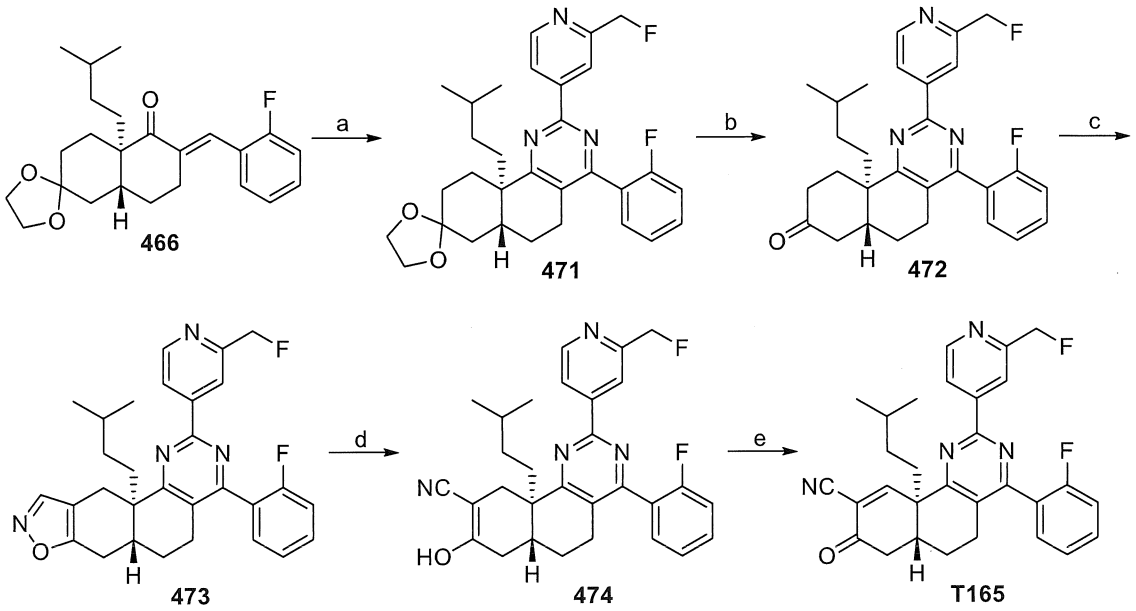
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) axit arylboronic, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, 1,4-dioxan, 90°C; b) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 12N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C, 2 h; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 99



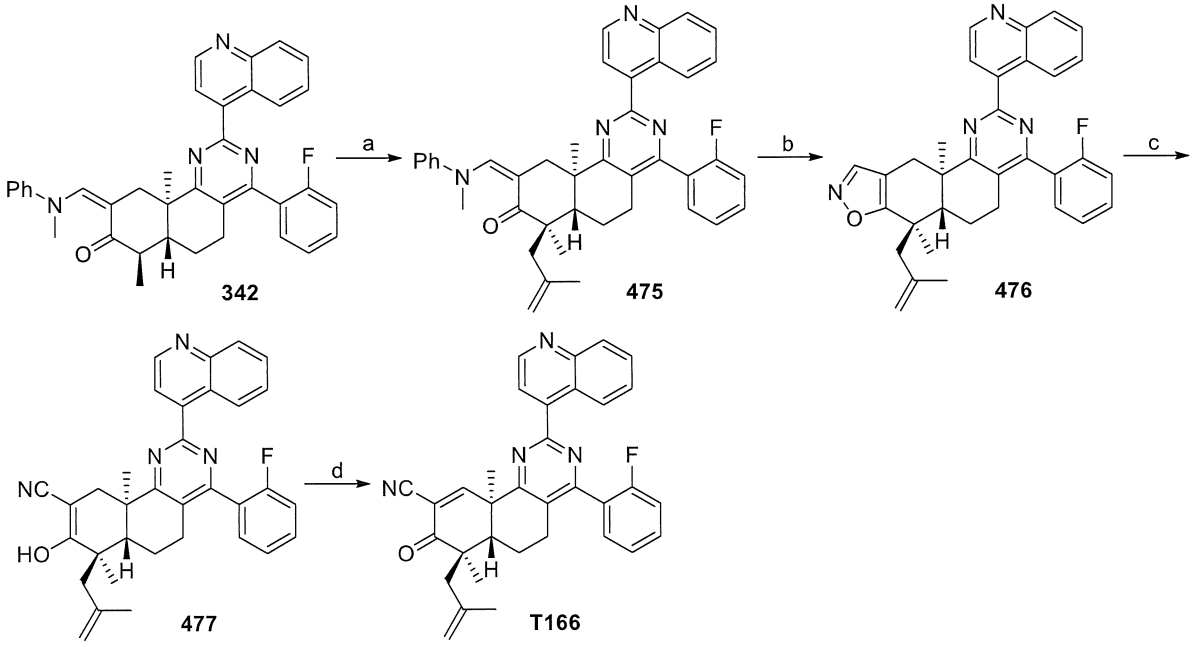
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) **459**, axit benzoic, nhiệt độ trong phòng; b) $NaBH_4$, EtOH, 0°C; c) Li/NH_3 (*l*), *t*-BuOH, THF, -78°C; d) H_2, Pd 10%/C, EtOAc, 1 atm, nhiệt độ trong phòng; e) etylen glycol, *p*-TsOH·H_2O, benzen, hồi lưu, -H_2O; f) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; g) 2-F-PhCHO, KF/Al_2O_3, *i*-PrOH, nhiệt độ trong phòng; h) i) 4-quinolincarboximidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; i) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng đến 50°C; j) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) NH_2OH·HCl, EtOH, HCl 6N trong nước, 55°C; k) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; l) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 100



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) amidin HCl, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2-Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) HCl trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng đến 50°C; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl trong nước, $H_2NOH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

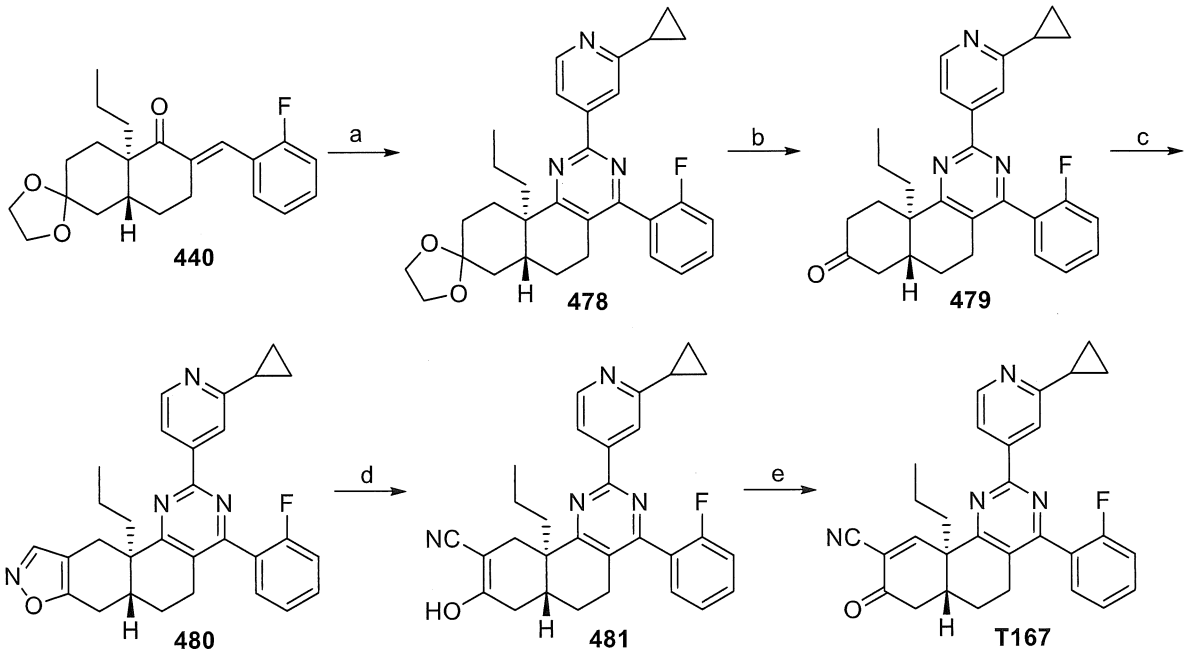
Sơ đồ 101



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *t*-BuOK, 3-clo-2-metylpropen, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; b) $H_2NOH{\cdot}HCl$, HCl trong nước, EtOH, 60°C đến

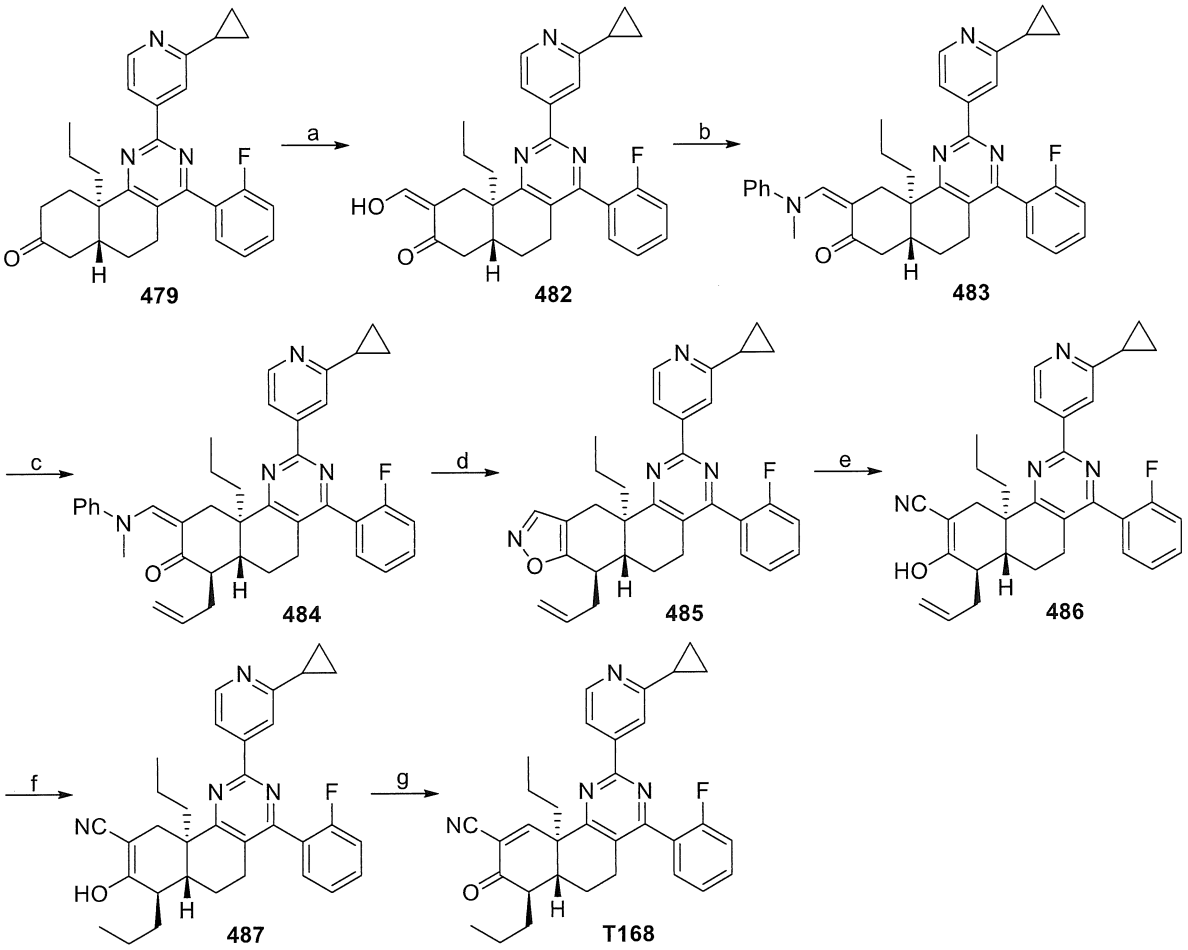
nhiệt độ trong phòng; c) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) DDQ, toluen, nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 102



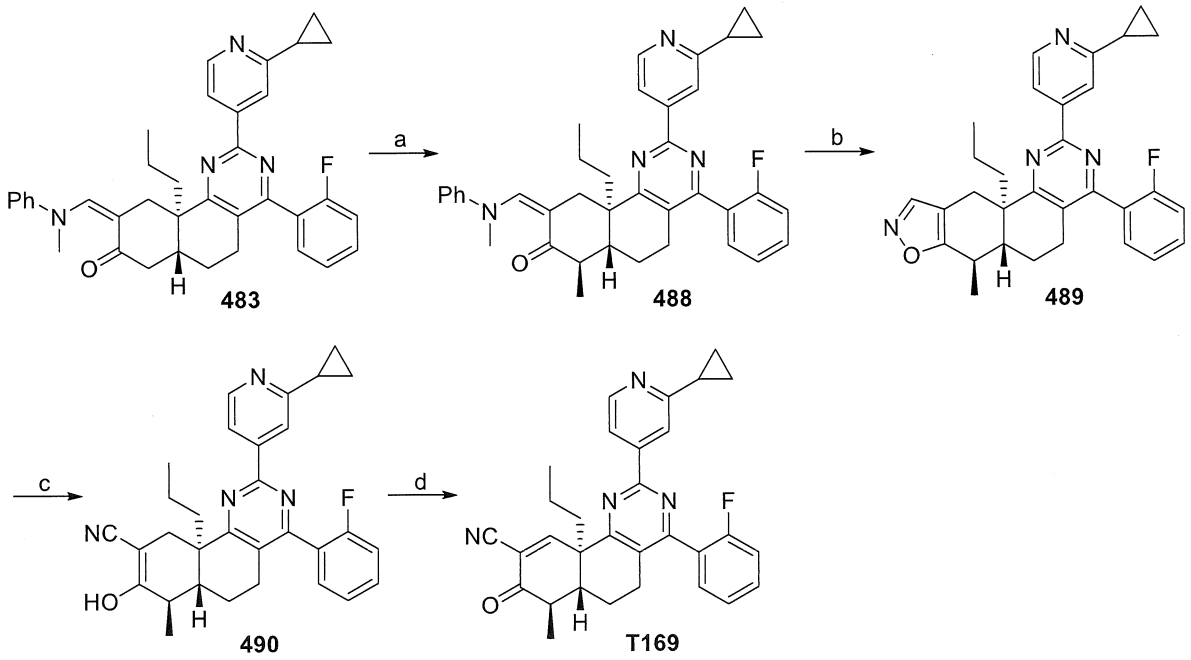
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) 2-xyclopropylisonicotinimidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, HCl 12N trong nước, 50°C; d) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 103



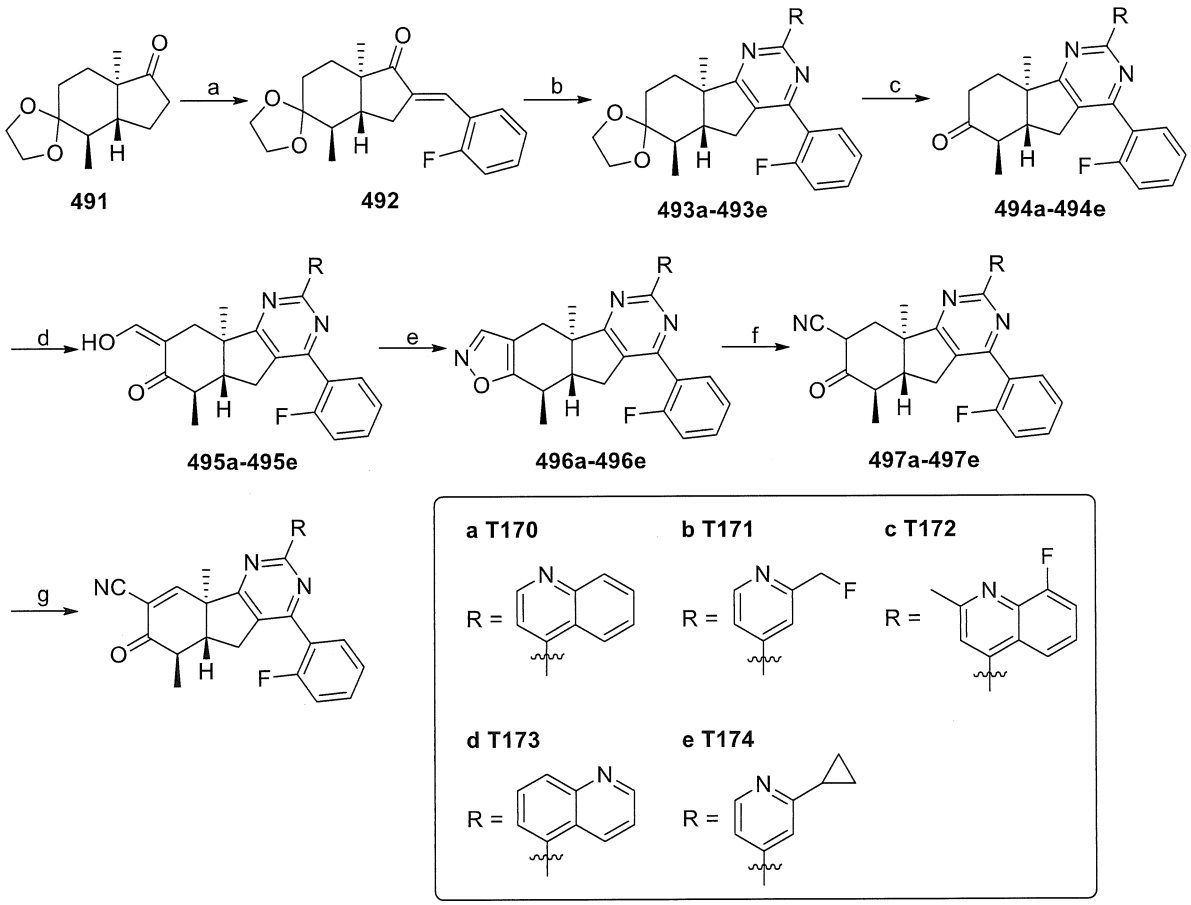
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; b) N-metylanilin, rây phân tử 3 Å, *p*-TsOH, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) i) LDA, xyclohexan, THF, 0°C; ii) allyl bromua, 0°C; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 55°C; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) Pd 10%/C, H_2 (1 atm), EtOAc, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 104



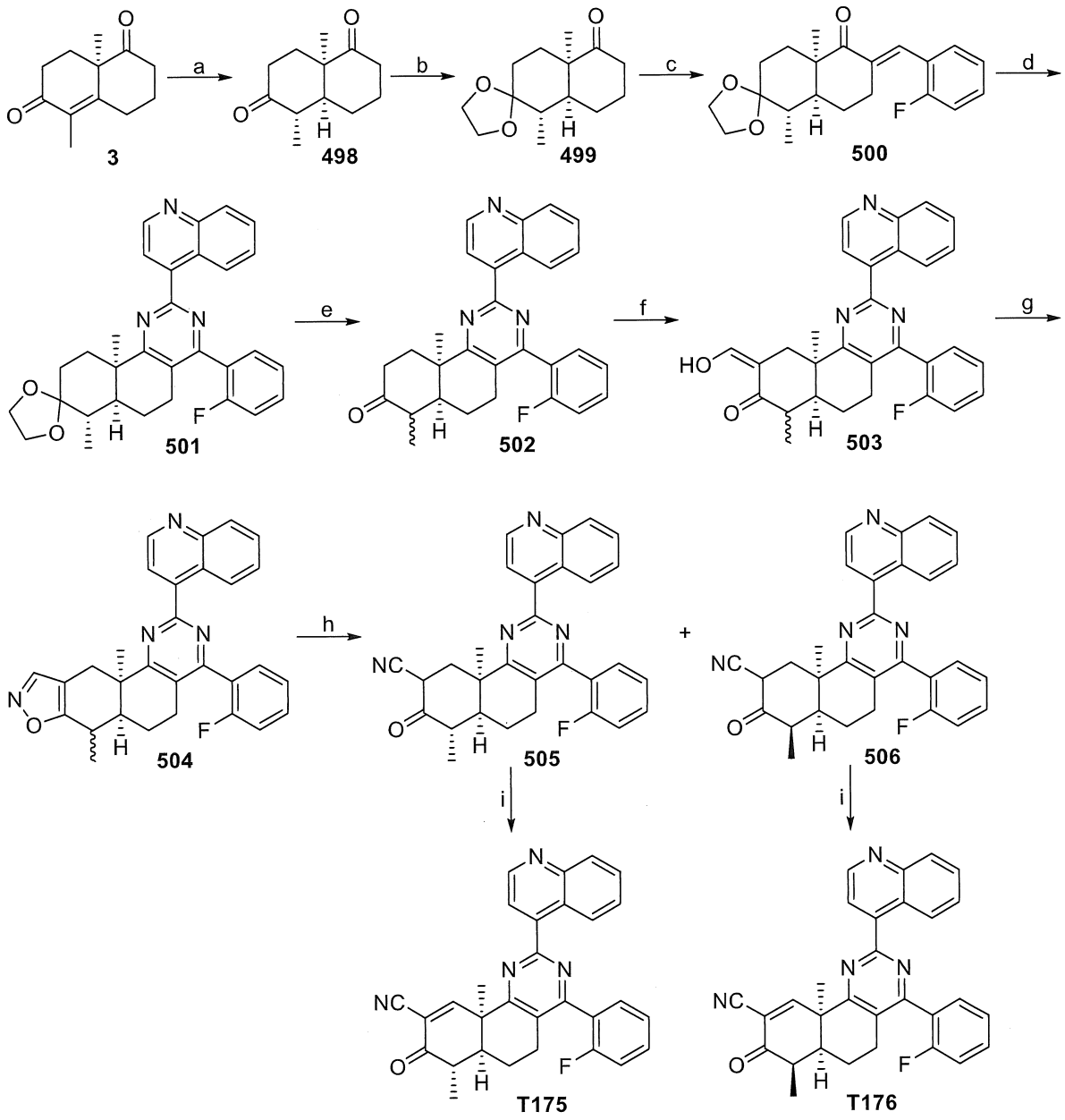
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) LDA, xyclohexan, THF, 0°C; ii) MeI, 0°C; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, HCl 1N trong nước, 55°C; c) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 105



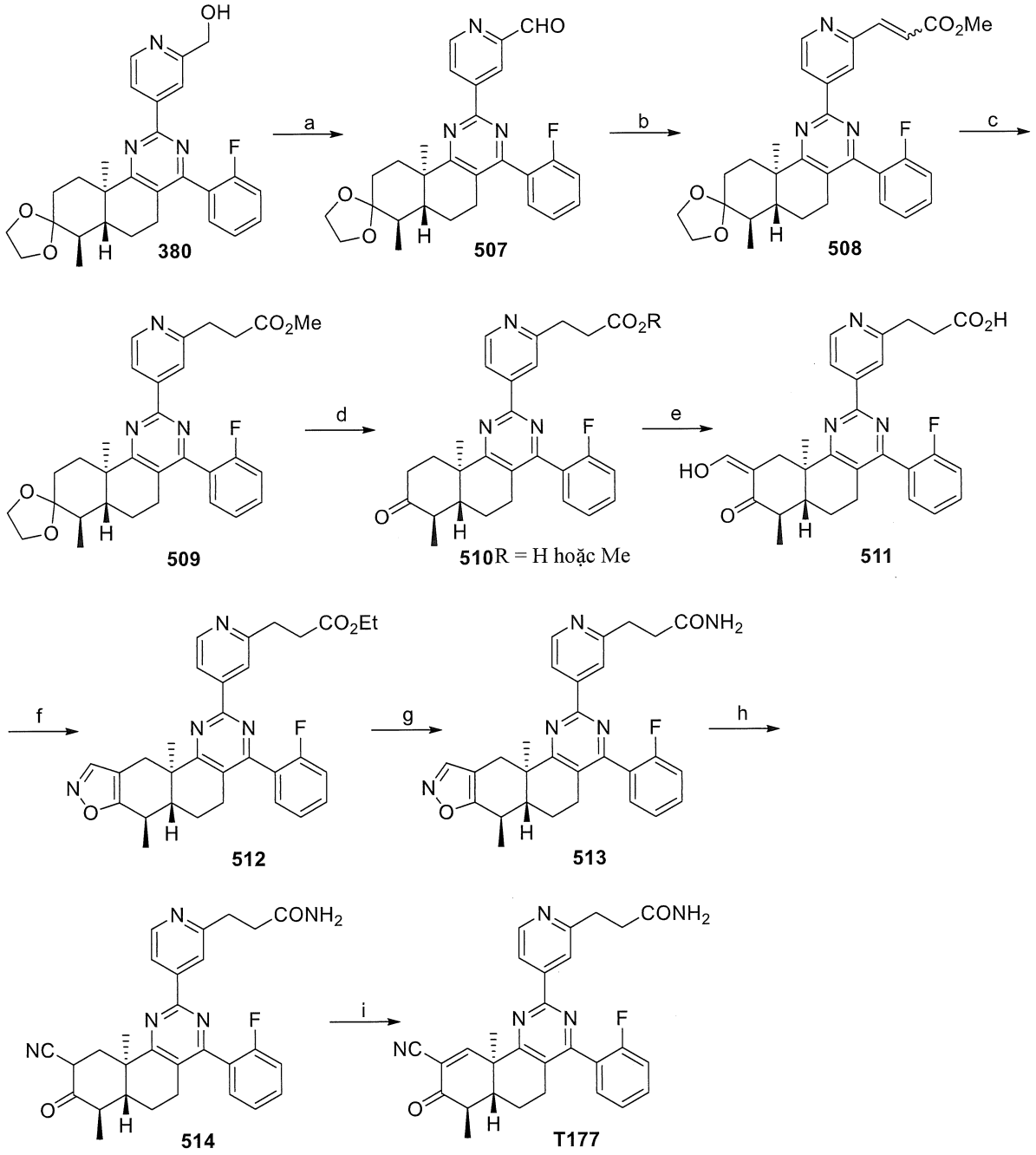
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) 2-F-benzaldehyt, KF/Al_2O_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; b) i) amidin HCl, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; c) HCl trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 12N trong nước, EtOH, 55°C; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 106



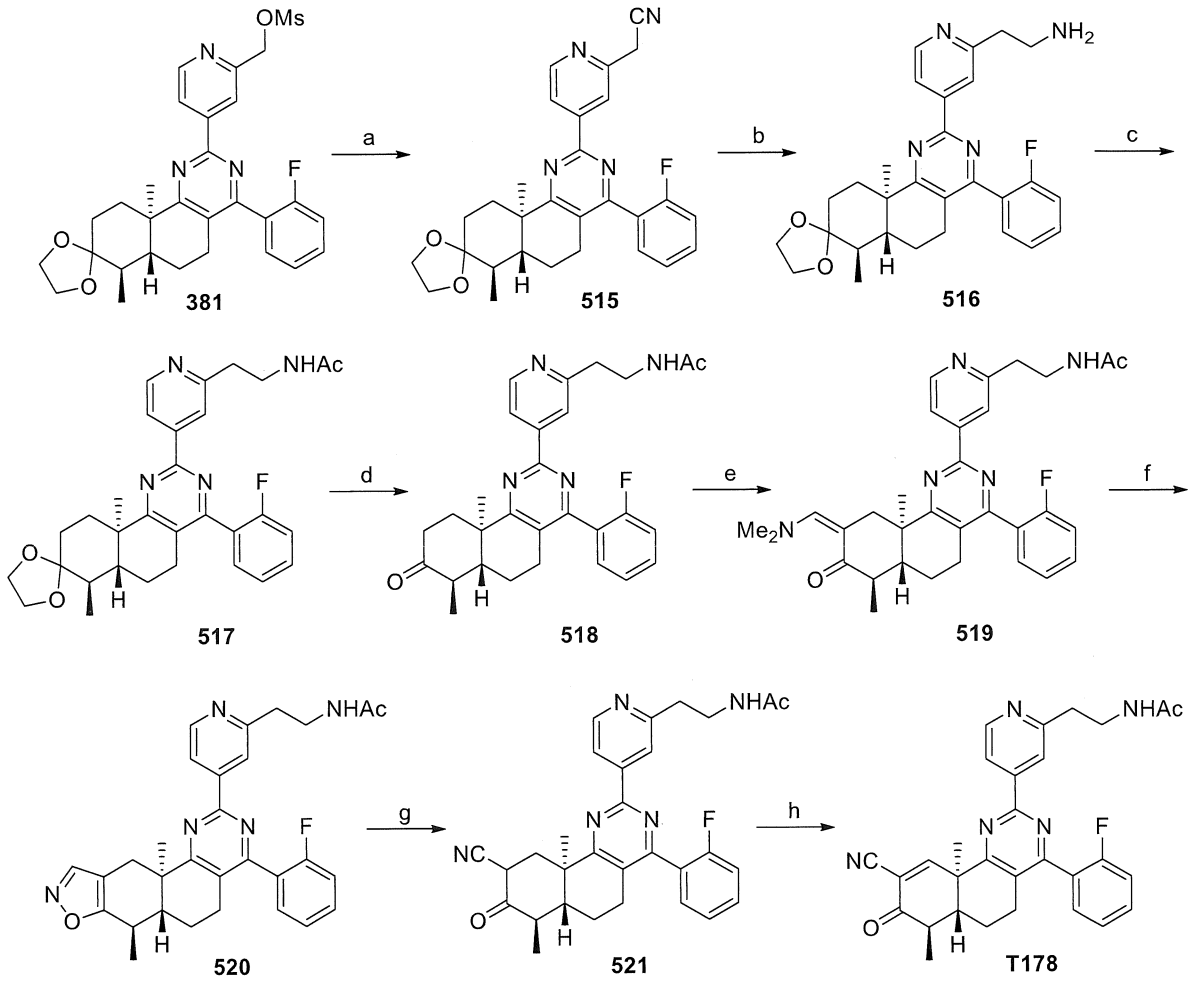
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) H_2 (1 atm), Pd 5%/C, EtOH 95% trong nước, nhiệt độ trong phòng; b) 2-etyl-2-metyl-1,3-dioxolan, *p*-TsOH, etylen glycol, 15°C; c) 2-F-benzaldehyt, KF/Al_2O_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) amidin HCl, K_2CO_3, EtOH, hồi lưu; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; e) HCl trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 12N trong nước, EtOH, 55°C; h) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; i) 1) DBDMH, DMF, 0°C; 2) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 107



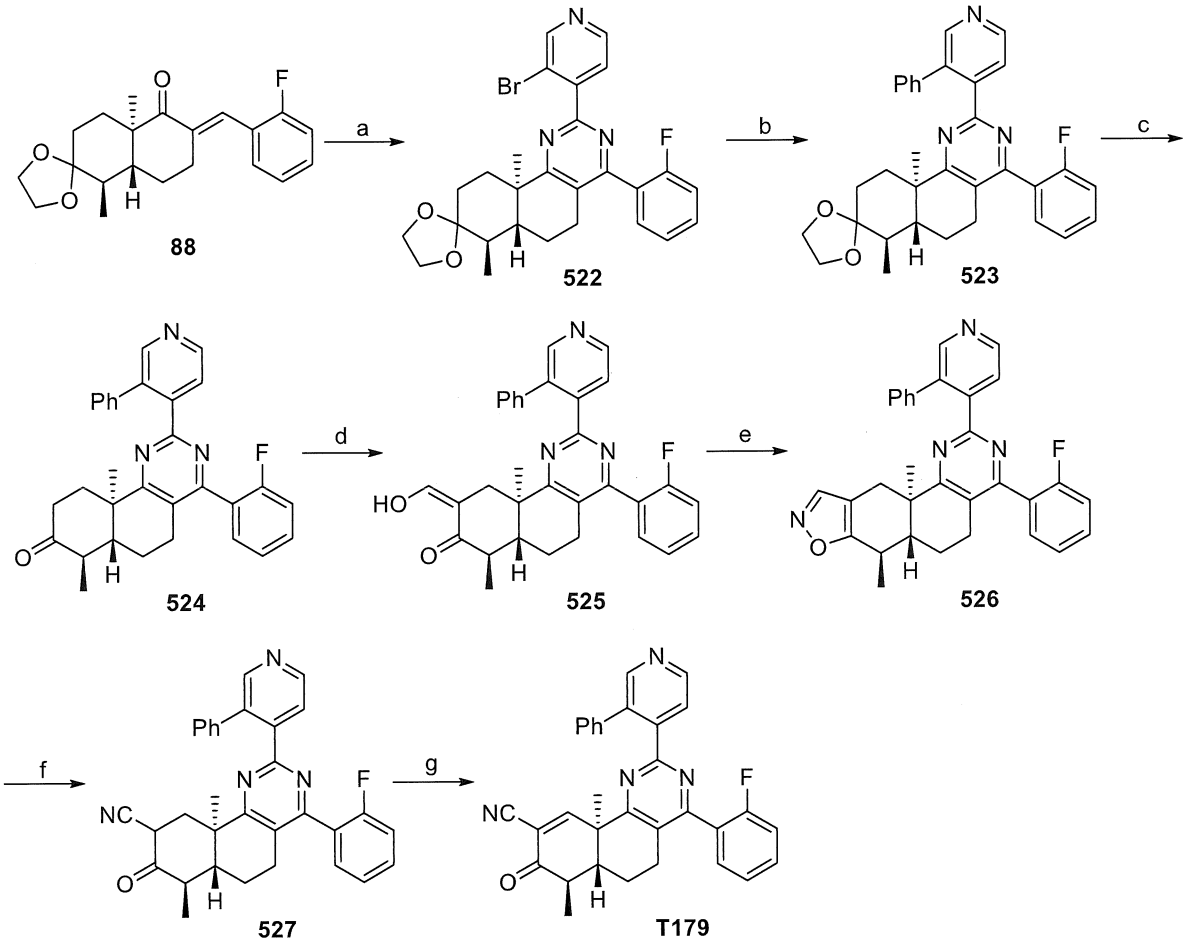
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) metyl (triphenylphosphoranyliden)axetat, benzen, nhiệt độ trong phòng; c) H_2 (1 atm), Pd 10%/C, EtOAc, nhiệt độ trong phòng; d) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; e) HCO_2Et, NaOEt, EtOH, nhiệt độ trong phòng; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C đến nhiệt độ trong phòng; g) NH_4Cl, $AlMe_3$, toluen, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; h) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; i) 1) DBDMH, DMF, 0°C; 2) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 108



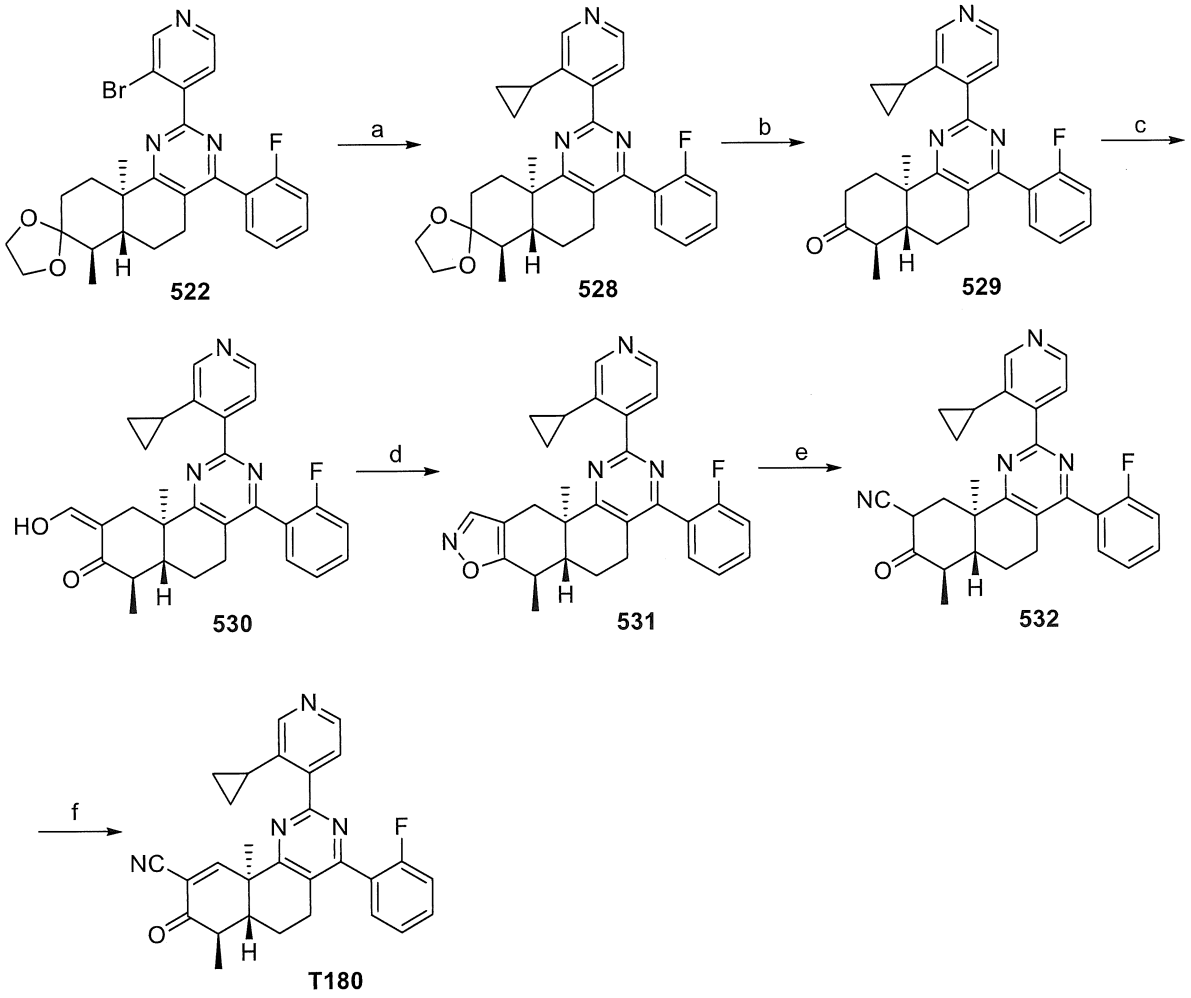
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) KCN, 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6), MeCN, 50°C; b) H_2 (1 atm), Niken W2 Raney, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) NaOAc, Ac_2O, nhiệt độ trong phòng; d) HCl 3N trong nước, THF, nhiệt độ trong phòng; e) N,N-dimetylformamit dimetylaxetal, 100°C; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60°C đến nhiệt độ trong phòng; g) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; h) 1) DBDMH, DMF, 0°C; 2) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 109



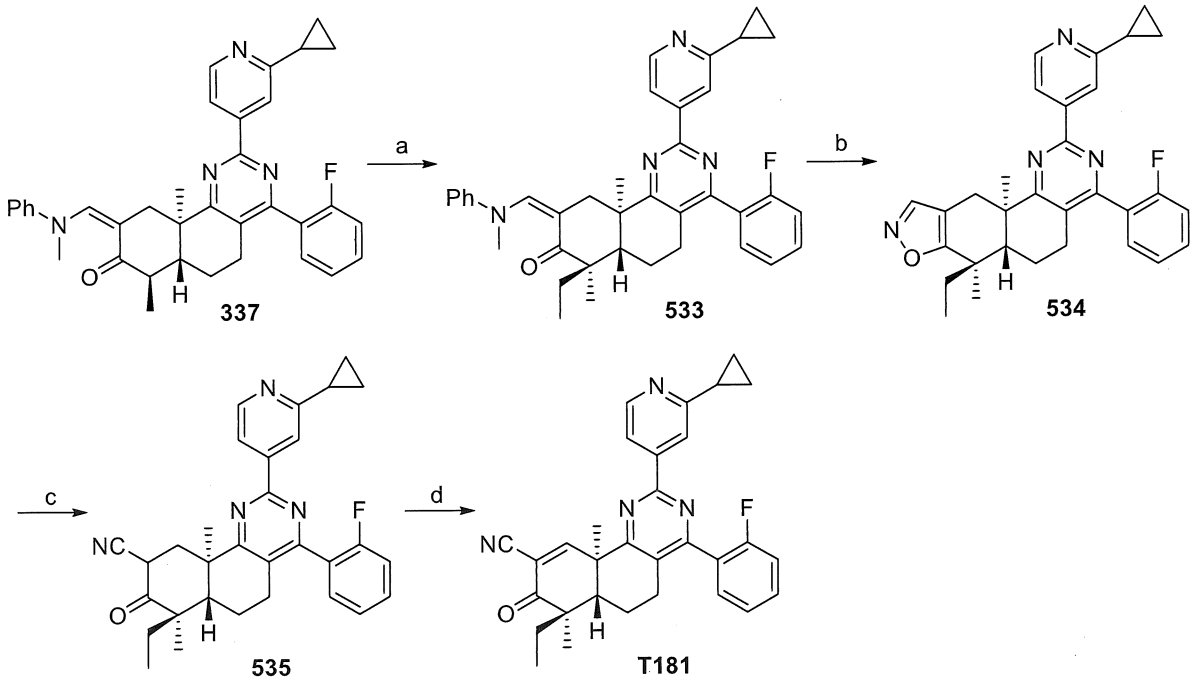
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) i) 3-bromisonicotinimidamit hydroclorua, K_2CO_3, EtOH, nhiệt độ trong phòng đến 80°C; ii) MnO_2, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; b) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxan, DMF, 100°C; c) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C đến nhiệt độ trong phòng; f) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; g) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 110



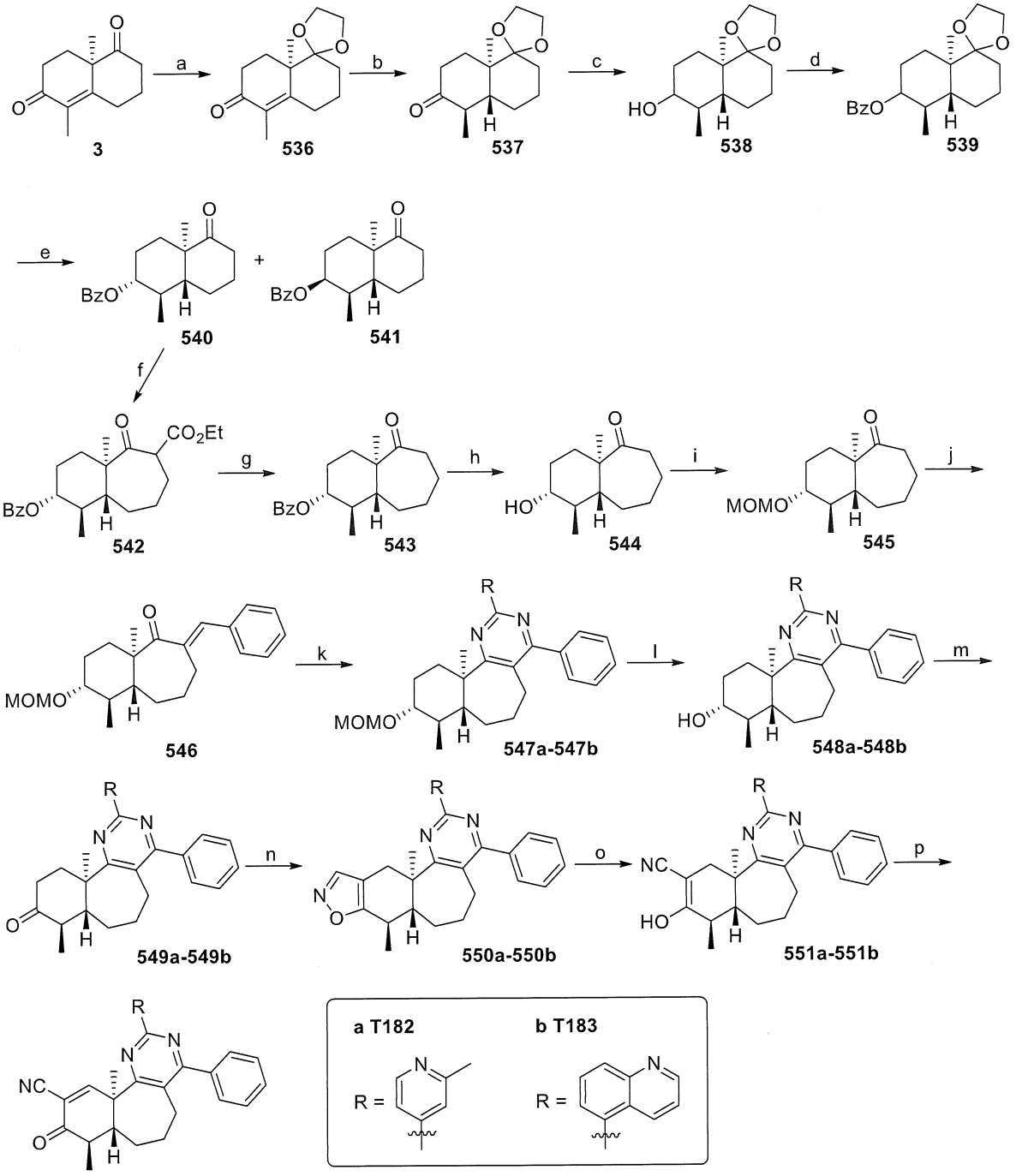
Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) kali xyclopropyltrifloborat, K_3PO_4, $Pd(OAc)_2$, RuPhos, toluen, nước, 100°C; b) HCl 3N trong nước, MeOH, nhiệt độ trong phòng; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60°C đến nhiệt độ trong phòng; e) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; f) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 60°C.

Sơ đồ 111



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) *t*-BuOK, EtI, THF, 0°C; b) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl 1N trong nước, EtOH, 60°C; c) K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ trong phòng; d) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, DMF, 55°C.

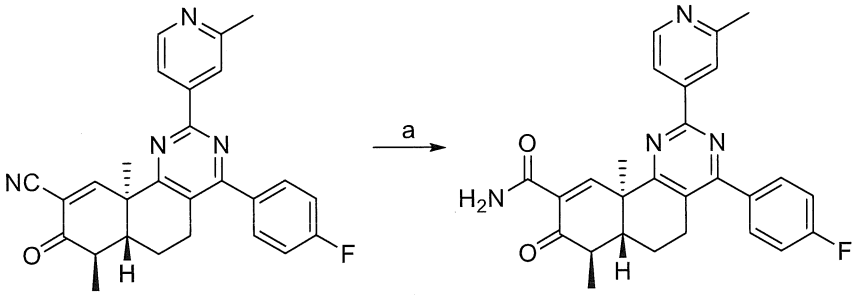
Sơ đồ 112



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) etylen glycol, *p*-TsOH·H_2O, 15°C; b) Li, NH_3 (lỏng), H_2O, THF, -78°C đến -30°C; c) $LiAlH_4$, Et_2O, -78°C; d) PhCOCl, pyridin, CH_2Cl_2, 15°C; e) HCl 3N trong nước, EtOH, 20°C; f) etyl diazoaxetat, BF_3·OEt_2, Et_2O, 0°C đến 25°C; g) LiI, H_2O, 2,4,6-collidin, 150°C; h) NaOH 2M trong nước, EtOH, 15°C; i) MOMCl, (*i*-Pr)$_2$EtN, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; j) PhCHO, *t*-

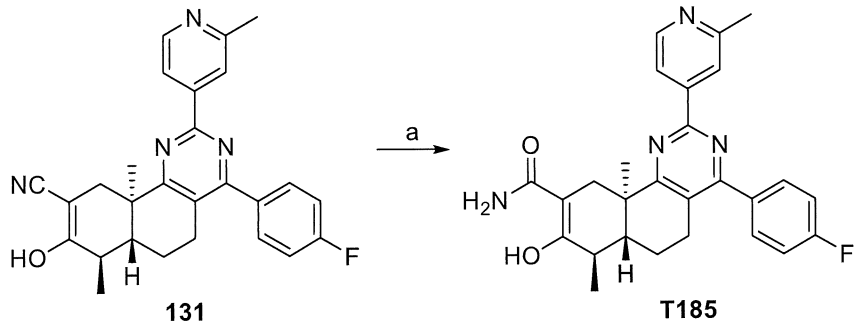
BuOK, *t*-BuOH, hồi lưu; k) 2-metylisonicotinimidamit hydroclorua, *t*-BuOK, 1,4-dioxan, 200°C, vi sóng; l) HCl 12N trong nước, THF, H_2O, nhiệt độ trong phòng; m) periodinan Dess-Martin, CH_2Cl_2, nhiệt độ trong phòng; n) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0°C đến nhiệt độ trong phòng; ii) HCl 12N trong nước, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55°C; o) NaOMe, MeOH, 55°C; p) i) DBDMH, DMF, 0°C; ii) pyridin, 55°C.

Sơ đồ 113



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platini(II), EtOH, H_2O, hồi lưu.

Sơ đồ 114



Các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng: a) hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platini(II), EtOH, H_2O, hồi lưu.

ii. Mô tả đặc điểm

I. Thông tin tổng quát

Trừ khi được chỉ ra khác, sử dụng các chất phản ứng thương mại khi nhận được, và tất cả các phản ứng được thực hiện trong khí quyển nitơ. Trừ khi được chỉ ra khác, các carboximidamit được điều chế từ các nitril hoặc carboxylic este tương ứng bằng cách sử

dụng quy trình được báo cáo trong tài liệu (Garigipati, 1990). Tất cả các dung môi đạt tiêu chuẩn HPLC hoặc ACS. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy quang phổ *Varian Inova*-400 ở tần số hoạt động là 400 MHz (^{1}H NMR) hoặc 100 MHz (^{13}C NMR). Các dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo ppm so với dung môi dư (thường là clorofom δ 7,26 ppm cho ^{1}H NMR), và các hằng số ghép cặp (*J*) tính bằng Hz. Độ bội được lập thành bảng là s cho vạch đơn, d cho vạch đôi, t cho vạch ba, q cho vạch bốn và m cho vạch bội. Phổ khối được ghi lại trên máy quang phổ khối Waters Micromass ZQ hoặc Agilent 6120.

II. Đặc tính của hợp chất

Hợp chất 2: Hòa tan hợp chất 1 (750,00 g, 5,95 mol) trong MeCN (8 L). Thêm từng giọt etyl vinyl keton (625,15 g, 7,43 mol) và uinolonmin (962,57 g, 9,51 mol) vào ở 10°C. Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 4 giờ, trong thời gian đó giữ nhiệt độ dưới 25°C. TLC (silica gel, ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) chỉ ra đã tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu. Loại bỏ MeCN trên máy cô quay chân không, và pha loãng phần cặn với etyl axetat (8 L). Rửa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (8 L), và nước muối (5 L). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, và lọc. Rửa bánh lọc bằng MeCN (1 L). Cô dịch lọc được gộp lại thu được hợp chất **2** (1,20 kg, hiệu suất 96%) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 211,1 (M+1).

Hợp chất 3: Gia nhiệt huyền phù chứa hợp chất **2** (425,00 g, 2,02 mol), R-phenylalanin (267,11 g, 1,62 mol), axit (1*S*)-(+)-camphorsulfonic (281,72 g, 1,21 mol) trong MeCN (2,1 L) ở 50°C trong 24 giờ, sau đó ở 60°C trong 48 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa EtOAc (3 L) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (3 L). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (3 L), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Lọc phần cặn qua đệm silica gel, và rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc có tỷ lệ từ 8/1 đến 6/1. Cô dịch lọc thu được hợp chất **3** thô (388 g, hiệu suất định lượng).

Hòa tan hợp chất 3 thô (1,55 kg, 8,06 mol) trong MTBE (1,55 L). Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C, và tạo mầm kết tinh bằng hợp chất **3** đã tinh chế. Giữ hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ, sau đó làm lạnh xuống -10°C và giữ ở cùng nhiệt độ này trong 24 giờ. Gom kết tủa bằng cách lọc, và rửa bằng MTBE lạnh (300 mL) thu được hợp chất **3** (792 g, hiệu suất 51%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 193,1 (M+1).

Hợp chất 4: Hòa tan hợp chất **3** (200,00 g, 1,04 mol) trong EtOH (2,80 L) và làm lạnh xuống -5°C (nhiệt độ bên trong). Thêm từng phần natri bohydrua (11,02 g, 291,30

mmol) vào qua 30 phút. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, trong thời gian đó kiểm soát nhiệt độ bên trong phản ứng dưới 0°C. TLC (silica gel, ete dầu mỏ/EtOAc = 1/1) chỉ ra đã tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu. Thêm từng giọt axit axetic (96 mL, 1,68 mol) vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng trên máy cô quay chân không. Thêm EtOAc (1,5 L) vào và làm lạnh hỗn hợp này xuống 0°C. Thêm NaOH trong nước [được điều chế từ NaOH (80 g, 2 mol) và nước đá (1 L)] vào để điều chỉnh độ pH đến ~ 8. Chiết dung dịch này bằng EtOAc (500 mL × 3). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước (1 L), làm khô trên Na_2SO_4, lọc qua đệm silica gel và cô *trong chân không* thu được hợp chất **4** (204,20 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu nhớt không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 195,1 (M+1)

Hợp chất 5: Thêm paladi 5% trên bari sulfat (25,00 g) vào dung dịch chứa hợp chất **4** (204,20 g, ≤ 1,04 mol) trong EtOAc (2,00 L). Khuấy hỗn hợp này trong hydro (15 psi) ở 20°C trong 96 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác, và rửa bằng EtOAc (500 mL). Cô dịch lọc và nước rửa được gộp lại thu được hợp chất **5** (207 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 6: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **5** (207,00 g, ≤ 1,04 mol) trong EtOH (2,00 L) bằng HCl 3N trong nước (738,4 mL, 2,22 mol) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với EtOAc (2,5 L), và rửa bằng nước muối (2 × 1 L). Cô phần chiết hữu cơ, và lọc phần cặn qua đệm silica gel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc có tỷ lệ từ 10/1 đến 8/1) thu được sản phẩm thô là chất rắn màu vàng nhạt (203,25 g). Hòa tan chất rắn này trong MTBE (1,22 L) ở 40°C, và thêm *n*-pentan (1,22 mL) vào. Làm lạnh dung dịch này xuống nhiệt độ trong phòng, tạo mầm kết tinh bằng hợp chất **6** đã tinh chế, và giữ ở -20°C trong 16 giờ. Gom các kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp lạnh (-20°C) chứa MTBE và *n*-pentan (1/1, 100 mL) và làm khô trong chân không thu được hợp chất **6** (98 g, hiệu suất 48%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 197,2 (M+1)

Hợp chất 7: Thêm pyridini *p*-toluensulfonat (15,11 g, 60,13 mmol) và etylen glycol (373,13 g, 6,01 mol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **6** (118,00 g, 601,15 mmol) trong toluen (2,60 L). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 3 giờ. TLC (silica gel, ete dầu mỏ/EtOAc = 3/1) chỉ ra phản ứng hoàn thành. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và rửa bằng nước (2 × 1 L). Chiết nước rửa chứa nước bằng toluen (2 × 1 L). Làm khô các phần chiết hữu cơ được

gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **7** (158,00 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn giống thủy tinh, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 241,1 (M+1).

Hợp chất 8: Hòa tan dinatri phosphat hydro dodecahydrat (18,5 g, 51,66 mmol) và natri tungstat uinolon (4,26 g, 12,90 mmol) trong H_2O_2 30% trong nước (175,49 g, 1,55 mol) thu được dung dịch màu vàng. Thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch chứa hợp chất **7** (311,00 g, 1,29 mol) trong *N*,*N*-dimetylaxetamit (2,60 L) ở 60°C qua 15 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 3 giờ. TLC (silica gel, ete dầu mỏ/EtOAc = 3:1) chỉ ra phản ứng hoàn thành. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng EtOAc (5 L). Rửa hỗn hợp này lần lượt bằng Na_2SO_3 10% trong nước (2,5 L) và nước (4 × 2 L). Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc (2 × 1 L). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước (2 × 1 L), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Hòa tan sản phẩm thô trong heptan (880 mL) ở 40°C. Làm lạnh dung dịch này ở 4°C trong 1 giờ, tạo mầm kết tinh bằng hợp chất 8 đã tinh chế, và sau đó giữ ở -20°C trong 20 giờ. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng các heptan lạnh (-20°C) (300 mL), và làm khô trong chân không thu được hợp chất **8** (198,2 g, hiệu suất 64%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 239,2 (M+1).

Hợp chất 9: Thêm dimetyl cacbonat (35,3 mL, 419,3 mmol) và natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 5,1 g, 127,5 mmol) lần lượt vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **8** (10 g, 42,0 mmol) trong THF (63 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Sau khi bổ sung, gia nhiệt hỗn hợp này ở 80°C trong 16 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 10% trong các hexan) thu được hợp chất **9** (11,1 g, hiệu suất 89%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 297 (M+1).

Hợp chất 10: Cho hợp chất 9 (5,47 g, 18,47 mmol) hấp thụ trong EtOH (65 mL). Thêm thioure (14 g, 183,9 mmol) và kali *t*-butoxit (2,1 g, 18,71 mmol) vào. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng, trộn với nước (50 mL), và trung hòa bằng HCl 3N trong nước. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **10** (5,95 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 323 (M+1).

Hợp chất 11: Gia nhiệt hợp chất **10** (5,95 g, 18,47 mmol) trong axit cloaxetic (17,5 g, 185,2 mmol) ở 75°C trong 1 giờ. Thêm nước (15 mL) vào, và gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 4 giờ. Thêm HCl đặc trong nước (1,5 mL, 18 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 16 giờ nữa, làm lạnh, và pha loãng bằng nước đá (50 mL). Gom kết tủa bằng cách lọc, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **11** (4,8 g, hiệu suất 99%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 263 (M+1).

Hợp chất 12: Cho hợp chất **11** (4,8 g, 18,30 mmol) hấp thụ trong $POCl_3$ (25 mL). Thêm *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,6 g, 20,12 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 16 giờ, làm lạnh, và đổ vào nước đá. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **12** (2,3 g, hiệu suất 42%) là chất rắn màu nâu. *m/z* = 299 (M+1).

Hợp chất 13: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,10 mL, 0,43 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **12** (100 mg, 0,33 mmol) trong MeOH (3,3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm HCl 1N trong nước (0,5 mL, 0,5 mmol) vào, và cô hỗn hợp này. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và nước, và rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **13** (82 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 295 (M+1).

Hợp chất 14a: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **13** (150 mg, 0,509 mmol), axit 2-metoxypyridin-4-boronic (111 mg, 0,726 mmol), triphenylphosphin (50,8 mg, 0,194 mmol), kali phosphat (324 mg, 1,528 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (2,1 mL) và DMF (4,2 mL) bằng khí N_2 trong 30 phút. Thêm paladi(II) axetat (22,9 mg, 0,102 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **14a** (136 mg, hiệu suất 73%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 368 (M+1).

Hợp chất 15a: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,81 mL, 3,51 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **14a** (130 mg, 0,354 mmol) trong etyl format (3 mL, 37,3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước và EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Hòa tan phần

cặn trong EtOH (3 mL) và nước (0,3 mL), và xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua (32 mg, 0,46 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 55°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **15a** (95 mg, hiệu suất 68%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 393 (M+1).

Hợp chất 16a: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,3 mL, 1,30 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **15a** (86,9 mg, 0,221 mmol) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ, làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước và EtOAc, và rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **16a** (58 mg, hiệu suất 67%) là chất rắn. *m/z* = 393 (M+1).

T2: Thêm DDQ (42 mg, 0,186 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **16a** (56 mg, 0,143 mmol) trong benzen (14 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T2** (28 mg, hiệu suất 50%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 6,7, 18,7 Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 391 (M+1).

Hợp chất 14b: Sục hỗn hợp chứa Hợp chất **13** (150 mg, 0,509 mmol), pinacol este của axit 2-metylpyridin-4-boronic (168 mg, 0,767 mmol), triphenylphosphin (50,8 mg, 0,194 mmol), kali phosphat (324 mg, 1,53 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (2,1 mL) và DMF (4,2 mL) bằng khí nitơ trong 30 phút. Thêm paladi(II) axetat (22,9 mg, 0,102 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 16 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **14b** (140 mg, hiệu suất 78%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 352 (M+1).

Hợp chất 15b: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,85 mL, 3,68 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **14b** (130 mg, 0,370 mmol) trong etyl format (3 mL, 37,3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước và EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Hòa tan phần

cặn trong EtOH (4 mL) và nước (0,4 mL), và xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua (33,5 mg, 0,482 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 55°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **15b** (98 mg, hiệu suất 70%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 377 (M+1).

Hợp chất 16b: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,33 mL, 1,43 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **15b** (90 mg, 0,239 mmol) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ, làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước và EtOAc, và rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **16b** (66 mg, hiệu suất 73%) là chất rắn màu vàng nhợt. *m/z* = 377 (M+1).

Hợp chất T3: Thêm DDQ (47 mg, 0,207 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **16b** (60 mg, 0,159 mmol) trong benzen (14 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T3** (22 mg, hiệu suất 37%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 6,7, 18,8 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 375 (M+1).

Hợp chất 14c: Sục hợp chất **13** (50 mg, 0,17 mmol), axit 3-picolin-4-boronic (35 mg, 0,26 mmol), triphenylphosphin (17 mg, 0,065 mmol), kali phosphat (108 mg, 0,51 mmol) và paladi axetat (7,6 mg, 0,034 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (1,4 mL) và DMF (0,7 mL) trong lọ vi sóng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong Bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút silica gel, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **14c** (58 mg, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 352 (M+1).

Hợp chất 15c: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,78 mL, 3,38 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **14c** (80 mg, 0,23 mmol) trong etyl format (0,55 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,57 mL, 3,42 mmol), EtOH (2,3

mL), và hydroxylamin hydroclorua (24 mg, 0,35 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 4 giờ. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **15c** (63 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 377 (M+1).

Hợp chất 16c: Hòa tan hợp chất **15c** (55 mg, 0,15 mmol) trong MeOH (1,5 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 50 µL, 0,22 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 10% trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **16c** (48 mg, hiệu suất 87%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 377 (M+1).

T4: Hòa tan hợp chất **16c** (38 mg, 0,10 mmol) trong toluen (2 mL) và benzen (1 mL). Thêm DDQ (25 mg, 0,11 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T4** (22 mg, hiệu suất 58%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,90 (dd, J = 6,0, 18,8 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 375 (M+1).

Hợp chất 14d: Sục hợp chất **13** (150 mg, 0,51 mmol), axit pyridin-4-boronic (93 mg, 0,76 mmol), triphenylphosphin (51 mg, 0,19 mmol), kali phosphat (324 mg, 1,52 mmol) và paladi axetat (22 mg, 0,10 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (2,1 mL) và DMF (1,1 mL) trong lọ vi sóng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút silica gel, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **14d** (155 mg, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 338 (M+1).

Hợp chất 15d: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,93 mL, 4,03 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **14d** (90 mg, 0,27 mmol) trong etyl

format (0,64 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,67 mL, 4,02 mmol), EtOH (2,5 mL), và hydroxylamin hydroclorua (28 mg, 0,40 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 3 giờ. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **15d** (63 mg, hiệu suất 65%). *m/z* = 363 (M+1).

Hợp chất 16d: Hòa tan hợp chất **15d** (63 mg, 0,17 mmol) trong MeOH (1,7 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 60 µL, 0,26 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 10% trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **16d** (68 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 363 (M+1).

T5: Hòa tan hợp chất **16d** (60 mg, 0,17 mmol) trong benzen (3,3 mL). Thêm DDQ (41 mg, 0,18 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 40 phút, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T5** (30 mg, hiệu suất 50%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,90 (dd, J = 5,9, 19,1 Hz, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,77 (dq, J = 6,8, 13,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 361 (M+1).

Hợp chất 14e: Cân hợp chất **13** (50 mg, 0,17 mmol), axit 2-flopyridin-4-boronic (36 mg, 0,26 mmol), triphenylphosphin (17 mg, 0,065 mmol), kali phosphat (108 mg, 0,51 mmol) và paladi axetat (8 mg, 0,036 mmol) trong lọ phản ứng, và giữ trong chân không. Thêm 1,2-dimetoxyetan (0,73 mL) và DMF (0,37 mL) (sục bằng khí nitơ trong 5 phút) vào. Điền đầy lọ này bằng nitơ, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 100 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút silica gel, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0%

đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **14e** (58 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 356 (M+1).

Hợp chất 15e: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,52 mL, 2,25 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **14e** (53 mg, 0,15 mmol) trong etyl format (0,36 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,37 mL, 2,22 mmol), EtOH (1,5 mL), và hydroxylamin hydroclorua (16 mg, 0,23 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **15e** (37 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 381 (M+1).

Hợp chất 16e: Hòa tan hợp chất **15e** (37 mg, 0,097 mmol) trong MeOH (2 mL). Thêm kali cacbonat (68 mg, 0,49 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm EtOAc và HCl 1N trong nước (1 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **16e** (32 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 381 (M+1).

T6: Hòa tan hợp chất **16e** (27 mg, 0,071 mmol) trong benzen (1,5 mL). Thêm DDQ (18 mg, 0,079 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 15% trong các hexan) thu được hợp chất **T6** (8 mg, hiệu suất 30%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (td, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,91 (dd, J = 6,2, 18,9 Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 379 (M+1).

Hợp chất 17: Sục hợp chất **13** (100 mg, 0,34 mmol), axit pyridin-3-boronic (62 mg, 0,50 mmol), triphenylphosphin (34 mg, 0,13 mmol), kali phosphat (216 mg, 1,02 mmol) và paladi axetat (15 mg, 0,067 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (1,4 mL) và DMF (0,7 mL) trong lọ vi sóng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút silica gel, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước.

Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh thu được hợp chất **17** (106 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 338 (M+1).

Hợp chất 18: Thêm dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 0,42 mL, 0,42 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **17** (95 mg, 0,28 mmol) trong THF (1,4 mL) ở -78°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, thêm phenylselenyl clorua (82 mg, 0,43 mmol) trong THF (1,4 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1,5 giờ nữa. Thêm NH_4Cl trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh thu được sản phẩm được tinh chế một phần. Hòa tan sản phẩm này trong EtOAc (4 mL) và THF (1,2 mL). Thêm hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 0,14 mL, 1,37 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng này trong 1 giờ. Thêm Na_2SO_3 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh thu được hợp chất **18** (46 mg, hiệu suất 48%) là chất rắn màu trắng. m/z = 336 (M+1).

Hợp chất 19: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **18** (36 mg, 0,11 mmol) và iot (27 mg, 0. 11 mmol) trong pyridin (0,5 mL) ở 80°C trong 16 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng Na_2SO_3 10% trong nước, HCl 1N trong nước và nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **19** (23 mg, hiệu suất 46%) là chất rắn màu vàng. *m/z* = 462 (M+1).

T7: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **19** (21 mg, 0,046 mmol), kẽm xyanua (17 mg, 0,14 mmol) trong DMF (0,5 mL) bằng khí nitơ trong 2 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6 mg, 0,005 mmol) vào. Tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong khí nitơ trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan thu được hợp chất **T7** (2,1 mg, hiệu suất 13%) là chất rắn dạng bọt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,88 (dd, J = 6,0, 18,8 Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 361 (M+1).

Hợp chất 20: Cân hợp chất **13** (60 mg, 0,20 mmol), 4-pyridinamin (38 mg, 0,40 mmol), xesi cacbonat (100 mg, 0,31 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (4 mg, 0,004 mmol) trong lọ phản ứng. Bịt kín lọ này, và giữ trong chân không. Thêm 1,4-dioxan (1 mL, sục bằng khí nitơ trong 10 phút) vào. Điền đầy lọ này bằng nitơ, gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm axeton vào. Lọc hỗn hợp này qua đệm silica gel, và rửa giải bằng axeton. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **20** (70 mg, hiệu suất 97%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 353 (M+1).

Hợp chất 21: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,58 mL, 2,51 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **20** (60 mg, 0,17 mmol) trong etyl format (0,41 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,42 mL, 2,52 mmol), EtOH (2 mL), và hydroxylamin hydroclorua (18 mg, 0,26 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2,5 giờ. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **21** (52 mg, hiệu suất 81%). *m/z* = 378 (M+1).

Hợp chất 22: Hòa tan hợp chất **21** (45 mg, 0,12 mmol) trong MeOH (1,2 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 42 µL, 0,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng NaH_2PO_4 10% trong nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô thu được hợp chất **22** là chất rắn dạng bọt màu nâu nhạt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 378 (M+1).

T8: Hòa tan hợp chất **22** (đều từ quy trình nêu trên) trong benzen (2,4 mL). Thêm DDQ (30 mg, 0,13 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 40 phút, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 100% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa

giải bằng MeOH 0% đến 20% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T8** (11 mg, hiệu suất 25% từ hợp chất **21**) là chất rắn dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,15 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,77 (ddd, J = 1,2, 7,3, 17,8 Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 376,2 (M+1).

Hợp chất 23: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,92 mL, 3,98 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **13** (117 mg, 0,40 mmol) trong etyl format (0,96 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,67 mL, 4,02 mmol), EtOH (4 mL), và hydroxylamin hydroclorua (42 mg, 0,60 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **23** (93 mg, hiệu suất 73%). m/z = 320 (M+1).

Hợp chất 25: Cân hợp chất **23** (50 mg, 0,16 mmol), axit uinolon-4-boronic (45 mg, 0,26 mmol), triphenylphosphin (17 mg, 0,065 mmol), kali phosphat (108 mg, 0,51 mmol) và paladi axetat (7,6 mg, 0,034 mmol) trong lọ phản ứng, và giữ trong chân không. Thêm 1,2-dimetoxyetan (0,7 mL) và DMF (0,35 mL) (sục bằng khí nitơ trong 5 phút) vào. Điền đầy lọ này bằng nitơ, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút silica gel, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 10% trong CH_2Cl_2) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **24 và 25** (15 mg, hiệu suất 23%) là chất rắn giống thủy tinh. Hòa tan hỗn hợp này trong MeOH (0,72 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 13 µL, 0,056 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 10% trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô thu được hợp chất **25**. *m/z* = 413 (M+1).

T9: Hòa tan hợp chất **25** (đều từ quy trình nêu trên) trong benzen (0,7 mL). Thêm DDQ (9 mg, 0,040 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 20 phút, và làm lạnh

xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T9** (6 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,95 (dd, J = 6,0, 18,8 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H); m/z = 411 (M+1).

Hợp chất 26: Cân hợp chất **13** (100 mg, 0,34 mmol), xesi cacbonat (333 mg, 1,02 mmol), kali *t*-butyl N-[2-(trifloboranuidyl)etyl]carbamat (85 mg, 0,34 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (14 mg, 0,019 mmol) trong lọ phản ứng. Giữ lọ này trong chân không. Thêm toluen (3 mL) và nước (0,5 mL) (cả hai dung môi này được sục khí bằng nitơ trong 5 phút) vào. Điền đầy lọ này bằng nitơ, gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **26** (105 mg, hiệu suất 77%). *m/z* = 404 (M+1).

Hợp chất 27 và 28: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,90 mL, 3,90 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **26** (105 mg, 0,26 mmol) trong etyl format (0,63 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,65 mL, 3,90 mmol), EtOH (2,6 mL), và hydroxylamin hydroclorua (28 mg, 0,40 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2 giờ. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **27** (28 mg, hiệu suất 25%) và hợp chất **28** (42 mg, hiệu suất 45%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. Hợp chất **27**: *m/z* = 429 (M+1). Hợp chất **28**: *m/z* = 357 (M+1).

Hợp chất 29: Hòa tan hợp chất **27** (28 mg, 0,065 mmol) trong MeOH (0,65 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 23 µL, 0,10 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng NaH_2PO_4 10% trong nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng

EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô thu được hợp chất **29**, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 429 (M+1).

T10: Hòa tan hợp chất **29** (đều từ quy trình nêu trên) trong toluen (0,65 mL). Thêm DDQ (17 mg, 0,075 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 50 phút, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. CH_2Cl_2 và thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 15% trong các hexan) thu được hợp chất **T10** (19 mg, hiệu suất 68% từ hợp chất **27**) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 5,17 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (dd, J = 6,7, 18,4 Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 427 (M+1).

Hợp chất 30: Hòa tan hợp chất **28** (40 mg, 0,11 mmol) trong MeOH (1,1 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 39 µL, 0,17 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng NaH_2PO_4 10% trong nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô thu được hợp chất **30**, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 357 (M+1).

T11: Hòa tan hợp chất **30** (đều từ quy trình nêu trên) trong toluen (1,1 mL). Thêm DDQ (28 mg, 0,12 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 40 phút, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T11** (20 mg, hiệu suất 50% từ hợp chất **28**) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. **T11** là các chất hỗ biến formamit có tỷ lệ 3:1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8,80 (s), 8,79 (s), 3:1, 1H], [8,19 (br s), 8,09 (d, J = 12,1 Hz), 3:1, 1H], [6,15 (br s), 6,00 (br s), 3:1, 1H], 3,99 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 6,7, 18,4 Hz, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 355 (M+1).

T12: Thêm TFA (50 µL) vào dung dịch chứa hợp chất **T10** (9 mg, 0,021 mmol) trong CH_2Cl_2 (0,2 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và cô.

Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2, xử lý bằng Et_3N (2 giọt), và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 20% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T12** (10 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 8,17 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,22 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 6,5, 18,4 Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 327 (M+1).

Hợp chất 31: Thêm lần lượt kali cacbonat (560 mg, 4,06 mmol) và dung dịch chứa hợp chất **9** (500 mg, 1,69 mmol) trong EtOH (4 mL) vào hỗn hợp chứa 4-amidinopyridin hydroclorua (318 mg, 2,02 mmol) trong EtOH (1 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và cô. Thêm EtOAc (20 mL) và nước (2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 65°C trong 10 phút, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL) vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút nữa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 20% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **31** (400 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 368 (M+1).

Hợp chất 32: Thêm phospho(V) oxyclorua (2,36 mL, 25,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **31** (938 mg, 2,56 mmol) trong toluen (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm từ từ $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào để điều chỉnh độ pH đến 7. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **32** (618 mg, hiệu suất 71%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 342 (M+1).

Hợp chất 33: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **32** (618 mg, 1,81 mmol), axit phenylboronic (331 mg, 2,71 mmol), natri cacbonat (575 mg, 5,42 mmol) trong 1,4-dioxan (14 mL) và nước (5 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]-diclopaladi(II) (265 mg, 0,36 mmol) vào. Sục hỗn hợp này bằng khí nitơ trong 5 phút nữa, gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc và nước vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **33** (640 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 384 (M+1).

Hợp chất 34: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 27 mL, 116,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **33** (3,01 g, 7,87 mmol) trong etyl format (19 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (20 mL, 120 mmol), EtOH (79 mL), và hydroxylamin hydroclorua (830 mg, 11,9 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 4 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **34** (2,62 g, hiệu suất 82%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 409 (M+1).

T13: Hòa tan hợp chất **34** (2,617 g, 6,41 mmol) trong MeOH (32 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 2,3 mL, 9,96 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm MTBE và NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T13** (2,363 g, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (m, 2H), 8,34 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 3,92 (dd, J = 5,7, 13,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 5,7, 13,7 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,60 (qd, J = 6,5, 12,9 Hz, 1H), 2,28 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (dt, J = 2,7, 12,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H); *m/z* = 409 (M+1).

T14 và T15: Hòa tan hợp chất **T13** (2,363 g, 5,79 mmol) trong DMF khan (14 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (828 mg, 2,90 mmol) trong DMF (14 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (1,4 mL, 17,3 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước, Na_2SO_3 10% trong nước và NaH_2PO_4 10% trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen trên máy cô quay chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T14** (1,515 g, hiệu suất 64%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,80 (m, 2H),

8,37 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,15 (tdd, J = 2,7, 6,0, 13,8 Hz, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 407 (M+1).

Từ cột này, gộp các phân đoạn chứa hợp chất **T15** và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (C18, rửa giải bằng MeCN 0% đến 80% trong nước) thu được hợp chất **T15** (7 mg, hiệu suất 0,3%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,29 (m,, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,61 (tdd, J = 6,2, 12,3, 18,6 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H); *m/z* = 423 (M+1).

T16: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **T14** (100 mg, 0,25 mmol) và hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platini(II) (10 mg, 0,023 mmol) trong EtOH 90% trong nước/nước (2,75 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, axeton 0 đến 50% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T16** (46 mg, hiệu suất 44%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,51 (s, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,49 (br s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 5,69 (br s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,24 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (ddt, J = 7,0, 10,6, 13,4 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 425 (M+1).

Hợp chất 35: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **31** (2,16 g, 5,89 mmol) và HCl 3N trong nước (20 mL, 60 mmol) trong MeOH (10 mL) và THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô mẫu này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước (50 mL) sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **35** (1,80 g, hiệu suất 95%) là chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 324 (M+1).

Hợp chất 36: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 4,8 mL, 25,6 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **35** (1,67 g, 5,16 mmol) và etyl format (21 mL, 260 mmol) trong THF (25 mL). Sau khi khuấy trong 16 giờ, cô dung dịch này sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và $CHCl_3$ (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **36** (2,09 g) là chất rắn dạng bọt

màu vàng-cam, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 352 (M+1).

Hợp chất 37: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **36** (đều từ bước cuối cùng), axit axetic (3 mL, 52,4 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (540 mg, 7,77 mmol) trong EtOH (25 mL) ở 60°C trong 2 giờ sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL) và chiết bằng $CHCl_3$ (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **37** (1,29 g, 72% từ hợp chất **35**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 349 (M+1).

Hợp chất 38: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 3,5 mL, 18,7 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **37** (1,29 g, 3,69 mmol) trong metanol (37 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và $CHCl_3$ (100 mL). Chiết lại pha nước bằng MeOH 20% trong $CHCl_3$ (100 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **38** (1,03 g, hiệu suất 80%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 349 (M+1).

T17: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (420 mg, 1,47 mmol) trong DMF (3 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **38** (1,03 g, 2,95 mmol) trong DMF (10 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (2,4 mL, 29,7 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và MeOH 20% trong $CHCl_3$ (50 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **T17** (1,19 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,33 (br s, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,12 (dt, J = 2,6, 12,7 Hz, 1H), 1,76 (qdd, J = 6,6, 12,9, 19,5 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 347 (M+1).

T18: Thêm từng giọt dung dịch chứa *p*-toluensulfonyl clorua (980 mg, 5,14 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **T17** (1,19 g, ≤ 2,95 mmol), pyridin (0,84 mL, 10,38 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (50 mg) trong CH_2Cl_2 (30 mL). Sau khi khuấy trong 2 ngày, cô mẫu này sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và $CHCl_3$ (50 mL).

Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100% sau đó MeOH 5% trong EtOAc) thu được hợp chất **T18** (341 mg, hiệu suất 23%) và thu hồi hợp chất **T17** (507 mg, hiệu suất 49%) là chất rắn màu vàng nâu. **T18**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,01 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 3,07 (ddd, J = 1,1, 6,8, 18,9 Hz, 1H), 2,84 (ddd, J = 7,6, 11,2, 18,9 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 501 (M+1).

Hợp chất 39: Cho hợp chất **8** (2,5 g, 10,5 mmol) hấp thụ trong THF (100 mL). Thêm benzaldehyt (1,15 g, 10,8 mmol) và natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 7,5 g, 41,7 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **39** (3,4 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu. *m/z* = 327 (M+1).

Hợp chất 40: Cho hợp chất **39** (3,4 g, 10,4 mmol) hấp thụ trong EtOH (50 mL). Thêm thioure (6,3 g, 82,8 mmol) và kali t-butoxit (1,18 g, 10,5 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Thêm nước (50 mL) vào. Trung hòa hỗn hợp này bằng HCl 3N trong nước. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **40** (3,8 g, hiệu suất 94%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 385 (M+1).

Hợp chất 41a: Cho hợp chất **40** (800 mg, 2,08 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (10 mL). Thêm đồng(I) thiophen-2-carboxylat (1,2 g, 6,29 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (120 mg, 0,10 mmol) và axit phenylboronic (380 mg, 3,11 mmol) vào. Sục hỗn hợp này bằng nitơ trong 10 phút, khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng này. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **41a** (250 mg, hiệu suất 28%) ở dạng dầu. *m/z* = 427 (M+1).

Hợp chất 42a: Cho hợp chất **41a** (250 mg, 0,59 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **42a** (220 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 383 (M+1).

Hợp chất 43a: Cho hợp chất **42a** (220 mg, 0,57 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,6 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 420 mg, 2,3 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **43a** (240 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 411 (M+1).

Hợp chất 44a: Hòa tan hợp chất **43a** (240 mg, 0,57 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (82 mg, 1,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **44a** (220 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 408 (M+1).

Hợp chất 45a: Hòa tan hợp chất **44a** (220 mg, 0,54 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 390 mg, 2,2 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **45a** (220 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 408 (M+1).

T19: Hòa tan hợp chất **45a** (220 mg, 0,54 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (95 mg, 0,59 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào, và khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T19** (90 mg, hiệu suất 41%) là chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,77 (ddt, J = 7,0, 10,6, 13,3 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 406 (M+1).

Hợp chất 41b: Cho hợp chất **40** (800 mg, 2,08 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (10 mL). Thêm đồng(I) thiophen-2-carboxylat (1,2 g, 6,29 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi (120 mg, 0,10 mmol) và axit 4-(triflometyl)phenylboronic (590 mg, 3,11 mmol) vào. Sục hỗn hợp này bằng nitơ trong 10 phút, khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn

hợp phản ứng này. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc 0 đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **41b** (290 mg, hiệu suất 28%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 42b: Cho hợp chất **41b** (290 mg, 0,58 mmol) hấp thụ trong THF (4 mL), và thêm HCl 3N trong nước (2 mL, 6,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **42b** (265 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 451 (M+1).

Hợp chất 43b: Cho hợp chất **42b** (265 mg, 0,58 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,6 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 425 mg, 2,4 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **43b** (280 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 479 (M+1).

Hợp chất 44b: Hòa tan hợp chất **43b** (280 mg, 0,58 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (82 mg, 1,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **44b** (270 mg, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 45b: Hòa tan hợp chất **44b** (270 mg, 0,57 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 400 mg, 2,2 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **45b** (270 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 476 (M+1).

T20: Hòa tan hợp chất **45b** (270 mg, 0,57 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (100 mg, 0,63 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào, và khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào, và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0%

đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T20** (105 mg, hiệu suất 39%) là chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,6, 12,7 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 474 (M+1).

Hợp chất 46: Thêm từng giọt dung dịch chứa triflometansulfonic anhydrit trong CH_2Cl_2 (1,0 M, 6 mL, 6,0 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa **T17** (1,39 g, 4,01 mmol) và uinolonmin (2,8 mL, 20,1 mmol) trong CH_2Cl_2 (80 mL). Khuấy mẫu này ở 0°C trong 2,5 giờ, cô sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **46** (905 mg, hiệu suất 47%) là chất rắn màu vàng nâu. *m/z* = 479 (M+1).

T21: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **46** (195 mg, 0,408 mmol), axit 4-(hydroxymetyl)phenylboronic (124 mg, 0,82 mmol) và kali cacbonat (170 mg, 1,23 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL). Thêm 1,1'-[bis(diphenylphosphino)-feroxen]paladi (II) diclorua (30 mg, 0,041 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 48 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **T21** (20 mg, hiệu suất 11%) ở dạng rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,37 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,1 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,78 (ddt, J = 7,1, 10,5, 13,3 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 437 (M+1).

Hợp chất 47a: Cho hợp chất **39** (370 mg, 1,13 mmol) hấp thụ trong EtOH (10 mL). Thêm formamidin axetat (240 mg, 2,30 mmol) và kali t-butoxit (380 mg, 3,39 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Trộn phần cặn với nước (20 mL), và trung hòa bằng HCl 3N trong nước. Gom kết tủa

bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **47a** (305 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn. *m/z* = 353 (M+1).

Hợp chất 48a: Cho hợp chất **47a** (305 mg, 0,87 mmol) hấp thụ trong CH_2Cl_2 (10 mL). Thêm mangan(IV) oxit (88%, 400 mg, 4,05 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc thu được hợp chất **48a** (260 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn. *m/z* = 351 (M+1).

Hợp chất 49a: Cho hợp chất **48a** (400 mg, 1,14 mmol) hấp thụ trong THF (4 mL), và thêm HCl 3 N (2 mL, 6,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **49a** (350 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 307 (M+1).

Hợp chất 50a: Cho hợp chất **49a** (350 mg, 1,14 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,6 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 800 mg, 4,44 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **50a** (380 mg, hiệu suất 99%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 335 (M+1).

Hợp chất 51a: Hòa tan hợp chất **50a** (380 mg, 1,14 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (140 mg, 2,01 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **51a** (340 mg, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 332 (M+1).

Hợp chất 52a: Hòa tan hợp chất **51a** (340 mg, 1,03 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 800 mg, 4,44 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **52a** (340 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 332 (M+1).

T22: Hòa tan hợp chất **52a** (340 mg, 1,03 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (180 mg, 1,13 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào, và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Làm

ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T22** (150 mg, hiệu suất 44%) là chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,49 (m, 5H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,21 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 330 (M+1).

Hợp chất 47b: Cho hợp chất **39** (780 mg, 2,39 mmol) hấp thụ trong EtOH (10 mL). Thêm muối xyclohexancarboximidamit HCl (650 mg, 4,00 mmol) và kali *t*-butoxit (560 mg, 4,99 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Trộn phần cặn với nước (20 mL), trung hòa bằng HCl 3N trong nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **47b** (1,05 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu. *m/z* = 435 (M+1).

Hợp chất 48b: Cho hợp chất **47b** (1,05 g, 2,42 mmol) hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm mangan(IV) oxit (88%, 600 mg, 6,07 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc thu được hợp chất **48b** (900 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn. *m/z* = 433 (M+1).

Hợp chất 49b: Cho hợp chất **48b** (900 mg, 2,08 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **49b** (700 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 389 (M+1).

Hợp chất 50b: Cho hợp chất **49b** (700 mg, 1,8 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 187,5 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 1300 mg, 7,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất dạng bọt **50b** (745 mg, hiệu suất định lượng). *m/z* = 417 (M+1).

Hợp chất 51b: Hòa tan hợp chất **50b** (745 mg, 1,80 mmol) trong EtOH (20 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (245 mg, 3,52 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng

$MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **51b** (650 mg, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 414 (M+1).

Hợp chất 52b: Hòa tan hợp chất **51b** (650 mg, 1,57 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1100 mg, 6,11 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **52b** (350 mg, hiệu suất 54%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 414 (M+1).

T23: Hòa tan hợp chất **52b** (350 mg, 0,84 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (150 mg, 0,94 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào, và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T23** (150 mg, hiệu suất 43%) là chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 2,88 (m, 3H), 2,58 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,19 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H); m/z = 412 (M+1).

Hợp chất 53: Thêm từng giọt dung dịch chứa triflometansulfonic anhydrit trong CH_2Cl_2 (1,0 M, 4 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **31** (1,00 g, 2,72 mmol) và uinolonmin (1,9 mL, 13,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (27 mL). Khuấy mẫu này ở 0°C trong 45 phút, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **53** (322 mg, hiệu suất 24%) là chất rắn màu vàng nâu. *m/z* = 500 (M+1).

Hợp chất 54: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **53** (257 mg, 0,514 mmol), axit 4-(triflometyl)phenylboronic (147 mg, 0,774 mmol) và kali phosphat (330 mg, 1,55 mmol) trong DME (10 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (59 mg, 0,051 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối

(50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **54** (106 mg, hiệu suất 41%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 55: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **54** (106 mg, 0,214 mmol) và HCl 3N trong nước (0,7 mL, 2,1 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô mẫu này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước (25 mL) sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (2 × 25 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **55** (95 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 56: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,20 mL, 1,07 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **55** (95 mg, 0,21 mmol) trong etyl format (2,0 mL, 24,8 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này, và sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (10 mL) và $CHCl_3$ (10 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **56** (112 mg) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 57: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **56** (đều từ bước cuối cùng), và hydroxylamin hydroclorua (37 mg, 0,53 mmol) trong EtOH (2 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và chiết bằng $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **57** (98 mg, hiệu suất 98% từ hợp chất **55**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 58: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 0,20 mL, 1,10 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **57** (98 mg, 0,206 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng

EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **58** (46 mg, hiệu suất 47%) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 477 (M+1).

T24: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (13 mg, 0,045 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **58** (42 mg, 0,088 mmol) trong DMF (3 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,10 mL, 1,24 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T24** (14 mg, hiệu suất 33%) là chất rắn màu vàng nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,35 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 60: Trong lọ có thể bịt kín, xối huyền phù chứa hợp chất **31** (1,31 g, 3,56 mmol) và phospho(V) oxyclorua (3,3 mL, 35,4 mmol) trong toluen (7 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Làm lạnh dung dịch này và đổ từ từ vào huyền phù đang khuấy chứa $NaHCO_3$ (15 g, 178 mmol) trong nước (100 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, và sau đó chiết bằng EtOAc (2 × 100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **59 và 60** (714 mg) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 386 (**59**, M+1) và 342 (**60**, M+1).

Khuấy dung dịch chứa hỗn hợp trên đây chứa hợp chất **59 và 60** (714 mg) và HCl 3N trong nước (5,5 mL, 16,5 mmol) trong MeOH (10 mL) và THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô mẫu này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước đến độ pH ~9-10, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (2 × 50 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **60** (616 mg, hiệu suất 50% từ hợp chất **31**) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 342 (M+1).

Hợp chất 61a: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (243 mg, 0,711 mmol), axit 3-pyridinylboronic (130 mg, 1,06 mmol) và kali phosphat (450

mg, 2,12 mmol) trong 1,4-dioxan (7 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (82 mg, 0,071 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 48 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, cô, và sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong EtOAc) thu được hợp chất **61a** (257 mg, hiệu suất 94%) ở dạng dầu màu vàng sẫm. *m/z* = 385 (M+1).

Hợp chất 62a: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,63 mL, 3,36 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61a** (257 mg, 0,668 mmol) trong etyl format (4,5 mL, 55,9 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này, và sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62a** (276 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 413 (M+1).

Hợp chất 63a: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62a** (276 mg, 0,668 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (230 mg, 3,31 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, và bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **63a** (134 mg, hiệu suất 49%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 410 (M+1).

Hợp chất 64a: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,31 mL, 1,65 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **63a** (134 mg, 0,327 mmol) trong metanol (5 mL) và THF (5 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **64a** (198 mg) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 410 (M+1).

T25: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (47 mg, 0,164 mmol) trong DMF (3 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **64a** (đều từ bước cuối cùng) trong DMF (7 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,26 mL, 3,21 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **T25** (68 mg, hiệu suất 51% từ hợp chất **63a**) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 0,9, 2,3 Hz, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,77 (dd, J = 1,7, 4,9 Hz, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,98 (ddd, J = 1,7, 2,3, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 0,9, 4,9, 7,9 Hz, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,28 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J = 2,8, 6,1, 12,0 Hz, 1H), 1,82 (ddt, J = 7,0, 10,3, 13,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 408 (M+1).

Hợp chất 61b: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (327 mg, 0,956 mmol), axit 3-(triflometyl)phenylboronic (360 mg, 1,90 mmol) và kali phosphat (610 mg, 2,87 mmol) trong DME (6 mL) và DMF (3 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (110 mg, 0,095 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 48 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, cô, và sau đó phân pha vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được hợp chất **61b** (556 mg) ở dạng dầu màu vàng sẫm. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 62b: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,90 mL, 4,80 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61b** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 123 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62b** (567 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng-cam, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 63b: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62b** (đều từ bước cuối cùng) và hydroxylamin hydroclorua (170 mg, 2,45 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này,

làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **63b** (512 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 64b: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 0,90 mL, 4,80 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **63b** (đều từ bước cuối cùng) trong MeOH (25 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **64b** (468 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng-cam, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 477 (M+1).

T26: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (137 mg, 0,479 mmol) trong DMF (3 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **64b** (đều từ bước cuối cùng) trong DMF (6 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,77 mL, 9,52 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T26** (26 mg, hiệu suất 6% từ hợp chất **60**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,28 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,80 (ddt, J = 6,8, 10,8, 13,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 61c: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (200 mg, 0,585 mmol), axit 4-metylphenylboronic (160 mg, 1,17 mmol) và kali phosphat (370 mg, 1,74 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (68 mg, 0,059 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối

(50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **61c** (273 mg) là dầu màu vàng nhạt. *m/z* = 398 (M+1).

Hợp chất 62c: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 0,65 mL, 3,46 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61c** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 123 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62c** (269 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 426 (M+1).

Hợp chất 63c: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62c** (đều từ bước cuối cùng) và hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, và bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **63c** (257 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 423 (M+1).

Hợp chất 64c: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,57 mL, 3,04 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **63c** (đều từ bước cuối cùng) trong MeOH (20 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **64c** (209 mg, hiệu suất 84% từ hợp chất **60**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 423 (M+1).

T27: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (71 mg, 0,248 mmol) trong DMF (3 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **64c** (209 mg, 0,495 mmol) trong DMF (6 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,40 mL, 4,96 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng

EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T27** (84 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,37 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 3,2, 6,3, 14,0 Hz, 1H), 1,77 (ddt, J = 7,3, 10,3, 13,3 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 421 (M+1).

Hợp chất 61d: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (200 mg, 0,585 mmol), axit 4-clophenylboronic (180 mg, 1,15 mmol) và kali phosphat (370 mg, 1,74 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (68 mg, 0,059 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **61d** (224 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 418 (M+1).

Hợp chất 62d: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,50 mL, 2,66 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61d** (224 mg, 0,536 mmol) trong etyl format (10 mL, 123 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62d** (288 mg) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 446 (M+1).

Hợp chất 63d: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62d** (đều từ bước cuối cùng) và hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, và bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **63d** (235 mg, hiệu suất 99% từ hợp chất **61d**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 443 (M+1).

Hợp chất 64d: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,50 mL, 2,66 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa

hợp chất **63d** (235 mg, 0,530 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được hợp chất **64d** (130 mg, hiệu suất 55%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 443 (M+1).

T28: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (42 mg, 0,146 mmol) trong DMF (3 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **64d** (130 mg, 0,293 mmol) trong DMF (6 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,25 mL, 3,09 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan), và sau đó rửa bằng Et_2O thu được hợp chất **T28** (40 mg, hiệu suất 31%) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,35 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,16 (tdd, J = 2,7, 6,0, 14,0 Hz, 1H), 1,79 (ddt, J = 7,1, 10,4, 13,3 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 61e: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (200 mg, 0,585 mmol), axit 4-pyridinylboronic (140 mg, 1,14 mmol) và kali phosphat (370 mg, 1,74 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (68 mg, 0,059 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 5% trong EtOAc) thu được hợp chất **61e** (90 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 385 (M+1).

Hợp chất 62e: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,22 mL, 1,17 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61e** (90 mg, 0,234 mmol) trong etyl format (10 mL, 123 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và

$CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62e** (102 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 413 (M+1).

Hợp chất 63e: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62e** (đều từ bước cuối cùng) và hydroxylamin hydroclorua (41 mg, 0,59 mmol) trong EtOH (25 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, và bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **63e** (72 mg, hiệu suất 75% từ hợp chất **61e**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 410 (M+1).

Hợp chất 64e: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,17 mL, 0,91 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **63e** (72 mg, 0,176 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **64e** (58 mg, hiệu suất 80%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 410 (M+1).

T29: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (20 mg, 0,070 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **64e** (58 mg, 0,142 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,11 mL, 1,36 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **T29** (13 mg, hiệu suất 22%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,82 (m, 4H), 8,35 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,8, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 408 (M+1).

Hợp chất 61f: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (200 mg, 0,585 mmol), axit 4-metoxyphenylboronic (180 mg, 1,18 mmol) và kali phosphat (370

mg, 1,74 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (68 mg, 0,059 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **61f** (249 mg) là dầu màu vàng nhạt. *m/z* = 414 (M+1).

Hợp chất 62f: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,56 mL, 2,98 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61f** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 123 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62f** (253 mg, hiệu suất 98% từ hợp chất **60**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 63f: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62f** (253 mg, 0,573 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, và bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **63f** (268 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 64f: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 0,57 mL, 3,04 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **63f** (đều từ bước cuối cùng) trong MeOH (20 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **64f** (158 mg, hiệu suất 62% từ hợp chất **62f**) là dầu màu vàng nhạt. *m/z* = 439 (M+1).

T30: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (52 mg, 0,182 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp

chất **64f** (158 mg, 0,360 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,30 mL, 3,71 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T30** (54 mg, hiệu suất 34%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,37 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 437 (M+1).

Hợp chất 61g: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **60** (200 mg, 0,585 mmol), axit 3,4-diclophenylboronic (130 mg, 0,68 mmol) và kali phosphat (370 mg, 1,74 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (68 mg, 0,059 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh mẫu sẫm màu, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **61g** (206 mg, hiệu suất 78%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 62g: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,43 mL, 2,29 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **61g** (206 mg, 0,455 mmol) trong etyl format (10 mL, 123 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **62g** (234 mg) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 63g: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **62g** (đều từ bước cuối cùng) và hydroxylamin hydroclorua (85 mg, 1,22 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, và bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô

bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **63g** (200 mg, hiệu suất 92% từ hợp chất **61g**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 64g: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,39 mL, 2,08 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **63g** (200 mg, 0,419 mmol) trong MeOH (10 mL) và THF (10 mL). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **64g** (128 mg, hiệu suất 64%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 477 (M+1).

T31: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (38 mg, 0,133 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **64g** (128 mg, 0,268 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,22 mL, 2,72 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T31** (74 mg, hiệu suất 58%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,35 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,80 (ddt, J = 7,2, 10,4, 13,3 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 65 và 66: Cho hợp chất **12** (1120 mg, 3,75 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (20 mL). Thêm kali cacbonat (770 mg, 5,58 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (270 mg, 0,37 mmol) và axit phenylboronic (456 mg, 3,73 mmol) vào. Sau khi sục bằng khí nitơ trong 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 16 giờ, làm lạnh, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **65** (830 mg, hiệu suất 65%) và hợp chất **66** (220 mg, hiệu suất 17%) là chất rắn dạng bọt. Hợp chất **65**: *m/z* = 341 (M+1). Hợp chất **66**: *m/z* = 341 (M+1).

Hợp chất 67: Cho hợp chất **65** (830 mg, 2,43 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan/DMF (3:1, 10 mL). Thêm kali cacbonat (550 mg, 3,99 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (190 mg, 0,26 mmol) và axit quinolin-4-ylboronic (450 mg, 2,60 mmol) vào. Sau khi sục bằng khí nitơ trong 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 16 giờ, làm lạnh, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc 0 đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **67** (160 mg, hiệu suất 15%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 434 (M+1).

Hợp chất 68: Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 300 mg, 1,67 mmol) vào hỗn hợp đang khuấy chứa hợp chất **67** (160 mg, 0,37 mmol) trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **68** (170 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 462 (M+1).

Hợp chất 69: Hòa tan hợp chất **68** (170 mg, 0,37 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (55 mg, 0,79 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **69** (165 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 459 (M+1).

Hợp chất 70: Hòa tan hợp chất **69** (165 mg, 0,36 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 300 mg, 1,67 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **70** (165 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 459 (M+1).

T32: Hòa tan hợp chất **70** (165 mg, 0,36 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (62 mg, 0,39 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 ml) vào, và khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T32** (45 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz,

1H), 7,63 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,64 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,19 (tdd, J = 2,9, 6,1, 12,2 Hz, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); m/z = 457 (M+1).

Hợp chất 71: Cho hợp chất **65** (450 mg, 1,32 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan/DMF (3:1, 10 mL). Thêm kali cacbonat (550 mg, 3,99 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (100 mg, 0,14 mmol) và axit 2-metoxypyridin-4-boronic (400 mg, 2,62 mmol) vào. Sau khi sục bằng khí nitơ trong 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 16 giờ, làm lạnh, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc 0 đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **71** (510 mg, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 414 (M+1).

Hợp chất 72: Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 900 mg, 5,00 mmol) vào hỗn hợp đang khuấy chứa hợp chất **71** (510 mg, 1,23 mmol) trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **72** (545 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 73: Hòa tan hợp chất **72** (545 mg, 1,23 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (175 mg, 2,52 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **73** (540 mg, hiệu suất 99%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 74: Hòa tan hợp chất **73** (540 mg, 1,23 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 900 mg, 5,00 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **74** (410 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 439 (M+1).

T33: Hòa tan hợp chất **74** (410 mg, 0,93 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (165 mg, 1,03 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 ml) vào, và khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Cô hỗn

hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T33** (150 mg, hiệu suất 37%) là chất rắn dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 0,7, 5,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,4, 5,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (tdd, J = 2,7, 6,2, 13,9 Hz, 1H), 1,77 (ddt, J = 7,0, 10,6, 13,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 437 (M+1).

Hợp chất 75: Cho hợp chất **8** (5,04 g, 21,2 mmol) hấp thụ trong CH_2Cl_2 (200 mL) và thêm magiê bromua dietyleterat (13,08 g, 50,6 mmol) sau đó là và *N,N*-diisopropyletylamin (10,8 mL, 62,0 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, và thêm benzoyl clorua (3,3 mL, 28,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó rửa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL), $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL), và nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, cô, và làm khô trong chân không. Nghiền nhỏ sản phẩm thô bằng các hexan, và gom chất rắn bằng cách lọc và làm khô thu được hợp chất **75** (6,91 g, hiệu suất 95%) là chất rắn màu vàng nâu. *m/z* = 343 (M+1).

Hợp chất 76: Trộn hợp chất **75** (1,907 g, 5,57 mmol) và guanidin cacbonat (1,20 g, 13,32 mmol) trong EtOH (50 mL), và thêm natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 2,2 mL, 11,88 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, sau đó làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (200 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **76** (744 mg, hiệu suất 37%) là bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 366 (M+1).

Hợp chất 77: Cho hợp chất **76** (681 mg, 1,86 mmol) hấp thụ trong MeOH (20 mL) và thêm HCl 1N trong nước (6 mL) vào. Khuấy dung dịch này qua đêm và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (200 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (30 mL), làm khô trên $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **77** là thủy tinh trong suốt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. *m/z* = 322 (M+1).

Hợp chất 78 và 79: Cho hợp chất **77** (đều từ bước cuối cùng) hấp thụ trong etyl format (20 mL) và thêm natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 1 mL, 5,4 mmol)

vào. Khuấy dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (150 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (40 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$ và cô thu được hỗn hợp chứa hợp chất **78** và hợp chất **79** (0,63 g) ở dạng thủy tinh có sáp. *m/z* = 350 (M+1, hợp chất **78**), 378 (M+1, hợp chất **79**).

Hợp chất 80: Trộn hợp chất **78** và hợp chất **79** (0,62 g) với hydroxylamin hydroclorua (0,376 g, 5,41 mmol) trong EtOH (40 mL) và nước (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (200 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Phân tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **80** (0,485 g, hiệu suất 75% từ hợp chất **76**) ở dạng bọt. *m/z* = 347 (M+1).

Hợp chất 81: Trộn hợp chất **80** (0,485 g, 1,40 mmol) trong THF (30 mL) và MeOH (1 mL). Thêm natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 1 mL, 5,4 mmol) vào. Khuấy dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (200 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL). Phân tách lớp hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, cô, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **81** (0,498 g, hiệu suất định lượng).

T34: Cho hợp chất **81** (0,49 g, 1,41 mmol) hấp thụ trong DMF (4 mL) và làm lạnh trong bể nước đá. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,227 g, 0,79 mmol) vào và khuấy dung dịch này 1 giờ ở 0°C. Thêm pyridin (1 mL, 12,4 mmol) vào và gia nhiệt dung dịch này ở 65°C trong 3 giờ và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (200 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL), nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được **T34** không tinh khiết (152 mg), mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T34** (18,8 mg, hiệu suất 4%) ở dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 4,99 (br s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,53 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 345 (M+1).

T35: Khuấy hỗn hợp chứa **T34** (48 mg, 0,14 mmol), pyridin (0,1 mL, 1,24 mmol), và xyclohexancarbonyl clorua (48 mg, 0,33 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này và thêm EtOAc vào. Lọc bỏ vật liệu không tan, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 5% trong

CH_2Cl_2) thu được T35 không tinh khiết, mà cho hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế hai lần phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T35** (14,8 mg, hiệu suất 23%) ở dạng bọt màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,49 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,56 (td, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,19 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13-1,25 (m, 13H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1).

Hợp chất 82: Thêm trong một phần magiê bromua dietyl eterat (6,8 g, 26,3 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **8** (2,50 g, 10,49 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (5,5 mL, 31,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (52 mL). Khuấy huyền phù này trong 30 phút, sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (1,5 mL, 11,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) vào. Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm, và cô. Trộn phần cặn với KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL), và lọc qua đệm Celite® để loại bỏ vật liệu không tan. Phân tách các lớp của dịch lọc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **82** thô (4,15 g, hiệu suất định lượng), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 357 (M+1).

Hợp chất 83: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **82** (2,08 g, giả sử là 5,25 mmol), 4-amidinopyridin hydroclorua (1,00 g, 6,34 mmol) và kali cacbonat (1,74 g, 12,59 mmol) trong EtOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 5 ngày. Cô mẫu này, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **83** không tinh khiết (1,92 g, hiệu suất 83% từ hợp chất **8**) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 84: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **83** (1,92 g, 4,34 mmol) và HCl 3N trong nước (14,5 mL, 43,5 mmol) trong MeOH (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô mẫu này, làm lạnh, và bazơ hóa bằng dung dịch NH_4OH 10% trong nước (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (2 × 25 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **84** (69 mg, hiệu suất 4%) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 398 (M+1).

Hợp chất 85: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,16 mL, 0,85 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **84** (69 mg, 0,17 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Sau 16 giờ, cô dung dịch này, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **85** (73 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 426 (M+1).

Hợp chất 86: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **85** (73 mg, 0,17 mmol), và hydroxylamin hydroclorua (30 mg, 0,43 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), và chiết bằng EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **86** (67 mg, 93%) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 423 (M+1).

Hợp chất 87: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,15 mL, 0,80 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **86** (67 mg, 0,16 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL) làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **87** (62 mg, 92%) là chất rắn dạng bọt màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 423 (M+1).

T36: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (21 mg, 0,073 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **87** (62 mg, 0,15 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,12 mL, 1,49 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T36** (13 mg, 21%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,81 (m, 2H),

8,35 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,20 (s, 2H), 2,99 (dd, J = 5,2, 16,0 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 7,4, 11,1, 18,3 Hz, 1H), 2,58 (qd, 6,8, 13,3 Hz, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,79 (dq, J = 6,6, 13,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 421 (M+1).

Hợp chất 88: Cho hợp chất **8** (10 g, 42,0 mmol) hấp thụ trong EtOH (150 mL). Thêm 2-flobenzaldehyt (4,9 mL, 46,2 mmol) và kali florua trên nhôm oxit (5,5 mmol/g, 11,5 g, 63,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 và lọc. Cô dịch lọc, trộn với các hexan. Tạo kết tủa sản phẩm này, lọc và làm khô trong chân không thu được chất rắn màu trắng nhợt hợp chất **88** (10,8 g, hiệu suất 74%). *m/z* = 345 (M+1).

Hợp chất 89 (MnO_2)**:** Cho hợp chất **88** (4,4 g, 12,8 mmol) hấp thụ trong EtOH (100 mL). Thêm 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (4 g, 19,3 mmol) và K_2CO_3 (5,35 g, 38,7 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và trộn với nước (50 mL), trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (25 mL). Thêm mangan(IV) oxit (88%, 10 g, 101,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **89** (6,1 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 89 (DDQ)**:** Gia nhiệt hợp chất **88** (1,10 g, 3,19 mmol), 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (1,00 g, 4,82 mmol) và K_2CO_3 (1,33 g, 9,62 mmol) trong EtOH (25 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong khí nitơ trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, trung hòa bằng NaH_2PO_4 10% trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được sản phẩm thô là chất rắn dạng bọt màu xanh lá đậm. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (21 mL). Thêm DDQ (796 mg, 3,51 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, và lọc qua đệm Celite®. Chiết dịch lọc bằng CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **89** (1,43 g, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 90: Cho hợp chất **89** (6,1 g, 12,3 mmol) hấp thụ trong THF (50 mL). Thêm HCl 3N trong nước (25 mL, 75 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **90** (5,4 g, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 91: Hòa tan hợp chất **90** (1,828 g, 4,0 mmol) trong etyl format (9,8 mL, 121,9 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 9,4 mL, 41,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm HCl trong nước (6 N, 7,5 mL, 45,0 mmol) vào. Độ pH của hỗn hợp phản ứng là ~2 (giấy quỳ đo độ pH). Thêm lần lượt EtOH (40 mL) và hydroxylamin hydroclorua (425 mg, 6,1 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Thêm EtOAc (50 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) vào. Phân tách phần chiết hữu cơ. Chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **91** (1,660 g, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 92 (T186): Hòa tan hợp chất **91** (1,656 g, 3,5 mmol) trong MeOH (35 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,2 mL, 5,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước (9,4 mL). Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Thêm EtOAc (50 mL) và nước (25 mL) vào. Phân tách phần chiết hữu cơ. Chiết pha nước bằng EtOAc (20 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **92 (T186)** (1,570 g, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 477 (M+1); hỗn hợp chứa các đồng phân; đồng phân chính ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (m,1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 13,8, 5,7 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 13,6, 5,7 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,32 (t, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (td, *J* = 12,4, 2,6 Hz, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

T37 (Phương pháp A)**:** Hòa tan hợp chất **92** (1,364 g, 2,8 mmol) trong DMF khan (7 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (409 mg, 1,4 mmol) trong DMF (7 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (0,70 mL, 8,7 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 (50 mL) vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước (4 × 40 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (30 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **T37** (1,190 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 1,4, 8,5 Hz, 1H), 8,22 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (ddd, J = 10,3, 15,5, 18,3 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

T37 và T38 (Phương pháp B)**:** Hòa tan hợp chất **92** (5,2 g, 10,91 mmol) trong DMF khan (10 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (1,92 g, 12,03 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (5 mL, 61,96 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 4 giờ, và sau đó cô. Trộn phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước (30 mL) và EtOAc (10 mL) và khuấy trong 1 giờ. Gom chất rắn đã kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước. Hòa tan chất rắn này trong CH_2Cl_2, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Trộn sản phẩm thô với EtOAc (60 mL), và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này; gom chất rắn đã kết tủa bằng cách lọc; và làm khô trong chân không thu được hợp chất **T37** (3,1 g, hiệu suất 60%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 475 (M+1). Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký nhanh trong 3 lần (silica gel, EtOAc 0 đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T38** (35 mg, hiệu suất 0,7%) ở dạng bọt. **T38**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,19 (ddd, J = 3,1, 5,0, 13,8 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); *m/z* = 473 (M+1).

Hợp chất 93: Cho hợp chất **9** (860 mg, 2,90 mmol) hấp thụ trong EtOH (10 mL). Thêm quinolin-4-carboximidamit hydroclorua (1 g, 4,81 mmol) và kali cacbonat (800 mg, 5,80) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, và cô. Trộn phần cặn với nước (20 mL) và EtOAc (100 mL), gia nhiệt ở 65°C trong 30 phút, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **93** (360 mg, hiệu suất 30%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 418 (M+1).

Hợp chất 94 và 95: Cho hợp chất **93** (345 mg, 0,83 mmol) hấp thụ trong toluen (2 mL). Thêm phospho(V) oxyclorua (1,3 g, 8,48 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® Initiator™ ở 100°C trong 30 phút, làm lạnh, và đổ vào nước đá. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **94 và** hợp chất **95** (300 mg) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 436 (hợp chất **94**, M+1) và 392 (hợp chất **95**, M+1).

Hợp chất 96a và 97a: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94 và** hợp chất **95** (300 mg) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (55 mg, 0,075 mmol) và axit 3-flophenylboronic (190 mg, 1,36 mmol) vào. Sau khi sục bằng khí nitơ trong 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 16 giờ, làm lạnh, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **96a và 97a** (300 mg) ở dạng bọt. *m/z* = 496 (hợp chất **96a**, M+1) và 452 (hợp chất **97a**, M+1).

Hợp chất 97a: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **96a và 97a** (300 mg) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **97a** (270 mg, hiệu suất 72% từ hợp chất **93**) ở dạng bọt. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 98a: Cho hợp chất **97a** (270 mg, 0,60 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 250 mg, 1,39

mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **98a** (290 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 99a: Hòa tan hợp chất **98a** (290 mg, 0,60 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **99a** (290 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 100a: Hòa tan hợp chất **99a** (290 mg, 0,60 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 250 mg, 1,39 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **100a** (290 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

T39: Hòa tan hợp chất **100a** (290 mg, 0,60 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (110 mg, 0,69 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở 50°C trong 16 giờ, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T39** (80 mg, hiệu suất 28%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 5,7, 8,0 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 1,3, 7,7 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 1,5, 2,6, 9,4 Hz, 1H), 7,22 (ddt, J = 1,0, 2,6, 8,3 Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,21 (tdd, J = 2,9, 6,0, 14,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 96b và 97b: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94 và** hợp chất **95** (300 mg) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (55 mg, 0,075 mmol) và axit 4-flophenylboronic (190 mg, 1,36 mmol) vào. Sau khi sục bằng khí nitơ trong 10 phút, gia

nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 16 giờ, làm lạnh, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc 0 đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **96b và 97b** (340 mg) ở dạng bọt. *m/z* = 496 (hợp chất **96b**, M+1) và 452 (hợp chất **97b**, M+1).

Hợp chất 97b: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **96b và 97b** (340 mg) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **97b** (310 mg, hiệu suất 83% từ hợp chất **93**) ở dạng bọt. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 98b: Cho hợp chất **97b** (310 mg, 0,69 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 400 mg, 2,22 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **98b** (330 mg, hiệu suất định lượng). *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 99b: Hòa tan hợp chất **98b** (330 mg, 0,69 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **99b** (330 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 100b: Hòa tan hợp chất **99b** (330 mg, 0,69 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 400 mg, 2,22 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **100b** (330 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

T40: Hòa tan hợp chất **100b** (330 mg, 0,69 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (110 mg, 0,69 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào, và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào, và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở 50°C trong 16 giờ, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các

hexan) thu được hợp chất **T40** (55 mg, hiệu suất 17%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,21 (tdd, J = 3,2, 6,3, 14,1 Hz, 1H), 1,84 (ddt, J = 7,3, 10,4, 13,4 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 101 và 102: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94 và** hợp chất **95** (300 mg) hấp thụ trong THF (4 mL). Thêm dung dịch chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 115 mg, 2,88 mmol), và 2-propanol (1 g, 16,6 mmol) trong THF (5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hỗn hợp chứa hợp chất **101 và 102** (300 mg). *m/z* = 460 (hợp chất **101**, M+1) và 416 (hợp chất **102**, M+1).

Hợp chất 102: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **101 và 102** (300 mg) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **102** (270 mg, hiệu suất 78% từ hợp chất **93**) ở dạng bọt. *m/z* = 416 (M+1).

Hợp chất 103: Cho hợp chất **102** (270 mg, 0,65 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 250 mg, 1,39 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **103** (290 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 444 (M+1).

Hợp chất 104: Hòa tan hợp chất **103** (290 mg, 0,65 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **104** (290 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 441 (M+1).

Hợp chất 105: Hòa tan hợp chất **104** (290 mg, 0,65 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 250 mg, 1,39 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **105** (260 mg, hiệu suất 91%) ở dạng bọt. *m/z* = 441 (M+1).

T41: Hòa tan hợp chất **105** (260 mg, 0,59 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (110 mg, 0,69 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 ml) vào, và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở 50°C trong 16 giờ, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T41** (25 mg, hiệu suất 10%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,53 (septet, J = 6,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 6,7, 18,8 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 106 và 107: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94 và** hợp chất **95** (410 mg, ~0,94 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (400 mg, 2,99 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (70 mg, 0,095 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (320 mg, 1,90 mmol) vào. Sau khi sục bằng khí nitơ trong 10 phút, gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 16 giờ, làm lạnh, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **106 và 107** (410 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 442 (hợp chất **106**, M+1) và 398 (hợp chất **107**, M+1).

Hợp chất 108 và 109: Hydro hóa hỗn hợp chứa hợp chất **106 và 107** (410 mg, ~0,93 mmol) và paladi 10% trên cacbon (35 mg) trong THF (15 mL) ở áp suất khí quyển trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm Celite®. Cô dịch lọc thu được hỗn hợp chứa hợp chất **108 và 109** (410 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 444 (hợp chất **108**, M+1) và 400 (hợp chất **109**, M+1).

Hợp chất 109: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **108 và 109** (410 mg, ~0,93 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn

hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **109** (270 mg, hiệu suất 72%) ở dạng bọt. *m/z* = 400 (M+1).

Hợp chất 110: Cho hợp chất **109** (270 mg, 0,67 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 400 mg, 2,22 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được hợp chất **110** (290 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 428 (M+1).

Hợp chất 111: Hòa tan hợp chất **110** (290 mg, 0,67 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **111** (275 mg, hiệu suất 95%) ở dạng bọt. *m/z* = 425 (M+1).

Hợp chất 112: Hòa tan hợp chất **111** (275 mg, 0,65 mmol) trong THF (5 mL), và thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 400 mg, 2,22 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, và cô thu được hợp chất **112** (250 mg, hiệu suất 91%) ở dạng bọt. *m/z* = 425 (M+1).

T42: Hòa tan hợp chất **112** (250 mg, 0,59 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (105 mg, 0,66 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 ml) vào, và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở 50°C trong 16 giờ, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T42** (45 mg, hiệu suất 18%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,2, 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,2 Hz, 1H), 3,32 (septet, J = 6,7 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 6,7, 18,2 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 7,4, 11,1, 18,2 Hz, 1H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,89 (m, 1H),

1,54 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H); *m/z* = 423 (M+1).

Hợp chất 113: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **65** (175 mg, 0,513 mmol), axit 2-metylpyridin-4-boronic (105 mg, 0,767 mmol) và kali cacbonat (210 mg, 1,52 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL) và DMF (2 mL). Thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (38 mg, 0,052 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp sẫm màu, pha loãng bằng EtOAc (50 mL), khuấy trong 30 phút, và lọc qua đệm Celite®. Rửa dịch lọc bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **113** (154 mg, hiệu suất 75%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 398 (M+1).

Hợp chất 114: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,36 mL, 1,92 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **113** (154 mg, 0,387 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **114** (162 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 426 (M+1).

Hợp chất 115: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **114** (162 mg, 0,381 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (67 mg, 0,964 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và chiết bằng EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **115** (156 mg, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 423 (M+1).

Hợp chất 116: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,35 mL, 1,86 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **115** (156 mg, 0,369 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm

khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **116** (104 mg, hiệu suất 67%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z*= 423 (M+1).

T43: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (35 mg, 0,122 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **116** (104 mg, 0,245 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,20 mL, 2,48 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T43** (28 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,63 (qd, J = 6,8, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 421 (M+1).

Hợp chất 117: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **65** (403 mg, 1,18 mmol), pinacol este của axit *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-boronic (550 mg, 1,78 mmol) và kali phosphat (750 mg, 3,53 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (140 mg, 0,12 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, pha loãng bằng EtOAc (50 mL), khuấy trong 30 phút, và lọc qua đệm Celite®. Rửa dịch lọc bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **117** (724 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 488 (M+1).

Hợp chất 118: Hydro hóa hỗn hợp chứa hợp chất **117** (đều từ bước cuối cùng) và paladi 10% trên cacbon (70 mg) trong EtOAc (25 mL) (áp suất bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm lượng bổ sung paladi 10% trên cacbon (100 mg) vào, và hydro hóa hỗn hợp này (áp suất bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm lần nữa. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **118** (334 mg, hiệu suất 58% từ hợp chất **65**) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 490 (M+1).

Hợp chất 119: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,64 mL, 3,41 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **118** (334 mg, 0,68 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **119** (356 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 518 (M+1).

Hợp chất 120: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **119** (356 mg, 0,68 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (71 mg, 1,02 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và chiết bằng EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **120** (305 mg, hiệu suất 87%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 515 (M+1).

Hợp chất 121: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,56 mL, 2,98 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **120** (305 mg, 0,59 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **121** (273 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 515 (M+1).

T44: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (76 mg, 0,26 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **121** (273 mg, 0,53 mmol) trong DMF (8 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,43 mL, 5,32 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T44** (164 mg, hiệu suất 60%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 7,48 (m,

5H), 4,24 (br s, 2H), 3,07 (tt, J = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,19 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 457 (M-C_4H_7).

T45: Xử lý dung dịch chứa **T44** (140 mg, 0,27 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ bằng hydro clorua (dung dịch 4N trong 1,4-dioxan, 0,70 mL, 2,8 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ và cô đến chất rắn dính, mà được nghiền nhỏ cùng với Et_2O, lọc và làm khô trong chân không thu được hợp chất **T45** (101 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (br s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 3,59 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (br t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H); *m/z* = 413 (M+1).

T46: Khuấy hỗn hợp chứa **T45** (48 mg, 0,11 mmol) và natri axetat (88 mg, 1,07 mmol) trong axetic anhydrit (1 mL, 10,58 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 48 giờ. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **T46** (34 mg, hiệu suất 69%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. **T46** là hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 chứa các đồng phân amit. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8,90 (s), 8,88 (s), 1:1, 1H], 7,48 (m, 5H), 4,75 (br d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,97 (br t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), [2,17 (s), 2,15 (s), 1:1, 3H], 1,94 (m, 7H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1).

Hợp chất 122: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **65** (287 mg, 0,842 mmol), *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat (260 mg, 0,841 mmol) và kali phosphat (750 mg, 3,53 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (62 mg, 0,085 mmol) vào, và khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, pha loãng bằng EtOAc (50 mL), khuấy trong 30 phút, và sau đó lọc qua đệm Celite®. Rửa dịch lọc bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **122** (220 mg, hiệu suất 54%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 488 (M+1).

Hợp chất 123: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,42 mL, 2,24 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa

hợp chất **122** (220 mg, 0,451 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ, cô dung dịch này. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **123** (250 mg) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 516 (M+1).

Hợp chất 124: Gia nhiệt hỗn hợp trong khí nitơ chứa hợp chất **123** (đều từ bước cuối cùng) và hydroxylamin hydroclorua (47 mg, 0,676 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch này, làm lạnh, bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và chiết bằng EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **124** (181 mg, 78% từ hợp chất **122**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 513 (M+1).

Hợp chất 125: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,33 mL, 1,76 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **124** (181 mg, 0,353 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **125** (139 mg, hiệu suất 77%) là chất rắn dạng bọt màu vàng, được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 513 (M+1).

T47: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (51 mg, 0,178 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **125** (139 mg, 0,271 mmol) trong DMF (8 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,29 mL, 3,59 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **T47** (55 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 7,49 (m, 6H), 4,54 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,58 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (dt, J = 2,6, 12,8 Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 511 (M+1).

T48: Xử lý dung dịch chứa **T47** (42 mg, 0,082 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ bằng hydro clorua (dung dịch 4N trong 1,4-dioxan, 0,40 mL, 1,60 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ và cô đến chất rắn dính, mà được nghiền nhỏ cùng với Et_2O, lọc và làm khô trong chân không thu được hợp chất **T48** (37 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10,21 (br s, 1H), 10,13 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 5H), 4,36 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,59 (qd, J = 6,6, 13,3 Hz, 1H), 2,21 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 411 (M+1).

T49: Khuấy hỗn hợp chứa **T48** (32 mg, 0,071 mmol) và natri axetat (60 mg, 0,73 mmol) trong axetic anhydrit (1 mL, 10,58 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 48 giờ. Cô hỗn hợp này, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **T49** (11 mg, hiệu suất 34%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. **T49** là hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 chứa các đồng phân amit. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [8,91 (s), 8,88 (s), 1:1, 1H], 7,50 (m, 6H), [4,78 (dd, J = 2,6, 18,6 Hz), 4,62 (dd, J = 2,6, 18,6 Hz), 1:1, 1H], 4,54 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), [2,22 (s), 2,19 (s), 1:1, 3H], 2,14 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), [1,31 (d, J = 6,7 Hz), 1,30 (d, J = 6,7 Hz), 1:1, 3H]; *m/z* = 453 (M+1).

Hợp chất 126: Trong bình áp suất, xối hỗn hợp chứa hợp chất **8** (5,00 g, 20,98 mmol), 4-flobenzaldehyt (6,7 mL, 62,4 mmol) và kali florua trên nhôm oxit (5,5 mmol/g, 7,6 g, 41,8 mmol) trong 2-propanol (42 mL) bằng nitơ, và bịt kín. Sau khi gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®. Cô dịch lọc. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **126** (6,28 g, hiệu suất 87%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 345 (M+1).

Hợp chất 127: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **126** (7,34 g, 21,31 mmol), 2-metyl-4-pyridincarboximidamit hydroclorua (Bolli, *và đồng tác giả*, 2003) (5,50 g, 32,04 mmol) và kali cacbonat (7,4 g, 53,5 mmol) trong EtOH (43 mL) trong khí nitơ trong 48 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm Celite® và rửa chất rắn này bằng EtOH (100 mL). Cô dịch lọc và nước rửa được gộp lại. Phân

pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và $CHCl_3$ (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được dihydropyrimidin thô (12,38 g) là chất rắn màu vàng sáng. *m/z* = 462 (M+1).

Khuấy hỗn hợp chứa dihydropyrimidin thô (12,38 g) và mangan(IV) oxit (88%, 9,26 g, 93,73 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **127** (8,72 g, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt dính màu vàng nhạt. *m/z* = 460 (M+1).

Hợp chất 128: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **127** (8,72 g, 18,98 mmol) trong MeOH (63 mL) bằng dung dịch HCl 3N trong nước (63 mL, 189 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm, cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa bằng amoni hydroxit đặc đến độ pH ~ 9-10, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **128** (8,57 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 416 (M+1).

Hợp chất 129: Thêm từng giọt natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 17,6 mL, 94,8 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C (trong ống được làm khô) chứa hợp chất **128** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (80 mL). Sau khi bổ sung, bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô huyền phù màu nâu-cam thu được, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (150 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **129** (8,26 g, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu hồng-cam. *m/z* = 444 (M+1).

Hợp chất 130: Thêm hydroxylamin hydroclorua (1,94 g, 27,92 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **129** (8,26 g, 18,64 mmol) và axit axetic (10,7 mL, 186,9 mmol) trong EtOH (93 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phân pha phần cặn này vào giữa NH_4OH 10% trong nước (100 mL) và $CHCl_3$ (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **130** (9,23 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu nâu. *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 131 (T187): Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **130** (đều từ bước cuối cùng) và kali cacbonat (5,5 g, 39,8 mmol) trong MeOH (79 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa Et_2O (50 mL) và nước (50 mL). Làm lạnh phần chiết bazơ chứa nước, axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (150 mL), và sau đó chiết bằng EtOAc (2 × 100 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **131 (T187)** (5,63 g, hiệu suất 68%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 441 (M+1); hỗn hợp chứa các đồng phân; đồng phân chính ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 5,3, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 3,92 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 13,6, 5,7 Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,60 (dq, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 2,26 (t, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (td, *J* = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

T50: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (1,98 g, 6,92 mmol) trong DMF đã khử khí (10 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **131** (5,56 g, 12,62 mmol) trong DMF đã khử khí (50 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (10,2 mL, 126,4 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (200 mL) và $CHCl_3$ (200 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (200 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% đến 100% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần. Tạo huyền phù mẫu này trong EtOH đã khử khí (100 mL), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó cô đến khô. Lặp lại quá trình này hai lần. Trong lần thứ ba, cô hỗn hợp này còn 25 mL, làm lạnh và lọc. Rửa chất rắn này bằng EtOH lạnh đã khử khí, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **T50** (3,25 g, hiệu suất 59%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,16 (tdd, J = 2,6, 5,8, 13,6 Hz, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 132: Trong lọ có thể bịt kín, xối hỗn hợp chứa hợp chất **9** (2,61 g, 8,81mmol), 2-metyl-4-pyridincarboximidamit hydroclorua (1,80 g, 10,49 mmol) và kali

cacbonat (2,9 g, 21,0 mmol) trong EtOH (9 mL) bằng nitơ, bịt kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Cô hỗn hợp này. Pha loãng phần cặn với EtOAc (150 mL) và nước (50 mL) và gia nhiệt ở 65°C đến khi tất cả chất rắn tan trong dung dịch (15 phút). Phân tách các lớp. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 5% trong EtOAc) thu được hợp chất **132** (2,00 g, hiệu suất 60%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 382 (M+1).

Hợp chất 133: Trong bình vi sóng, xối hỗn hợp chứa hợp chất **132** (1,00 g, 2,62 mmol) và phospho(V) oxyclorua (2,4 mL, 25,4 mmol) trong toluen (10 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó đổ cẩn thận vào dung dịch đang khuấy chứa $NaHCO_3$ (11 g, 131 mmol) trong nước (100 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 100 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hỗn hợp chứa keton và ketal (1,14 g). Trộn mẫu này với HCl 3N trong nước (8,7 mL, 26,1 mmol) trong MeOH (20 mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được hợp chất **133** (0,81 g, hiệu suất 87%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 356 (M+1).

Hợp chất 134: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **133** (0,37 g, 1,04 mmol), axit 2-flophenylboronic (0,22 g, 1,56 mmol), kali phosphat (0,66 g, 3,11 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,12 g, 0,10 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này, và sau đó phân pha vào giữa dung dịch NaOH 1N trong nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **134** (0,47 g, hiệu suất định lượng) là dầu màu vàng nhạt. *m/z* = 416 (M+1).

Hợp chất 135: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,97 mL, 5,17 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **134** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong

2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **135** (0,41 g, hiệu suất 89%) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 444 (M+1).

Hợp chất 136: Thêm axit axetic (0,53 mL, 9,26 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,10 g, 1,44 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **135** (0,41 g, 0,92 mmol) trong EtOH (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **136** (0,38 g, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 137: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,72 mL, 3,84 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **136** (0,34 g, 0,77 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **137** (0,24 g, hiệu suất 71%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 441 (M+1).

T51: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,077 g, 0,27 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **137** (0,24 g, 0,54 mmol) trong DMF đã khử khí (8 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,44 mL, 5,44 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T51** (0,13 g, hiệu suất 55%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,2, 4,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (tt, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,22 (br t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,26 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 138: Trong bình áp suất, xối hỗn hợp chứa hợp chất **8** (2,50 g, 10,49 mmol), 2,4-diflobenzaldehyt (1,72 mL, 15,72 mmol) và kali florua (40% khối lượng

trong nhôm ôxit, 3,0 g, 20,65 mmol) trong 2-propanol (21 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này, gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và cô dịch lọc. Phân pha phần cặn này vào giữa dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nghiền nhỏ sản phẩm thô bằng các hexan (50 mL), lọc và làm khô trong chân không thu được hợp chất **138** (1,93 g, hiệu suất 51%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 363 (M+1, 100%).

Hợp chất 139: Bước 1. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **138** (2,22 g, 6,12 mmol), 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (1,91 g, 9,20 mmol) và kali cacbonat (2,5 g, 18,4 mmol) trong EtOH (61 mL) trong khí nitơ trong 48 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm Celite® và rửa chất rắn này bằng EtOH (100 mL). Cô dịch lọc và nước rửa được gộp lại, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa phần chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin thô (3,0 g) là chất rắn dạng bọt màu vàng sáng. *m/z* = 516 (M+1).

Khuấy hỗn hợp chứa dihydropyrimidin thô (3,0 g) và mangan(IV) oxit (88%, 3,0 g, 30,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **139** (2,39 g, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* 514 (M+1).

Hợp chất 140: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **139** (2,39 g, 4,65 mmol) trong MeOH (47 mL) bằng HCl 3N trong nước (16 mL, 48 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng amoni hydroxit đặc đến độ pH ~ 9-10, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **140** (2,38 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 470 (M+1).

Hợp chất 141: Thêm từng giọt natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 2,6 mL, 13,9 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C (trong ống được làm khô) chứa hợp chất **140** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (20 mL). Sau khi bổ sung, bỏ bể nước đá. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa

dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **141** (2,69 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu màu vàng sẫm. *m/z* = 498 (M+1).

Hợp chất 142: Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,49 g, 7,05 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **141** (đều từ bước cuối cùng) và axit axetic (2,7 mL, 47,2 mmol) trong EtOH (46 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **142** (2,21 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu cam-vàng sẫm. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 143: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **142** (2,21 g, 4,47 mmol) và kali cacbonat (3,1 g, 22,4 mmol) trong MeOH (45 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **143** (1,54 g, hiệu suất 69%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 495 (M+1).

T52: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,49 g, 1,71 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **143** (1,54 g, 3,11 mmol) trong DMF đã khử khí (10 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (2,5 mL, 31,0 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt mẫu này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần. Hòa tan phần cặn này trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm EtOH đã khử khí (20 mL) vào. Cô hỗn hợp này để loại bỏ phần lớn CH_2Cl_2, và làm lạnh. Gom kết tủa bằng cách lọc, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **T52** (0,73 g, hiệu suất 48%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 6,3, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,00 (ddd, J = 2,5, 8,7, 10,2 Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,64

(qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

Hợp chất 144: Gia nhiệt hợp chất **88** (1,08 g, 3,14 mmol), 2-clopyridin-4-carboximidamit hydroclorua (900 mg, 4,69 mmol) và K_2CO_3 (1,30 g, 9,42 mmol) trong EtOH (15 mL) trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 120°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm MTBE vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được sản phẩm (914 mg, hiệu suất 61%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. Hòa tan sản phẩm (903 mg, 1,88 mmol) trong CH_2Cl_2 (18 mL). Thêm DDQ (510 mg, 2,25 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm MTBE và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Chiết sản phẩm này bằng MTBE. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **144** (832 g, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 145: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **144** (300 mg, 0,63 mmol), axit xyclopropylboronic (90 mg, 1,05 mmol), kali phosphat (660 mg, 3,11 mmol), trixyclohexylphosphin (54 mg, 0,19 mmol), paladi axetat (24 mg, 0,11 mmol), toluen (4 mL) và nước (0,2 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 130°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **145** (254 mg, hiệu suất 84%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 486 (M+1).

Hợp chất 146: Cho hợp chất **145** (306 mg, 0,63 mmol) hấp thụ trong THF (2,1 mL) và MeOH (2,1 mL). Thêm HCl 3N trong nước (2,1 mL, 6,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa đến độ pH ~8, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **146** (296 mg) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 147: Hòa tan hợp chất **146** (đều từ quy trình nêu trên) trong etyl format (1,6 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 2,3 mL, 9,96 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,7 mL, 10,2 mmol), EtOH (6,6 mL) và hydroxylamin hydroclorua (71 mg, 1,02 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Xử lý pha nước bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **147** (242 mg, hiệu suất 82% từ hợp chất **145**) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

Hợp chất 148: Hòa tan hợp chất **147** (240 mg, 0,52 mmol) trong MeOH (2,6 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,18 mL, 0,78 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **148** (224 mg, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

T53: Hòa tan hợp chất **148** (224 mg, 0,48 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (72 mg, 0,25 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1,5 giờ. Thêm pyridin (120 µL, 1,49 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2,5 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước, $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và Na_2SO_3 10% trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 25% trong các hexan) thu được hợp chất **T53** (167 mg, hiệu suất 75%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,9, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,34 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (br t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,24 (m,

2H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,04 (m, 2H); *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 149: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (3,50 g, 10,16 mmol), thioure (850 mg, 11,18 mmol) và kali *t*-butoxit (1,15 g, 10,27 mmol) trong EtOH (14 mL) trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 120°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm MTBE vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **149** (3,25 g, hiệu suất 79%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 403 (M+1).

Hợp chất 150: Thêm DDQ (4,70 g, 20,70 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **149** (5,40 g, 13,42 mmol) trong CH_2Cl_2 (135 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng MTBE, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **150** (3,90 g, hiệu suất 72%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 799 (M+1).

Hợp chất 151: Thêm iodometan (3,04 mL, 48,85 mmol) và natri bohydrua (1,50 g, 39,65 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **150** (3,90 g, 4,88 mmol) trong THF (12 mL) và EtOH (48 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thêm lượng bổ sung natri bohydrua (0,50 g, 13,21 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút nữa, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc và Na_2SO_3 10% trong nước. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **151** (3,50 g, hiệu suất 86%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 415 (M+1).

Hợp chất 152a: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (414 mg, 1,00 mmol), đồng(I) thiophen-2-carboxylat (570 mg, 3,00 mmol), axit 2-(triflometyl) pyridin-4-boronic (381 mg, 2,00 mmol) và THF (10 mL) trong bình chịu áp bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (58 mg, 0,05 mmol) vào, và tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín bình này, và gia nhiệt ở 100°C trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng NaOH 1N trong nước và nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica

gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **152a** (273 mg, hiệu suất 53%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 514 (M+1).

Hợp chất 153a: Cho hợp chất **152a** (271 mg, 0,53 mmol) hấp thụ trong THF (1,75 mL) và MeOH (1,75 mL). Thêm HCl 3N trong nước (1,75 mL, 52,5 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **153a** (248 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 470 (M+1).

Hợp chất 154a: Hòa tan hợp chất **153a** (246 mg, 0,52 mmol) trong etyl format (1,3 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,8 mL, 7,79 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,3 mL, 7,8 mmol), EtOH (5,2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (55 mg, 0,79 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **154a** (140 mg, hiệu suất 54%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 155a: Hòa tan hợp chất **154a** (137 mg, 0,28 mmol) trong MeOH (1,4 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 96 µL, 0,42 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **155a** (117 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 495 (M+1).

T54: Hòa tan hợp chất **155a** (117 mg, 0,24 mmol) trong DMF khan (0,8 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (34 mg, 0,12 mmol) trong DMF (0,4 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (58 µL, 0,72 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2,5 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải

bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T54** (107 mg, hiệu suất 91%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 0,8, 1,2 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,5, 5,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,63 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,81 (dq, J = 7,1, 13,1 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

Hợp chất 152b: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (414,5 mg, 1,00 mmol), đồng(I) thiophen-2-carboxylat (570 mg, 2,99 mmol), axit 3-picolin-4-boronic (274 mg, 2,00 mmol) và THF (10 mL) trong bình chịu áp bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (58 mg, 0,05 mmol) vào, và tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín bình này, và gia nhiệt ở 100°C trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng NaOH 1N trong nước và nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **152b** (50 mg, hiệu suất 11%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 460 (M+1). Hợp chất vật liệu ban đầu **151** (340 mg, hiệu suất 82%) cũng thu được sau sắc ký nhanh.

Hợp chất 153b: Thêm HCl 3N trong nước (0,8 mL, 2,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **152b** (115 mg, 0,25 mmol) trong MeOH (0,8 mL) và THF (0,8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **153b** (100 mg, hiệu suất 96%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 416 (M+1).

Hợp chất 154b: Hòa tan hợp chất **153b** (100 mg, 0,24 mmol) trong etyl format (0,6 mL, 7,46 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,823 mL, 3,56 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm HCl 6N trong nước (0,6 mL, 3,6 mmol) vào để điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH ~2. Thêm lần lượt EtOH (4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (27 mg, 0,39 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **154b** (54 mg, hiệu suất 51%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 155b (T55): Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,07 mL, 0,30 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **154b** (54 mg, 0,12 mmol) trong MeOH (0,6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và sau đó trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và nước. Phân tách pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **155b** (24 mg, hiệu suất 44%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,30 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 5,7, 13,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 5,7, 13,7 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,26 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,91 (dt, J = 2,7, 12,5 Hz, 1H), 1,70 (dq, J = 7,6, 13,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H); *m/z* = 441 (M+1).

T56: Hòa tan hợp chất **155b** (23 mg, 0,052 mmol) trong DMF khan (0,6 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (7,5 mg, 0,026 mmol) trong DMF (0,3 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (0,012 mL, 0,15 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 (10 mL) vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước (4 × 10 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T56** (14 mg, hiệu suất 61%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (dt, J = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 152c: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (275 mg, 0,664 mmol), hydrat của axit 3-flopyridin-4-boronic (214,4 mg, 1,349 mmol), đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (382,2 mg, 2,004 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (39,3 mg, 0,034 mmol) và THF (5 mL) bằng khí N_2 trong 3 phút. Bịt kín ống này và gia nhiệt đến 100°C trong 17

giờ. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc (10 mL), lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc (75 mL) và CH_2Cl_2 (25 mL). Cô dung môi rửa giải được gộp lại. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 85% trong các hexan) thu được hợp chất **152c** (237 mg, độ tinh khiết 70%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 464 (M+1).

Hợp chất 153c: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **152c** không tinh khiết (237 mg), HCl 3N trong nước (4,8 mL, 14,4 mmol), MeOH (4,8 mL) và THF (2,4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL), và chiết bằng EtOAc (200 mL, sau đó là 25 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **153c** (175 mg, hiệu suất 63% từ **151**) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 420 (M+1).

Hợp chất 154c: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1 mL, 4,37 mmol) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **153c** (175 mg, 0,417 mmol) trong etyl format (4 mL, 49,73 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 15 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C; axit hóa bằng HCl 6N trong nước (0,73 mL, 4,38 mmol); thêm hydroxylamin hydroclorua (47,3 mg, 0,681 mmol) và EtOH (10 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 20 giờ. Cô hỗn hợp này còn 4 mL; pha loãng bằng EtOAc (100 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **154c** (168,5 mg, hiệu suất 91%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 445 (M+1).

Hợp chất 155c: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% trong MeOH, 0,13 mL, 0,57 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **154c** (168 mg, 0,378 mmol) trong MeOH (1,9 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 giờ, pha loãng bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL), và chiết bằng MTBE (75 mL) và EtOAc (25 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **155c** (150 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 445 (M+1).

T57: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (46,9 mg, 0,164 mmol) trong DMF (1,4 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **155c** (144,5 mg, 0,325 mmol) trong DMF (3,6 mL). Sau 1,5 giờ, thêm pyridin (0,08 mL, 0,99 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), Na_2SO_3 10% trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, cô và tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T57** (98,2 mg, hiệu suất 68%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 5,0, 6,6 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,62 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 443 (M+1).

Hợp chất 152d: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (419,4 mg, 1,012 mmol), axit (3-metyl-5-pyridyl)boronic (281 mg, 2,052 mmol), đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (583 mg, 3,057 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (87,9 mg, 0,0761 mmol) và THF (10 mL) bằng khí nitơ trong 3 phút. Bịt kín ống này và gia nhiệt đến 100°C trong 17 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp thu được qua nút Celite®, rửa giải bằng EtOAc (40 mL), CH_2Cl_2 (40 mL) và axeton (40 mL); và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **152d** (131,3 mg, hiệu suất 28%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 460 (M+1).

Hợp chất 153d: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **152d** (197,5 mg, 0,430), HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol), MeOH (5 mL) và THF (2,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), và chiết bằng EtOAc (200 ml, sau đó 25 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **153d** (165 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 416 (M+1).

Hợp chất 154d: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,91 mL, 3,98 mmol) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **153d** (165 mg, 0,395 mmol) trong etyl format (6 mL, 74,60 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 15 phút,

làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C; axit hóa bằng HCl 6N trong nước (0,67 mL, 4,02 mmol); thêm hydroxylamin hydroclorua (46,4 mg, 0,668 mmol) và EtOH (10 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL), và chiết bằng MTBE (75 mL) và EtOAc (25 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **154d** (146,4 mg, hiệu suất 84%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 155d: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,12 mL, 0,53 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **154d** (146 mg, 0,332 mmol) trong MeOH (1,7 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, pha loãng bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (25 mL), và chiết bằng MTBE (75 mL) và EtOAc (25 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **155d** (85,9 mg, hiệu suất 59%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 441 (M+1).

T58: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (27,9 mg, 0,0976 mmol) trong DMF (1,0 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **155d** (85,9 mg, 0,195 mmol) trong DMF (2,0 mL). Sau 2 giờ, thêm pyridin (0,05 mL, 0,62 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (125 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), Na_2SO_3 10% trong nước (25 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được **T58** (64,7 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 1,0, 8,4, 9,5 Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,62 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (dt, *J* = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 152e: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (419,4 mg, 1,012 mmol), axit 3-quinolinboronic (343,6 mg, 1,986 mmol), đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (571,8 mg, 2,998 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (87,9 mg, 0,0761 mmol) và THF (10

mL) bằng khí N_2 trong 2 phút. Bịt kín ống này và gia nhiệt đến 100°C trong 17 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp thu được qua nút Celite®; rửa giải bằng EtOAc (25 mL), CH_2Cl_2 (25 mL) và axeton (25 mL); và cô. Pha loãng vật liệu thu được bằng EtOAc (150 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 × 30 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **152e** (204,4 mg, hiệu suất 41%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 153e: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **152e** (204,4 mg, 0,412 mmol), HCl 3N trong nước (5 mL, 15,0 mmol), MeOH (5 mL) và THF (2,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL), và chiết bằng EtOAc (150 mL, sau đó là 50 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **153e** (182,1 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 154e: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,92 mL, 4,02 mmol) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **153e** (182,1 mg, 0,401 mmol) trong etyl format (6,1 mL, 75,84 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C; axit hóa bằng HCl 6N trong nước (0,67 mL, 4,02 mmol); thêm hydroxylamin hydroclorua (44,8 mg, 0,645 mmol) và EtOH (10,2 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và chiết bằng EtOAc (75 mL, sau đó là 25 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **154e** (163,2 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 155e: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,20 mL, 0,88 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **154e** (163 mg, 0,342 mmol) trong MeOH (6,8 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 55°C trong 2 giờ, pha loãng bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (30 mL), và chiết bằng MTBE (100 mL) và EtOAc (50 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô.

Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **155e** (126,3 mg, hiệu suất 77%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

T59: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (14,8 mg, 0,0518 mmol) trong DMF (1,0 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **155e** (48,8 mg, 0,102 mmol) trong DMF (3,0 mL). Sau 1 giờ, thêm pyridin (0,04 mL, 0,50 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (125 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), Na_2SO_3 10% trong nước (25 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được **T59** (34,3 mg, hiệu suất 71%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,79 (ddd, *J* = 1,5, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 1,2, 6,9, 8,1 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,29 (dt, *J* = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475,2 (M+1).

Hợp chất 152f: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (418,5 mg, 1,010 mmol), axit uinolon-6-boronic (344,5 mg, 1,992 mmol), đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (574,7 mg, 3,014 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (86,9 mg, 0,0752 mmol) và THF (10 mL) bằng khí nitơ trong 3 phút. Bịt kín ống này và gia nhiệt đến 100°C trong 21 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp thu được qua nút Celite®; rửa giải bằng EtOAc (40 mL), CH_2Cl_2 (40 mL) và axeton (40 mL); và cô. Pha loãng vật liệu thu được bằng EtOAc (100 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 × 25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **152f** (155,6 mg, hiệu suất 31%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 496,2 (M+1).

Hợp chất 153f: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **152f** (156 mg, 0,314 mmol), HCl 3N trong nước (5 mL, 15,0 mmol), MeOH (5 mL) và THF (2,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến

70% trong các hexan) thu được hợp chất **153f** (134,4 mg, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 452,2 (M+1).

Hợp chất 154f: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,68 mL, 2,97 mmol) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **153f** (134,4 mg, 0,296 mmol) trong etyl format (6,5 mL, 80,82 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C; axit hóa bằng HCl 6N trong nước (0,50 mL, 3,0 mmol); thêm hydroxylamin hydroclorua (30,9 mg, 0,445 mmol) và EtOH (7,5 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (75 mL, sau đó là 25 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **154f** (122 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477,2 (M+1).

Hợp chất 155f: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,15 mL, 0,66 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **154f** (122 mg, 0,256 mmol) trong MeOH (5,1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 55°C trong 2 giờ, pha loãng bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (50 mL), và chiết bằng MTBE (100 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **155f** (51,4 mg, hiệu suất 42%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 477,2 (M+1).

T60: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (15,8 mg, 0,0553 mmol) trong DMF (1,0 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **155f** (51,4 mg, 0,108 mmol) trong DMF (3,0 mL). Sau 2 giờ, thêm pyridin (0,05 mL, 0,62 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (125 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), Na_2SO_3 10% trong nước (25 mL), nước (25 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được **T60** (34,8 mg, hiệu suất 68%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 9,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 1,8, 4,3 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (m,

3H), 7,35 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,29 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475,2 (M+1).

Hợp chất 152g: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (418,6 mg, 1,010 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)uinolon-2-yl)axetamit (524,6 mg, 2,001 mmol), đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (575,6 mg, 3,018 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (89,5 mg, 0,0774 mmol) và THF (10 mL) bằng khí nitơ trong 3 phút. Bịt kín ống này và gia nhiệt đến 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp thu được qua nút Celite®; rửa giải bằng EtOAc (25 mL), CH_2Cl_2 (25 mL) và axeton (25 mL); và cô. Pha loãng vật liệu thu được bằng EtOAc (150 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 × 35 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **152g** (74,9 mg, hiệu suất 15%) là chất rắn giống thủy tinh. *m/z* = 503,2 (M+1).

Hợp chất 153g: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **152g** (74,9 mg, 0,149 mmol), HCl 3N trong nước (2,4 mL, 7,2 mmol), MeOH (2,4 mL) và THF (1,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, cô và nhồi trực tiếp lên silica, và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **153g** (40,3 mg, hiệu suất 59%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 459,2 (M+1).

Hợp chất 154g: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,20 mL, 0,87 mmol) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **153g** (40,3 mg, 0,0879 mmol) trong etyl format (4 mL, 49,73 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C; axit hóa bằng HCl 6N trong nước (0,15 mL, 0,90 mmol); thêm hydroxylamin hydroclorua (9,4 mg, 0,135 mmol) và EtOH (2,3 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và chiết bằng EtOAc (2 × 50 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **154g** (32,7 mg, hiệu suất 77%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 484,2 (M+1).

Hợp chất 155g: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,04 mL, 0,18 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **154g**

(32,7 mg, 0,0676 mmol) trong MeOH (1,4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 55°C trong 1 giờ, pha loãng bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL), và chiết bằng MTBE (50 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **155g** (34,7 mg, hiệu suất định lượng) mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

T61: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (4,5 mg, 0,016 mmol) trong DMF (0,6 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **155g** (15,1 mg, 0,0312 mmol) trong DMF (1,0 mL). Sau 2 giờ, thêm pyridin (15 µL, 0,19 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (75 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL), Na_2SO_3 10% trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được **T61** (9,1 mg, hiệu suất 61%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,08 (dd, J = 1,5, 5,2 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 482,2 (M+1).

Hợp chất 152h: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (424,2 mg, 1,023 mmol), axit 8-quinolinylboronic (230,5 mg, 1,333 mmol), đồng(I)-thiophen-2-carboxylat (574 mg, 3,01 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (86,6 mg, 0,0749 mmol) và THF (10 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín ống này và gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp thu được qua nút Celite®, rửa giải bằng EtOAc (40 mL), CH_2Cl_2 (40 mL) và axeton (40 mL); và cô. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc (100 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 × 25 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **152h** (75,5 mg, hiệu suất 15%) là chất rắn màu trắng. m/z = 496,2 (M+1).

Hợp chất 153h: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **152h** (75,5 mg, 0,152 mmol), HCl 3N trong nước (2 mL, 6 mmol), MeOH (2 mL) và THF (1 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL), và chiết bằng EtOAc (50 ml, sau đó 20 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng

nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Hợp chất thô thu được **153h** (66,6 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 154h: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,34 mL, 1,49 mmol) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **153h** (66,6 mg, ≤ 0,147 mmol) trong etyl format (2,2 mL, 27,35 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C; axit hóa bằng HCl 6N trong nước (0,25 mL, 1,5 mmol); thêm hydroxylamin hydroclorua (18,3 mg, 0,263 mmol) và EtOH (3,7 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL), và chiết bằng MTBE (75 mL) và EtOAc (25 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **154h** (57,2 mg, hiệu suất 79% từ hợp chất **152h**) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 477,2 (M+1).

Hợp chất 155h: Thêm dung dịch chứa natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,05 mL, 0,22 mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **154h** (57,2 mg, 0,120 mmol) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **155h** (48,3 mg, hiệu suất 84%) là chất rắn giống thủy tinh. *m/z* = 477,2 (M+1).

T62: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (14,5 mg, 0,0507 mmol) trong DMF (1,0 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **155h** (48,3 mg, 0,101 mmol) trong DMF (3,0 mL). Sau 1 giờ, thêm pyridin (0,05 mL, 0,62 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL); rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL), Na_2SO_3 10% trong nước (25 mL) và nước muối (25 mL); làm khô trên Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được **T62** (31,5 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (dd, *J* = 0,8, 1,2 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,2, 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 0,8, 5,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 2,88 (m, 2H),

2,64 (qd, *J* = 6,8, 13,5 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,8, 12,9 Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475,2 (M+1).

Hợp chất 157: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **156** (500 mg, 2,56 mmol), bis(pinacolato)dibo (712 mg, 2,80 mmol), kali axetat (626 mg, 6,38 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (98 mg, 0,013 mmol) và 1,4-dioxan (6 mL) trong lọ phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt ở 125°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc và nước. Phân tách pha hữu cơ của dịch lọc, rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **157** (475 mg, hiệu suất 64%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 206 (M-C_6H_9).

Hợp chất 158: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **151** (231 mg, 0,56 mmol), đồng(I) thiophen-2-carboxylat (320 mg, 1,68 mmol), hợp chất **157** (200 mg, 0,70 mmol) và THF (5 mL) trong bình chịu áp bằng khí N_2 trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (32 mg, 0,028 mmol) vào. Tiếp tục sục khí N_2 trong 2 phút nữa. Bịt kín bình này, và gia nhiệt ở 100°C trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng NaOH 1N trong nước và nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **158** (65 mg, hiệu suất 22%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 528 (M+1).

Hợp chất 159: Cho hợp chất **158** (64 mg, 0,12 mmol) hấp thụ trong MeOH (0,8 mL). Thêm HCl 3N trong nước (0,4 mL, 1,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **159** (60 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 484 (M+1).

Hợp chất 160: Hòa tan hợp chất **159** (57 mg, 0,12 mmol) trong etyl format (0,28 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,41 mL, 1,77 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,3 mL, 1,8 mmol), EtOH (1,2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (13 mg, 0,18 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể

dầu) trong 6 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **160** (46 mg, hiệu suất 77%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 509 (M+1).

Hợp chất 161: Hòa tan hợp chất **160** (46 mg, 0,090 mmol) trong MeOH (0,9 mL). Thêm kali cacbonat (38 mg, 0,28 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **161** (39 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 509 (M+1).

T63: Hòa tan hợp chất **161** (39 mg, 0,077 mmol) trong benzen (1 mL). Thêm DDQ (20 mg, 0,088 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T63** (15 mg, hiệu suất 38%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,38 (td, J = 1,1, 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 507 (M+1).

Hợp chất 162: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **144** (161 mg, 0,33 mmol), morpholin (59 µL, 0,68 mmol), Xphos (19 mg, 0,040 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (12 mg, 0,013 mmol), natri *tert*-butoxit (48 mg, 0,50 mmol) và toluen (1 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **162** (125 mg, hiệu suất 70%) là chất rắn dạng bọt màu nâu nhạt. m/z = 531 (M+1).

Hợp chất 163: Cho hợp chất **162** (439 mg, 0,83 mmol) hấp thụ trong THF (2,8 mL) và MeOH (2,8 mL). Thêm HCl 3N trong nước (2,8 mL, 8,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **163** (387 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu nâu nhạt. *m/z* = 487 (M+1).

Hợp chất 164: Hòa tan hợp chất **163** (385 mg, 0,79 mmol) trong etyl format (1,9 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 2,7 mL, 11,7 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (2,0 mL, 12,0 mmol), EtOH (11,9 mL) và hydroxylamin hydroclorua (84 mg, 1,21 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **164** (309 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 512 (M+1).

Hợp chất 165: Hòa tan hợp chất **164** (306 mg, 0,60 mmol) trong MeOH (3 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,21 mL, 0,90 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **165** (273 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 512 (M+1).

T64: Hòa tan hợp chất **165** (128 mg, 0,25 mmol) trong benzen (2,5 mL). Thêm DDQ (60 mg, 0,26 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 20% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T64** (98 mg, hiệu suất 77%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 0,7, 5,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 1,0, 8,3,

9,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 4,0, 5,8 Hz, 4H), 3,62 (dd, J = 3,8, 6,0 Hz, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,79 (dq, J = 7,1, 12,9 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 166: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **144** (166 mg, 0,35 mmol), axit phenylboronic (55 mg, 0,45 mmol), kali cacbonat (239 mg, 1,73 mmol), toluen (2 mL), EtOH (1 mL) và nước (1 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (12 mg, 0,010 mmol) vào. Tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 25% trong các hexan) thu được hợp chất **166** (180 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 522 (M+1).

Hợp chất 167: Cho hợp chất **166** (210 mg, 0,40 mmol) hấp thụ trong THF (1,4 mL) và MeOH (1,4 mL). Thêm HCl 3N trong nước (1,4 mL, 8,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **167** (189 mg, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 168: Hòa tan hợp chất **167** (187 mg, 0,39 mmol) trong etyl format (945 µL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,4 mL, 6,06 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,98 mL, 5,88 mmol), EtOH (4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (42 mg, 0,60 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 25% trong các hexan) thu được hợp chất **168** (132 mg, hiệu suất 67%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 503 (M+1).

Hợp chất 169: Hòa tan hợp chất **168** (130 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (1,3 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 90 µL, 0,39 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong

nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **169** (112 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 503 (M+1).

T65: Hòa tan hợp chất **169** (82 mg, 0,16 mmol) trong DMF khan (0,4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (23 mg, 0,080 mmol) trong DMF (0,4 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (40 µL, 0,50 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T65** (63 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 0,9, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,35 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (td, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,28 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 501 (M+1).

Hợp chất 170a: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,30 g, 3,77 mmol), 4-isoquinolincarboximidamit hydroclorua (1,21 g, 5,81 mmol) và kali cacbonat (1,56 g, 11,28 mmol) trong EtOH (38 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (50 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 1,63 g, 16,50 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **170a** (0,70 g, hiệu suất 38%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 171a: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **170a** (0,70 g, 1,42 mmol) và HCl 3N trong nước (4,7 mL, 14,1 mmol) trong MeOH (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên

$MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171a** (0,63 g, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 172a: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,80 mL, 4,26 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất 171a (0,63 g, 1,40 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172a** (0,60 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu nâu nhạt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 173a: Thêm axit axetic (0,70 mL, 12,23 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,13 g, 1,87 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **172a** (0,60 g, 1,25 mmol) trong EtOH (25 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173a** (0,57 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 174a: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173a** (0,57 g, 1,20 mmol) và kali cacbonat (0,83 g, 6,00 mmol) trong MeOH (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **174a** (0,37 g, hiệu suất 65%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 477 (M+1).

T66: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,12 g, 0,42 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **174a** (0,37 g, 0,78 mmol) trong DMF đã khử khí (8 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,6 mL, 7,44 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 70% trong các hexan) thu được hợp chất **T66** (0,13 g, hiệu suất 35%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (s, 1H),

9,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 (ddd, J = 0,8, 1,6, 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 1,4, 6,9, 8,6 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 1,1, 6,9, 8,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 170b: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,30 g, 3,77 mmol), pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carboximidamit hydroclorua không tinh khiết (< 5,78 mmol) và kali cacbonat (1,56 g, 11,28 mmol) trong EtOH (38 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (50 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 1,7 g, 17,2 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc hỗn hợp này. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **170b** (0,15 g, hiệu suất 8%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 485 (M+1).

Hợp chất 171b: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **170b** (0,15 g, 0,31 mmol) và HCl 3N trong nước (1,0 mL, 3,0 mmol) trong MeOH (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171b** (0,13 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 172b: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,28 mL, 1,49 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **171b** (0,13 g, 0,30 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (25 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172b** (0,11 g, hiệu suất 80%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 469 (M+1).

Hợp chất 173b: Thêm axit axetic (0,15 mL, 2,62 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,025 g, 0,36 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **172b** (0,11 g, 0,23 mmol) trong EtOH (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong

nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173b** (0,10 g, hiệu suất 91%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 174b: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173b** (0,10 g, 0,21 mmol) và kali cacbonat (0,15 g, 1,08 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Sau khi lọc, cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 70% trong các hexan) thu được hợp chất **174b** (0,073 g, hiệu suất 73%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 466 (M+1).

T67: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,025 g, 0,087 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **174b** (0,073 g, 0,16 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,13 mL, 1,61 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T67** (0,031 g, hiệu suất 42%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (td, J = 1,1, 6,9 Hz, 1H), 8,50 (td, J = 1,3, 9,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 1,0, 8,3, 9,5 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 1,4, 6,9 Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (tdd, J = 7,0, 13,0, 19,3 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 464 (M+1).

Hợp chất 170c: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,50 g, 4,36 mmol), 8-metyl-4-quinolincarboximidamit hydroclorua (1,21 g, 5,46 mmol) và kali cacbonat (1,81 g, 13,10 mmol) trong EtOH (30 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (100 mL), xử lý bằng mangan dioxit (88%, 2,0 g, 20,2 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc, cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải

bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **170c** (1,49 g, hiệu suất 67%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 171c: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **170c** (1,49 g, 2,92 mmol) và HCl 3N trong nước (10 mL, 30 mmol) trong MeOH (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, làm lạnh hỗn hợp này, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171c** (1,44 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 172c: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 1,6 mL, 8,64 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **171c** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (12 mL, 148 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172c** (1,34 g, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 173c: Thêm axit axetic (1,6 mL, 27,9 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,28 g, 4,03 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **172c** (1,34 g, 2,71 mmol) trong EtOH (25 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173c** (1,31 g, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 174c: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173c** (1,31 g, 2,67 mmol) và kali cacbonat (1,84 g, 13,31 mmol) trong MeOH (27 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Sau khi lọc, cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **174c** (0,94 g, hiệu suất 72%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 491 (M+1).

T68: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,30 g, 1,05 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **174c** (0,94 g, 1,91 mmol) trong DMF đã khử khí (10 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp

này trong 30 phút, thêm pyridin (1,5 mL, 18,5 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T68** (0,30 g, hiệu suất 32%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,63 (td, J = 1,3, 7,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,32 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 170d: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **1** (1,50 g, 4,36 mmol), 2-metyl-4-quinolincarboximidamit hydroclorua (1,21 g, 5,46 mmol) và kali cacbonat (1,81 g, 13,10 mmol) trong EtOH (30 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (100 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 2,0 g, 20,2 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **170d** (1,44 g, hiệu suất 65%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 171d: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **170d** (1,44 g, 2,83 mmol) và HCl 3N trong nước (9,5 mL, 28,5 mmol) trong MeOH (28 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171d** (1,41 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 172d: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 1,6 mL, 8,64 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **171d** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (12 mL, 148 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu

được hợp chất **172d** (1,34 g, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu vàng sẫm. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 173d: Thêm axit axetic (1,6 mL, 27,9 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,28 g, 4,03 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **172d** (1,34 g, 2,71 mmol) trong EtOH (25 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173d** (1,28 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 174d: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173d** (1,28 g, 2,62 mmol) và kali cacbonat (1,81 g, 13,10 mmol) trong MeOH (26 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **174d** (0,80 g, hiệu suất 63%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 491 (M+1).

T69: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,26 g, 0,91 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **174d** (0,80 g, 1,64 mmol) trong DMF đã khử khí (8 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (1,3 mL, 16,1 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan), và sau đó kết tinh từ EtOH thu được hợp chất **T69** (0,14 g, hiệu suất 18%) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,12 (ddd, J = 0,8, 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 170e: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,51 g, 4,38 mmol), 2,4-dimetyl-5-thiazolcarboximidamit hydroclorua không tinh khiết (< 6,58 mmol) và kali

cacbonat (3,0 g, 21,7 mmol) trong EtOH (44 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (100 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 2,0 g, 20,2 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **170e** (1,12 g, hiệu suất 53%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 171e: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **170e** (1,12 g, 2,33 mmol) và HCl 3N trong nước (8 mL, 24 mmol) trong MeOH (23 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171e** (1,01 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 436 (M+1).

Hợp chất 172e: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 1,3 mL, 7,02 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **171e** (1,01 g, 2,33 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172e** (1,11 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng sẫm. *m/z* = 464 (M+1).

Hợp chất 173e: Thêm axit axetic (1,4 mL, 24,4 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,25 g, 3,60 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **172e** (đều từ bước cuối cùng) trong EtOH (25 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173e** (1,08 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu nâu. *m/z* = 461 (M+1).

Hợp chất 174e. Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173e** (1,08 g, 2,33 mmol) và kali cacbonat (1,62 g, 11,72 mmol) trong MeOH (25 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng

nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **174e** (0,72 g, hiệu suất 67%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 461 (M+1).

T70: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,25 g, 0,87 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **174e** (0,72 g, 1,57 mmol) trong DMF đã khử khí (8 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (1,3 mL, 16,1 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh nhiều lần (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T70** (0,21g, hiệu suất 29%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,22 (dt, J = 2,3, 12,8 Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,75 (dq, J = 7,1, 13,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 459 (M+1).

Hợp chất 170f: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,45 g, 4,21 mmol), 5-metyl-1,2,4-oxadiazole-3-carboximidamit hydroclorua (0,86 g, 5,29 mmol) và kali cacbonat (1,74 g, 12,59 mmol) trong EtOH (30 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (100 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 2,0 g, 20,2 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **170f** (0,64 g, hiệu suất 34%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 451 (M+1).

Hợp chất 171f: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **170f** (0,64 g, 1,42 mmol) và HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol) trong MeOH (14 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171f** (0,62 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 407 (M+1).

Hợp chất 172f: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,8 mL, 4,32 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **171f** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172f** (0,63 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng sáng. *m/z* = 435 (M+1).

Hợp chất 173f: Thêm axit axetic (0,8 mL, 14,1 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,15 g, 2,16 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **172f** (đều từ bước cuối cùng) trong EtOH (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **173f** (0,33 g, hiệu suất 55%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 432 (M+1).

Hợp chất 174f: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173f** (0,33 g, 0,76 mmol) và kali cacbonat (0,32 g, 2,32 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan, và sau đó là MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **174f** (0,080 g, hiệu suất 24%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 432 (M+1).

T71: Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,029 g, 0,10 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **174f** (0,080 g, 0,18 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,15 mL, 1,85 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được hợp chất **T71** (0,045 g, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29 (dt, J = 1,2, 7,7 Hz,

1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 9,9 Hz, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,61 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 430 (M+1).

Hợp chất 170g: Cho hợp chất **88** (850 mg, 2,45 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carboximidamit hydroclorua (2,1 g, 10 mmol) và kali cacbonat (2,8 g, 20,2 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Thêm nước (50 mL) vào. Trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được dihydropyrimidin. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 1,3 g, 13,3 mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **170g** (1,05 g, hiệu suất 84%) ở dạng bọt. *m/z* = 499 (M+1).

Hợp chất 171g: Cho hợp chất **170g** (1,05 g, 2,11 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **171g** (0,95 g, hiệu suất 99%) ở dạng bọt. *m/z* = 455 (M+1).

Hợp chất 172g: Cho hợp chất **171g** (0,95 g, 2,09 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 0,75 g, 4,17 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **172g** (0,96 g, hiệu suất 95%) ở dạng bọt. *m/z* = 483 (M+1).

Hợp chất 173g: Hòa tan hợp chất **172g** (0,96 g, 1,99 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (1,4 g, 20 mmol) và axit axetic (1,2 g, 20 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **173g** (0,83 g, hiệu suất 87%) ở dạng bọt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 174g: Hòa tan hợp chất **173g** (830 mg, 1,73 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm K_2CO_3 (1,2 g, 8,68 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua

đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **174g** (410 mg, hiệu suất 49%) ở dạng bọt. *m/z* = 480 (M+1).

T72: Hòa tan hợp chất **174g** (410 mg, 0,85 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (135 mg, 0,47 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (3 mL, 37,2 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T72** (105 mg, hiệu suất 26%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 170h: Cho hợp chất **88** (1 g, 2,90 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 6-metylquinolin-4-carboximidamit hydroclorua (820 mg, 3,70 mmol) và kali cacbonat (1,1 g, 7,96 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Thêm nước (50 mL) vào. Trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được dihydropyrimidin. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 1,35 g, 13,66 mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **170h** (660 mg, hiệu suất 45%) ở dạng bọt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 171h: Cho hợp chất **170h** (660 mg, 1,30 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **171h** (0,61 g, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 172h: Cho hợp chất **171h** (0,61 g, 1,30 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 0,47 g, 2,61 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **172h** (0,59 g, hiệu suất 92%) ở dạng bọt. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 173h Hòa tan hợp chất **172h** (0,59 g, 1,20 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,83 g, 11,94 mmol) và axit axetic (0,72 g, 12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **173h** (0,57 g, hiệu suất 97%) ở dạng bọt. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 174h Hòa tan hợp chất **173h** (570 mg, 1,16 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (0,8 g, 5,79 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **174h** (400 mg, hiệu suất 70%) ở dạng bọt. *m/z* = 491 (M+1).

T73: Hòa tan hợp chất **174h** (400 mg, 0,82 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (130 mg, 0,45 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (3 mL, 37,2 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T73** (250 mg, hiệu suất 62%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 170i: Cho hợp chất **88** (0,7 g, 2,03 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 4-quinazolincarboximidamit hydroclorua (1,6 g, 7,67 mmol) và kali cacbonat (2,1 g, 15,19 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Thêm nước (50 mL) vào. Trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được dihydropyrimidin. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 2,0 g, 20,24 mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **170i** (130 mg, hiệu suất 13%) ở dạng bọt. *m/z* = 497 (M+1).

Hợp chất 171i: Cho hợp chất **170i** (130 mg, 0,26 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **171i** (120 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 453 (M+1).

Hợp chất 172i: Cho hợp chất **171i** (0,12 g, 0,26 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 0,10 g, 0,56 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **172i** (0,12 g, hiệu suất 94%) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

Hợp chất 173i: Hòa tan hợp chất **172i** (0,12 g, 0,25 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (175 mg, 2,52 mmol) và axit axetic (150 mg, 2,50 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **173i** (0,11 g, hiệu suất 92%) ở dạng bọt. *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 174i: Hòa tan hợp chất **173i** (110 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (160 mg, 1,15 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến

35% trong các hexan) thu được hợp chất **174i** (60 mg, hiệu suất 55%) ở dạng bọt. *m/z* = 478 (M+1).

T74: Hòa tan hợp chất **174i** (60 mg, 0,13 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (20 mg, 0,070 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (1 mL, 12,4 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T74** (20 mg, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,40 (ddd, J = 0,8, 1,6, 8,3 Hz, 1H), 8,18 (td, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 1,4, 6,9, 8,5 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 1,3, 6,9, 8,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,31 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (tdd, J = 3,0, 6,2, 13,8 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 170j: Cho hợp chất **88** (0,65 g, 1,88 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 1-isoquinolincarboximidamit hydroclorua (790 mg, 3,80 mmol) và kali cacbonat (1,2 g, 8,68 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Thêm nước (50 mL) vào. Trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô thu được dihydropyrimidin. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 1,1 g, 11,14 mmol). Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **170j** (190 mg, hiệu suất 20%) ở dạng bọt. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 171j: Cho hợp chất **170j** (190 mg, 0,38 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **171j** (175 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 172j: Cho hợp chất **171j** (175 mg, 0,38 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 0,15 g, 0,83 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **172j** (0,18 g, hiệu suất 98%) ở dạng bọt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 173j: Hòa tan hợp chất **172j** (0,18 g, 0,38 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (260 mg, 3,74 mmol) và axit axetic (225 mg, 3,75 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **173j** (0,17 g, hiệu suất 94%) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 174j: Hòa tan hợp chất **173j** (170 mg, 0,36 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (250 mg, 1,81 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **174j** (110 mg, hiệu suất 65%) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

T75: Hòa tan hợp chất **174j** (330 mg, 0,69 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (110 mg, 0,38 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T75** (165 mg, hiệu suất 50%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (qd, J = 1,0, 8,5 Hz, 1H), 7,94 (td, J = 0,9, 8,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 0,9, 5,7 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,2, 6,9, 8,2 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,3, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,0, 8,3, 9,5 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 170k: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,01g, 2,95 mmol), 7-flo-4-quinolincarboximidamit hydroclorua (1,0 g, 4,43 mmol), và kali cacbonat (1,22 g, 8,85 mmol) trong EtOH (25 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 44 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin thô ở dạng thủy tinh màu vàng. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (15 mL) và xử lý dung dịch này bằng mangan dioxit (88%, 2,27 g, 23,01 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ, và lọc qua Celite®. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **170k** (1,16 g, hiệu suất 77%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 514 (M+1).

Hợp chất 171k: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **170k** (1,13 g, 2,20 mmol) trong THF (15 mL) bằng HCl 3N trong nước (7,3 ml, 21,9 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và làm lạnh phần cặn xuống 0°C, trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **171k** (1,03 g, hiệu suất định lượng) ở dạng thủy tinh màu trắng. m/z = 470 (M+1).

Hợp chất 172k: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **171k** (1,03 g, 2,19 mmol) trong etyl format (15 mL, 186 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 2,04 mL, 11,02 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **172k** (1,03 g, hiệu suất 94%) ở dạng thủy tinh màu trắng nhợt. *m/z* = 498 (M+1).

Hợp chất 173k: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **172k** (1,03 g, 2,07 mmol) trong axit axetic băng (1,19 mL, 20,7 mmol) và EtOH (10 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (216 mg, 3,11 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173k** (942 mg, hiệu suất 92%) là thủy tinh màu vàng nhợt. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 174k: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173k** (942 mg, 1,90 mmol) và kali cacbonat (525 mg, 3,80 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã axit hóa bằng EtOAc (2 × 50 ml), và rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **174k** (646 mg, hiệu suất 69%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 495 (M+1).

T76: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **174k** (646 mg, 1,31 mmol) trong DMF đã khử khí (10 mL) xuống 0°C, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (206 mg, 0,72 mmol) trong DMF đã khử khí (3 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (1,06 mL, 13,13 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong khí quyển agon trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T76** (401 mg, hiệu suất 62%) ở dạng thủy tinh màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,7, 9,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

Hợp chất 170l: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (285 mg, 0,83 mmol), 8-flo-4-quinolincarboximidamit hydroclorua (280 mg, 1,24 mmol), và kali cacbonat (343 mg, 2,48 mmol) trong EtOH (20 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 66 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin thô ở dạng thủy tinh màu vàng. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (15 mL) và xử lý dung dịch này bằng mangan dioxit (88%, 625 mg, 6,33 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ và lọc qua Celite®. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan)

thu được hợp chất **170l** (316 mg, hiệu suất 74%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 514 (M+1).

Hợp chất 171l: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **170l** (316 mg, 0,62 mmol) trong THF (15 mL) bằng HCl 3N trong nước (2,05 mL, 6,15 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và làm lạnh phần cặn xuống 0°C, trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171l** (276 mg, hiệu suất 95%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 470 (M+1).

Hợp chất 172l: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **171l** (477 mg, 1,02 mmol) trong etyl format (15 mL, 186 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,94 mL, 5,08 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172l** (495 mg, hiệu suất 98%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 498 (M+1).

Hợp chất 173l: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **172l** (490 mg, 0,99 mmol) trong axit axetic băng (0,57 mL, 9,85 mmol) và EtOH (10 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (103 mg, 1,48 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trog 19 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không*, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173l** (567 mg) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 174l: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173l** (đều từ bước cuối cùng) và kali cacbonat (272 mg, 1,97 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã axit hóa bằng EtOAc (2 × 50 ml) và rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **174l** (300 mg, hiệu suất 62%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 495 (M+1).

T77: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **174l** (300 mg, 0,606 mmol) trong DMF đã khử khí (10 mL) xuống 0°C, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (95 mg, 0,332 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,49 mL, 6,07 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong khí quyển agon trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T77** (210 mg, hiệu suất 70%) là thủy tinh trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (td, J = 1,1, 8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

Hợp chất 170m: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (1,06 g, 3,08 mmol), 6-metyl-4-pyrimidinecarboximidamit hydroclorua (800 mg, 4,63 mmol), và kali cacbonat (1,28 g, 9,26 mmol) trong EtOH (40 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 96 giờ, làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin ở dạng thủy tinh màu vàng. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (20 mL) và xử lý dung dịch này bằng mangan dioxit (88%, 2,38 g, 24,10 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ và lọc qua Celite®. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **170m** (518 mg, hiệu suất 36%) ở dạng thủy tinh. *m/z* = 461 (M+1).

Hợp chất 171m: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **170m** (514 mg, 1,12 mmol) trong THF (20 mL) bằng HCl 3N trong nước (3,73 ml, 11,19 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và cô. Làm lạnh phần cặn xuống 0°C, trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 65% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **171m** (264 mg, hiệu suất 57%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 417 (M+1).

Hợp chất 172m: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **171m** (264 mg, 0,633 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,59 ml, 3,19 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172m** (274 mg, hiệu suất 97%) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 445 (M+1).

Hợp chất 173m: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **172m** (270 mg, 0,607 mmol) trong axit axetic băng (0,36 mL, 6,30 mmol) và EtOH (10 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (66 mg, 0,950 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173m** (267 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng thủy tinh màu nâu-cam. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 174m: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173m** (267 mg, 0,605 mmol) và kali cacbonat (167 mg, 1,21 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã axit hóa bằng EtOAc (2 × 50 ml). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **174m** (126 mg, hiệu suất 47%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 442 (M+1).

T78: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **174m** (126 mg, 0,285 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL) xuống 0°C, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (45 mg, 0,156 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,23 mL, 2,85 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong khí quyển agon trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **T78** ở dạng thủy tinh màu vàng (83 mg, hiệu suất 66%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 0,8, 1,2

Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (dt, J = 1,0, 7,5 HZ, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,5 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,28 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 440 (M+1).

Hợp chất 170n: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (701 mg, 2,03 mmol), 4-pyridazincarboximidamit hydroclorua (484 mg, 3,05 mmol), và kali cacbonat (842 mg, 6,09 mmol) trong EtOH (30 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 67 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa và EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin ở dạng thủy tinh màu cam sẫm. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (20 mL) và xử lý dung dịch này bằng mangan dioxit (88%, 1,56 g, 15,79 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 26 giờ và lọc qua Celite®. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **170n** ở dạng dầu mà kết tinh khi để yên (276 mg, hiệu suất 30%). *m/z* = 447 (M+1).

Hợp chất 171n: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **170n** (273 mg, 0,611 mmol) trong THF (20 mL) bằng HCl 3N trong nước (2,04 ml, 6,12 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, và cô. Làm lạnh phần cặn xuống 0°C, trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **171n** (256 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng thủy tinh. *m/z* = 403 (M+1).

Hợp chất 172n: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **171n** (245 mg, 0,609 mmol) trong etyl format (8 mL, 99,5 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,56 ml, 3,02 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **172n** (258 mg, hiệu suất 98%) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 431 (M+1).

Hợp chất 173n: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **172n** (258 mg, 0,599 mmol) trong axit axetic băng (0,35 mL, 5,99 mmol) và EtOH (5 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (62 mg, 0,892 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và CH_2Cl_2. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng

nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **173n** (236 mg, hiệu suất 92%) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 428 (M+1).

Hợp chất 174n: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **173n** (236 mg, 0,552 mmol) và kali cacbonat (153 mg, 1,10 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã axit hóa bằng EtOAc (2 × 30 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 100%) thu được hợp chất **174n** (164 mg, hiệu suất 69%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 428 (M+1).

T79: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **174n** (164 mg, 0,384 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL) xuống 0°C, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (60 mg, 0,210 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,31 mL, 3,84 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong khí quyển agon trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 80% trong các hexan) thu được hợp chất **T79** (115 mg, hiệu suất 70%) ở dạng dầu màu vàng mà kết tinh khi để yên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,19 (dd, J = 1,3, 2,3 Hz, 1H), 9,40 (dd, J = 1,3, 5,3 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 2,3, 5,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,35 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (ddt, J = 7,2, 10,5, 13,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 426 (M+1).

Hợp chất 175: Gia nhiệt hợp chất **88** (172 mg, 0,50 mmol), 6,7-dihydro-5*H*-xyclopenta[*b*]pyridin-4-carboximidamit hydroclorua (176 mg, 0,82 mmol) và K_2CO_3 (207 mg, 1,50 mmol) trong EtOH (2,5 mL) trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 120°C trong 11 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 90% trong các hexan) thu được sản phẩm đã tinh chế một phần (210 mg) là chất rắn dạng bọt màu vàng. m/z = 488. Hòa tan sản phẩm này (210 mg, 0,43 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Thêm

DDQ (107 mg, 0,47 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **175** (159 g, hiệu suất 66% từ hợp chất **98**) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 486 (M+1).

Hợp chất 176: Cho hợp chất **175** (157 mg, 0,32 mmol) hấp thụ trong THF (1,1 mL) và MeOH (1,1 mL). Thêm HCl 3N trong nước (1,1 mL, 3,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **176** (146 mg) là chất rắn dạng bọt màu nâu nhạt. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 177: Hòa tan hợp chất **176** (đều từ quy trình nêu trên) trong etyl format (0,8 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,14 mL, 4,94 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,82 mL, 4,92 mmol), EtOH (3,3 mL) và hydroxylamin hydroclorua (35 mg, 0,50 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 4 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **177** (102 mg, hiệu suất 68% từ hợp chất **175**) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

Hợp chất 178: Hòa tan hợp chất **177** (100 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (2,1 mL). Thêm kali cacbonat (89 mg, 0,64 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **178** (100 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

T80: Hòa tan hợp chất **178** (100 mg, 0,21 mmol) trong DMF khan (1 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (31 mg, 0,11 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (52 µL, 0,64 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ

trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T80** (56 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,51 (td, J = 0,9, 5,3 Hz, 1H), 8,00 (td, J = 0,8, 5,3 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 1,0, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,22 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 179 và 180: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **12** (1,203 g, 4,00 mmol), axit 2-flophenylboronic (559 mg, 4,02 mmol), natri cacbonat (1,28 g, 12,1 mmol), 1,4-dioxan (15 mL) và nước (5 mL) trong bình chịu áp bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (294 mg, 0,40 mmol) vào. Tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín bình này, và gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **179** (675 mg, hiệu suất 47%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 359 (M+1). Từ cột này, cũng thu được hợp chất **180** (135 mg, hiệu suất 8%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 419 (M+1).

Hợp chất 181: Hòa tan hợp chất **180** (135 mg, 0,32 mmol) trong etyl format (0,78 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,1 mL, 4,76 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,79 mL, 4,74 mmol), EtOH (3,2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (34 mg, 0,49 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 16 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **181** (71 mg, hiệu suất 50%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 444 (M+1).

Hợp chất 182: Hòa tan hợp chất **181** (70 mg, 0,16 mmol) trong MeOH (1,6 mL). Thêm kali cacbonat (65 mg, 0,47 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

phòng trong 16 giờ. Thêm EtOAc và NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **182** (67 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 444 (M+1).

T81: Hòa tan hợp chất **182** (67 mg, 0,15 mmol) trong DMF khan (0,75 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (22 mg, 0,077 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (37 µL, 0,46 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T81** (18 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,11 (dt, J = 1,9, 7,8, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,24 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,61 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 184: Thêm tetrabutylamoni florua trihydrat (887 mg, 2,82 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **183** (290 mg, 1,41 mmol) trong MeCN (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2/toluen có tỷ lệ 1/1, và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 10% trong các hexan) thu được hợp chất **184** (72 mg, hiệu suất 35%) là dầu không màu.

Hợp chất 185: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **184** (70 mg, 0,48 mmol), bis(pinacolato)dibo (244 mg, 0,96 mmol), kali axetat (141 mg, 1,44 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (18 mg, 0,025 mmol) và 1,4-dioxan (1,5 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt ở 130°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **185** đã tinh chế một phần (103 mg) ở dạng dầu nhớt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 156 (M-C_6H_9).

Hợp chất 187a: Sục hỗn hợp chứa 4-clo-6-flo-2-metyl-quinolin (**186a**, 250 mg, 1,28 mmol), bis(pinacolato)dibo (357 mg, 1,41 mmol), kali axetat (314 mg, 3,20 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (47 mg, 0,064 mmol) và 1,4-dioxan (3 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt ở 125°C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc và nước vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **187a** (140 mg, hiệu suất 38%) là chất rắn màu vàng nâu. *m/z* = 206 ($M-C_6H_9$).

Hợp chất 187b: Sục hỗn hợp chứa 4-clo-6-flo-quinolin (**186b**, 463 mg, 2,55 mmol), bis(pinacolato)dibo (712 mg, 2,80 mmol), kali axetat (626 mg, 6,38 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (98 mg, 0,13 mmol) và 1,4-dioxan (6 mL) trong lọ phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt ở 125°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **187b** (131 mg, hiệu suất 19%) là chất rắn màu trắng.

Hợp chất 187c: Sục hỗn hợp chứa 4-clo-6,8-diflo-quinolin (**186c**, 508 mg, 2,55 mmol), bis(pinacolato)dibo (712 mg, 2,80 mmol), kali axetat (626 mg, 6,38 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (98 mg, 0,13 mmol) và 1,4-dioxan (6 mL) trong lọ phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt ở 125°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **187c** (442 mg, hiệu suất 60%) là chất rắn màu trắng.

Hợp chất 188a: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (550 mg, 1,53 mmol), axit 2-(hydroxymetyl)pyridin-4-boronic (351 mg, 2,29 mmol), natri cacbonat (487 mg, 4,59 mmol), 1,4-dioxan (6 mL) và nước (2 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (112 mg, 0,15 mmol) vào.

Tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc và nước vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **188a** (213 mg, hiệu suất 32%) là chất rắn dạng bọt màu nâu nhạt. *m/z* = 432 (M+1).

Hợp chất 189a: Hòa tan hợp chất **188a** (211 mg, 0,49 mmol) trong etyl format (1,2 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,7 mL, 7,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,23 mL, 7,38 mmol), EtOH (4,8 mL) và hydroxylamin hydroclorua (52 mg, 0,75 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 16 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **189a** (165 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 457 (M+1).

Hợp chất 190a: Hòa tan hợp chất **189a** (62 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (1,4 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 47 µL, 0,20 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **190a** (56 mg, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 457 (M+1).

T82: Hòa tan hợp chất **190a** (55 mg, 0,12 mmol) trong benzen (1,2 mL). Thêm DDQ (30 mg, 0,13 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 30 phút, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. CH_2Cl_2 và thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T82** (36 mg, hiệu suất 66%) là chất rắn dạng bọt màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,52 (dddd, J = 1,9, 5,3, 7,3, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22

(ddd, J = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,81 (br s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,26 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 455 (M+1).

Hợp chất 188b: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (100 mg, 0,28 mmol), hợp chất **185** (đã tinh chế một phần, 100 mg), natri cacbonat (89 mg, 0,84 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (20 mg, 0,027 mmol), 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,3 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 120°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **188b** (46 mg, hiệu suất 38%) ở dạng dầu nhớt. *m/z* = 434 (M+1).

Hợp chất 189b: Hòa tan hợp chất **188b** (46 mg, 0,11 mmol) trong etyl format (0,26 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,36 mL, 1,55 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,26 mL, 1,56 mmol), EtOH (1 mL) và hydroxylamin hydroclorua (12 mg, 0,17 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **189b** (30 mg, hiệu suất 62%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 459 (M+1).

Hợp chất 190b: Hòa tan hợp chất **189b** (28 mg, 0,061 mmol) trong MeOH (0,6 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 22 µL, 0,095 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **190b** (23 mg, hiệu suất 82%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 459 (M+1).

T83: Hòa tan hợp chất **190b** (23 mg, 0,050 mmol) trong benzen (0,5 mL). Thêm DDQ (12 mg, 0,053 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 30 phút, và làm mát

đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này đến khi thu được dung dịch theo từng pha, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T83** (19 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,53 (dddd, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 46,3 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 457 (M+1).

Hợp chất 188c: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol), axit uinolon-5-boronic (108 mg, 0,62 mmol), natri cacbonat (133 mg, 1,25 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (31 mg, 0,042 mmol), 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **188c** (192 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 189c: Hòa tan hợp chất **188c** (192 mg, 0,42 mmol) trong etyl format (1,0 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,5 mL, 6,50 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm THF (0,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ nữa, và thêm lượng bổ sung THF (0,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ nữa, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,08 mL, 6,48 mmol), EtOH (4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (45 mg, 0,65 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **189c** (160 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 190c: Hòa tan hợp chất **189c** (157 mg, 0,33 mmol) trong MeOH (3,3 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,12 mL, 0,52 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **190c** (150 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

T84: Hòa tan hợp chất **190c** (150 mg, 0,32 mmol) trong benzen (3,2 mL). Thêm DDQ (75 mg, 0,33 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T84** (122 mg, hiệu suất 81%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (ddd, J = 0,9, 1,8, 8,7 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,27 (td, J = 1,1, 8,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,3, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,32 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 188d: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (157 mg, 0,437 mmol), hợp chất **187a** (138 mg, 0,481 mmol), natri cacbonat (139 mg, 1,311 mmol), 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (36,2 mg, 0,050 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Bịt kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **188d** (220 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 484,2 (M+1).

Hợp chất 189d: Hòa tan hợp chất **188d** (220 mg, ≤ 0,437 mmol) trong etyl format (1,1 mL, 13,65 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,6 mL, 6,99 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,1 mL, 6,6 mmol),

EtOH (4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (47,4 mg, 0,682 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **189d** (170 mg, hiệu suất 76%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 509,2 (M+1).

Hợp chất 190d: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,115 mL, 0,503 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **189d** (170 mg, 0,334 mmol) trong MeOH (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước (4 mL). Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **190d** (130 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 509,2 (M+1).

T85: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **190d** (130 mg, 0,256 mmol), DDQ (70,0 mg, 0,307 mmol) và benzen (3 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T85** (50 mg, hiệu suất 39%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,9, 10,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 5,6, 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 (qd, J = 6,6, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 507,2 (M+1).

Hợp chất 191: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol), axit isoquinolin-5-boronic (108 mg, 0,62 mmol), natri cacbonat (133 mg, 1,25 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (31 mg, 0,042 mmol), 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60%

trong các hexan) thu được hợp chất **191** (89 mg, hiệu suất 47%) là chất rắn dạng bọt màu nâu. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 192: Hòa tan hợp chất **191** (87 mg, 0,19 mmol) trong etyl format (0,46 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,67 mL, 2,90 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,48 mL, 2,88 mmol), EtOH (2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (20 mg, 0,29 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **192** (75 mg, hiệu suất 82%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 193: Hòa tan hợp chất **192** (73 mg, 0,15 mmol) trong MeOH (1,5 mL). Thêm kali cacbonat (63 mg, 0,46 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm EtOAc và NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **193** (66 mg, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 477 (M+1).

T86: Hòa tan hợp chất **193** (65 mg, 0,14 mmol) trong benzen (1,4 mL). Thêm DDQ (33 mg, 0,15 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T86** (37 mg, hiệu suất 57%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,67 (td, J = 0,9, 6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,51 (td, J = 0,9, 7,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,1, 8,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3, 8,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (tt, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 475 (M+1).

Hợp chất 194a: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (258 mg, 0,72 mmol), axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic (152 mg, 1,08 mmol), natri cacbonat (229 mg, 2,16 mmol),

1,4-dioxan (2,7 mL) và nước (0,9 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (53 mg, 0,073 mmol) vào. Tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **194a** (279 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 420 (M+1).

Hợp chất 195a: Hòa tan hợp chất **194a** (277 mg, 0,66 mmol) trong etyl format (1,6 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 2,3 mL, 9,96 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,7 mL, 10,2 mmol), EtOH (6,6 mL) và hydroxylamin hydroclorua (70 mg, 1,01 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 4 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **195a** (250 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 445 (M+1).

Hợp chất 196a: Hòa tan hợp chất **195a** (247 mg, 0,56 mmol) trong MeOH (5,5 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,19 mL, 0,82 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **196a** (217 mg, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 445 (M+1).

T87: Hòa tan hợp chất **196a** (217 mg, 0,49 mmol) trong DMF khan (1,2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (34 mg, 0,12 mmol) trong DMF (1,2 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1,5 giờ. Thêm pyridin (0,12 mL, 1,49 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải

bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T87** (177 mg, hiệu suất 82%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,76 (dq, J = 7,3, 13,1 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 443 (M+1).

Hợp chất 194b: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol), axit 2-metylpyridin-5-boronic (86 mg, 0,63 mmol), natri cacbonat (133 mg, 1,25 mmol), 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (31 mg, 0,042 mmol) vào. Tiếp tục sục khí nitơ trong 2 phút nữa. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **194b** (132 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu hồng. *m/z* = 416 (M+1).

Hợp chất 195b: Hòa tan hợp chất **194b** (130 mg, 0,31 mmol) trong etyl format (0,75 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,1 mL, 4,76 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,8 mL, 4,8 mmol), EtOH (1,6 mL) và hydroxylamin hydroclorua (33 mg, 0,47 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 6 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **195b** (102 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 441 (M+1).

Hợp chất 196b: Hòa tan hợp chất **195b** (100 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (2,2 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,1 mL, 0,43 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0%

đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **196b** (96 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 441 (M+1).

T88: Hòa tan hợp chất **196b** (96 mg, 0,22 mmol) trong DMF khan (0,55 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (31 mg, 0,11 mmol) trong DMF (0,55 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (53 µL, 0,66 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T88** (71 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 439 (M+1).

Hợp chất 194c: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol), hợp chất **187b** (125 mg, 0,45 mmol), natri cacbonat (133 mg, 1,25 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (15 mg, 0,021 mmol), 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) trong lọ phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **194c** (162 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 470 (M+1).

Hợp chất 195c: Hòa tan hợp chất **194c** (160 mg, 0,34 mmol) trong etyl format (0,82 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,79 mL, 3,42 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,57 mL, 3,42 mmol), EtOH (3,4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (36 mg, 0,52 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế

phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **195c** (133 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 196c: Hòa tan hợp chất **195c** (131 mg, 0,27 mmol) trong MeOH (2,6 mL) và THF (0,5 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 92 µL, 0,40 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **196c** (113 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 495 (M+1).

T89: Hòa tan hợp chất **196c** (112 mg, 0,23 mmol) trong DMF khan (0,55 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (32 mg, 0,11 mmol) trong DMF (0,55 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (55 µL, 0,68 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2,5 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T89** (73 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 2,9, 11,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 5,7, 9,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 493 (M+1).

Hợp chất 194d: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol), hợp chất **187c** (182 mg, 0,63 mmol), natri cacbonat (133 mg, 1,25 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (15 mg, 0,021 mmol), 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) trong lọ phản ứng bằng khí N_2 trong 5 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất đã tinh chế một phần **194d** (225 mg, hiệu suất định

lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 488 (M+1).

Hợp chất 195d: Hòa tan hợp chất **194d** (222 mg, 0,46 mmol) trong etyl format (1,1 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,6 mL, 6,93 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,2 mL, 7,2 mmol), EtOH (4,5 mL) và hydroxylamin hydroclorua (48 mg, 0,69 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **195d** (130 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 513 (M+1).

Hợp chất 196d: Hòa tan hợp chất **195d** (128 mg, 0,25 mmol) trong MeOH (2,5 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 86 µL, 0,37 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **196d** (103 mg, hiệu suất 80%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 513 (M+1).

T90: Hòa tan hợp chất **196d** (103 mg, 0,20 mmol) trong DMF khan (0,5 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (29 mg, 0,10 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (49 µL, 0,61 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2,5 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T90** (74 mg, hiệu suất 72%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,38 (ddd, J = 1,7, 2,7, 10,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 511 (M+1).

Hợp chất 197: Thêm 1-metylpiperazin (200 µL, 1,80 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol) trong metylpyrolidon (0,6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **197** (157 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 423 (M+1).

Hợp chất 198: Hòa tan hợp chất **197** (210 mg, 0,50 mmol) trong etyl format (1,2 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,7 mL, 7,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,25 mL, 7,50 mmol), EtOH (5 mL) và hydroxylamin hydroclorua (53 mg, 0,76 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 15% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **198** (192 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 448 (M+1).

Hợp chất 199: Hòa tan hợp chất **198** (188 mg, 0,42 mmol) trong MeOH (4 mL). Thêm kali cacbonat (174 mg, 1,26 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 20% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **199** (176 mg, hiệu suất 94%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 448 (M+1).

T91: Hòa tan hợp chất **199** (175 mg, 0,39 mmol) trong benzen (4 mL). Thêm DDQ (97 mg, 0,43 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ, và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T91** (119 mg, hiệu suất 68%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 7,41 (dddd, J = 1,9, 5,2, 7,2, 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 1,1, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 5,1 Hz,

4H), 2,52 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 446 (M+1).

Hợp chất 200: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (900 mg, 2,61 mmol), N-amidinomorpholin hydro-bromua (823 mg, 3,92 mmol), và kali cacbonat (1,08 g, 7,81 mmol) trong EtOH (50 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 70 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa và EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin ở dạng thủy tinh màu vàng. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (20 mL) và xử lý dung dịch này bằng mangan dioxit (88%, 2,01 g, 20,36 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và lọc qua Celite®. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **200** (749 mg, hiệu suất 63%) là dầu nhớt trong suốt. *m/z* = 454 (M+1).

Hợp chất 201: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **200** (745 mg, 1,64 mmol) trong THF (30 mL) bằng HCl 3N trong nước (5,47 mL, 16,4 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và làm lạnh phần cặn xuống 0°C, trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **201** (565 mg, hiệu suất 84%) ở dạng dầu. *m/z* = 410 (M+1).

Hợp chất 202: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **201** (564 mg, 1,38 mmol) trong etyl format (18 ml, 224 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 1,28 ml, 6,91 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **202** (604 mg, hiệu suất định lượng) là dầu màu cam. *m/z* = 438 (M+1).

Hợp chất 203: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **202** (604 mg, 1,38 mmol) trong axit axetic băng (0,80 mL, 13,8 mmol) và EtOH (12 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (144 mg, 2,07 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **203** (541 mg, hiệu suất 90%) ở dạng thủy tinh màu nâu nhạt. *m/z* = 435 (M+1).

Hợp chất 204: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **203** (541 mg, 1,25 mmol) và kali cacbonat (346 mg, 2,50 mmol) trong MeOH (20 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã axit hóa bằng EtOAc (2 × 40 ml) và rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **204** (383 mg, hiệu suất 71%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 435 (M+1).

T92: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **204** (327 mg, 0,752 mmol) trong DMF khan (5 mL) xuống 0°C, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (118 mg, 0,413 mmol) trong DMF khan (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,61 ml, 7,56 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong khí quyển agon trong 4 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 3% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T92** (160 mg, hiệu suất 49%) ở dạng thủy tinh. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,42 (ddd, J = 1,9, 5,2, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 3,82 (m, 8H), 2,55 (m, 3H), 2,14 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,67 (dq, J = 7,4, 13,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 433 (M+1).

Hợp chất 205: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **95** (245 mg, 0,63 mmol), axit xyclopropylboronic (90 mg, 1,05 mmol), kali phosphat (660 mg, 3,11 mmol), trixyclohexylphosphin (54 mg, 0,19 mmol), paladi axetat (24 mg, 0,11 mmol), toluen (4 mL) và nước (0,2 mL) trong lọ phản ứng bằng khí N_2 trong 3 phút. Bịt kín lọ này, và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 130°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **205** (123 mg, hiệu suất 49%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 398 (M+1).

Hợp chất 206: Hòa tan hợp chất **205** (121 mg, 0,30 mmol) trong etyl format (0,73 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,05 mL, 4,55 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,76 mL, 4,56 mmol), EtOH (3 mL) và hydroxylamin hydroclorua (43 mg, 0,62 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 55°C (bể dầu), và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **206** (72 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 423 (M+1).

Hợp chất 207: Hòa tan hợp chất **206** (72 mg, 0,17 mmol) trong MeOH (1,7 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 60 µL, 0,26 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **207** (54 mg, hiệu suất 75%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 423 (M+1).

T93: Hòa tan hợp chất **207** (54 mg, 0,13 mmol) trong DMF khan (0,6 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (18 mg, 0,063 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (31 µL, 0,38 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 5 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T93** (35 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 1,2, 6,8, 17,9 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 7,7, 11,2, 18,3 Hz, 1H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (ddt, J = 6,8, 11,4, 13,3 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,17 (m, 2H); m/z = 421,2 (M+1).

Hợp chất 94: Cho hợp chất **93** (1 g, 2,40 mmol) hấp thụ trong toluen (10 mL). Thêm phospho(V) oxyclorua (4 g, 26,09 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bộ tổng

hợp vi sóng Biotage® Initiator™ ở 100°C trong 60 phút, làm lạnh, và đổ vào nước đá. Sau khi giữ trong 10 phút, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Trộn sản phẩm thô trong benzen (100 mL), và xử lý bằng etylen glycol (1 g, 16,11 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (60 mg, 0,32 mmol). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này trong 16 giờ bằng bộ thu hồi Dean-Stark, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và rửa bằng nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **94** (550 mg, hiệu suất 53%) là chất rắn màu nhạt. *m/z* = 436 (M+1).

Hợp chất 208: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94** (550 mg, 1,26 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL). Thêm xyclobutanol (200 mg, 2,77 mmol) và NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 120 mg, 3,00 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 60°C trong 16 giờ, làm lạnh, và cô. Trung hòa phần cặn bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **208** (500 mg, hiệu suất 84%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 472 (M+1).

Hợp chất 209: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **208** (500 mg, 1,06 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **209** (450 mg, hiệu suất 99%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 428 (M+1).

Hợp chất 210: Cho hợp chất **209** (450 mg, 1,05 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 200 mg, 1,11 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **210** (430 mg, hiệu suất 90%) ở dạng bọt. *m/z* = 456 (M+1).

Hợp chất 211: Hòa tan hợp chất **210** (430 mg, 0,94 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (660 mg, 9,50 mmol) và axit axetic (550 mg, 9,15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn

này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **211** (425 mg, hiệu suất 99%) ở dạng bọt. *m/z* = 453 (M+1).

Hợp chất 212: Hòa tan hợp chất **211** (425 mg, 0,94 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (650 mg, 4,70 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **212** (235 mg, hiệu suất 55%) ở dạng bọt. *m/z* = 453 (M+1).

T94: Hòa tan hợp chất **212** (235 mg, 0,52 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (82 mg, 0,29 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T94** (115 mg, hiệu suất 49%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,96 (ddd, J = 1,1, 6,8, 18,8 Hz, 1H), 2,72 (ddd, J = 7,6, 11,3, 18,9 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 6,7, 12,8 Hz, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,80 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 451 (M+1).

Hợp chất 213: Thêm xyclobutanmetanol (86 µL, 0,91 mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 37 mg, 0,93 mmol) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm dung dịch chứa hợp chất **94** (200 mg, 0,46 mmol) trong THF (3,5 mL) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, ở 50°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **213** (203 mg, hiệu suất 91%).

Hợp chất 214: Thêm HCl 3N trong nước (1,4 mL, 4,2 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **213** (203 mg, 0,42 mmol) trong MeOH (1,5 mL) và THF (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và cô.

Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **214** (193 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 215: Làm lạnh hợp chất **214** (193 mg, ≤ 0,42 mmol) trong etyl format (1,9 mL, 23,62 mmol) xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 2,7 mL, 11,69 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm THF (0,5 mL) vào. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ nữa, thêm lượng bổ sung THF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này trong 1 giờ nữa, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (2,0 mL, 12 mmol), EtOH (8 mL) và hydroxylamin hydroclorua (84 mg, 1,21 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 55°C (bể dầu), và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **215** (145 mg, hiệu suất 71%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

Hợp chất 216: Hòa tan hợp chất **215** (143 mg, 0,31 mmol) trong MeOH (3 mL). Thêm kali cacbonat (123 mg, 0,89 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **216** (122 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

T95: Hòa tan hợp chất **216** (121 mg, 0,26 mmol) trong DMF khan (1,3 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (37 mg, 0,13 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ, và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm pyridin (63 µL, 0,78 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T95** (87 mg, hiệu suất 72%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (ddd, J = 0,6, 1,5, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (td, J = 1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz,

1H), 4,49 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 6,5, 10,8 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 1,0, 6,6, 18,7 Hz, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,61 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,92 (m, 5H), 1,52 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 217a: Thêm xyclohexanol (0,097 mL, 0,92 mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 37 mg, 0,93 mmol) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và thêm ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất **94** (200 mg, 0,46 mmol) trong THF (3,6 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, ở 50°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **217a** (208 mg, hiệu suất 90%) ở dạng bọt màu trắng.

Hợp chất 218a: Thêm HCl 3N trong nước (1,5 mL, 4,5 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa **217a** (208 mg, 0,416 mmol) trong MeOH (1,5 mL) và THF (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **218a** (200 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 456,2 (M+1).

Hợp chất 219a: Hòa tan hợp chất **218a** (200 mg, ≤ 0,416 mmol) trong etyl format (1,06 mL, 13,16 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,5 mL, 6,56 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,09 mL, 6,54 mmol), EtOH (2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (46 mg, 0,66 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **219a** (88 mg, hiệu suất 44%) ở dạng bọt màu vàng nhợt.

Hợp chất 220a: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,063 mL, 0,27 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất **219a** (88 mg, 0,18 mmol) trong MeOH (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (3 mL). Loại bỏ MeOH

bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **220a** (42 mg, hiệu suất 48%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 481,2 (M+1).

T96: Hòa tan hợp chất **220a** (42 mg, 0,087 mmol) trong DMF khan (0,5 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (12,5 mg, 0,043 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, và thêm pyridin (0,021 mL, 0,262 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào, và rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T96** (20 mg, hiệu suất 48%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,99 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,4, 6,7, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 5,32 (tt, J = 3,8, 8,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 6,7, 18,6 Hz, 1H), 2,72 (ddd, J = 7,5, 11,2, 18,8 Hz, 1H), 2,61 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,55 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 479,2 (M+1).

Hợp chất 217b: Thêm xyclopentanol (0,084 mL, 0,92 mmol) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 37 mg, 0,93 mmol) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, và thêm ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất **94** (200 mg, 0,46 mmol) trong THF (3,6 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, ở 50°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **217b** (160 mg, hiệu suất 72%) ở dạng bọt màu trắng.

Hợp chất 218b: Thêm HCl 3N trong nước (1,1 mL, 3,3 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa **217b** (160 mg, 0,329 mmol) trong MeOH (1,0 mL) và THF (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa

dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **218b** (150 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 442,2 (M+1).

Hợp chất 219b: Hòa tan hợp chất **218b** (150 mg, ≤ 0,329 mmol) trong etyl format (0,82 mL, 10,2 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,2 mL, 5,24 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,85 mL, 5,10 mmol), EtOH (2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (35,4 mg, 0,51 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **219b** (100 mg, hiệu suất 65%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467,2 (M+1).

Hợp chất 220b: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,074 mL, 0,323 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất **219b** (100 mg, 0,214 mmol) trong MeOH (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng NaH_2PO_4 10% trong nước (4 mL). Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **220b** (88 mg, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 467,2 (M+1).

T97: Hòa tan hợp chất **220b** (87 mg, 0,186 mmol) trong DMF khan (1,0 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (26,6 mg, 0,093 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ, và thêm pyridin (0,045 mL, 0,56 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T97** (55 mg, hiệu suất 64%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (ddd, J = 0,6, 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 0,7, 1,4, 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J =

1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 5,63 (tt, J = 2,7, 6,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 6,4, 18,8 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,97 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 465,2 (M+1).

Hợp chất 221a và 221b: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94** (600 mg, 1,37 mmol) hấp thụ trong DMF (5 mL). Thêm metansulfonamit (660 mg, 6,94 mmol) và NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 170 mg, 4,25 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 80°C trong 16 giờ, làm lạnh và cô. Trung hòa phần cặn bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **221a** (250 mg, hiệu suất 37%) và **221b** (225 mg, hiệu suất 37%) là chất rắn dạng bọt. *m/z* = 495 (hợp chất **221a**, M+1). *m/z* = 445 (hợp chất **221b**, M+1).

Hợp chất 222a: Cho hợp chất **221a** (250 mg, 0,51 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **222a** (180 mg, hiệu suất 79%) ở dạng bọt. *m/z* = 451 (M+1).

Hợp chất 223a: Cho hợp chất **222a** (180 mg, 0,40 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 150 mg, 0,83 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **223a** (175 mg, hiệu suất 92%) ở dạng bọt. *m/z* = 479 (M+1).

Hợp chất 224a: Hòa tan hợp chất **223a** (175 mg, 0,37 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (255 mg, 3,67 mmol) và axit axetic (220 mg, 3,66 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **224a** (130 mg, hiệu suất 75%) ở dạng bọt. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 225a: Hòa tan hợp chất **224a** (130 mg, 0,27 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (230 mg, 1,66 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$,

lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **225a** (110 mg, hiệu suất 85%) ở dạng bọt. *m/z* = 476 (M+1).

T98: Hòa tan hợp chất **225a** (110 mg, 0,23 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (37 mg, 0,13 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T98** (45 mg, hiệu suất 41%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 6,8, 8,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 6,9, 8,5 Hz, 1H), 3,44 (br s, 3H), 2,83 (dd, J = 6,7, 17,7 Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (dd, J = 7,6, 14,1 Hz, 1H), 2,19 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 474 (M+1).

Hợp chất 222b: Cho hợp chất **221b** (225 mg, 0,51 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **222b** (205 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 401 (M+1).

Hợp chất 223b: Cho hợp chất **222b** (205 mg, 0,51 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 210 mg, 1,17 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **223b** (220 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 429 (M+1).

Hợp chất 224b: Hòa tan hợp chất **223b** (220 mg, 0,51 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (360 mg, 5,18 mmol) và axit axetic (310 mg, 5,16 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **224b** (200 mg, hiệu suất 92%) ở dạng bọt. *m/z* = 426 (M+1).

Hợp chất 225b: Hòa tan hợp chất **224b** (200 mg, 0,47 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (390 mg, 2,82 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **225b** (140 mg, hiệu suất 70%) ở dạng bọt. *m/z* = 426 (M+1).

T99: Hòa tan hợp chất **225b** (140 mg, 0,33 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-Dibrom-5,5-dimetylhydantoin (52 mg, 0,18 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T99** (45 mg, hiệu suất 32%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,99 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,91 (m, 2H), 2,61 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 424 (M+1).

Hợp chất 226a: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **94** (300 mg, 0,69 mmol), axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic (145,4 mg, 1,03 mmol), natri cacbonat (219 mg, 2,06 mmol), 1,4-dioxan (2,7 mL) và nước (0,9 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (50 mg, 0,069 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Bịt kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **226a** (290 mg, hiệu suất 85%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 497,2 (M+1).

Hợp chất 227a: Thêm HCl 3N trong nước (1,9 mL, 5,7 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **226a** (290 mg, 0,584 mmol) trong MeOH (1,9 mL) và THF (1,9 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, cô hỗn hợp này. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **227a** (240 mg, hiệu suất 91%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 453,2 (M+1).

Hợp chất 228a: Hòa tan hợp chất **227a** (240 mg, 0,530 mmol) trong etyl format (1,3 mL, 16,2 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong

MeOH, 1,8 mL, 7,87 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,3 mL, 7,8 mmol), EtOH (2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (55 mg, 0,79 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **228a** (220 mg, hiệu suất 87%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 478,2 (M+1).

Hợp chất 229a: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,16 mL, 0,70 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất **228a** (220 mg, 0,46 mmol) trong MeOH (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **229a** (160 mg, hiệu suất 73%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 478,2 (M+1).

T100: Hòa tan hợp chất **229a** (160 mg, 0,335 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (47,9 mg, 0,168 mmol) trong DMF (1,3 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ, và thêm pyridin (0,081 mL, 1,0 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 3 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **T100** (20 mg, hiệu suất 13%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,03 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,66 (qd, J = 6,6, 13,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 476,2 (M+1).

Hợp chất 226b: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **94** (300 mg, 0,69 mmol), axit 4-(benzyl(metyl)carbamoyl)phenylboronic (278 mg, 1,03 mmol), natri cacbonat (219 mg, 2,06 mmol), 1,4-dioxan (3,3 mL) và nước (1,1 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm

[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (50 mg, 0,069 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Bịt kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **226b** (416 mg, hiệu suất 97%) là bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 625,3 (M+1).

Hợp chất 227b: Thêm HCl 3N trong nước (2,2 mL, 6,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **226b** (416 mg, 0,665 mmol) trong MeOH (2,2 mL) và THF (2,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, cô hỗn hợp này. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô thu được hợp chất **227b** (359 mg, hiệu suất 93%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 581,3 (M+1).

Hợp chất 228b: Hòa tan hợp chất **227b** (355 mg, 0,611 mmol) trong etyl format (1,5 mL, 18,6 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 2,1 mL, 9,17 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,53 mL, 9,2 mmol), EtOH (9 mL), và hydroxylamin hydroclorua (63,7 mg, 0,92 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **228b** (183 mg, hiệu suất 49%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 606,3 (M+1).

Hợp chất 229b: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,105 mL, 0,458 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **228b** (183 mg, 0,302 mmol) trong MeOH (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **229b** (140 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 606,2 (M+1).

T101: Hòa tan hợp chất **229b** (140 mg, 0,231 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (33 mg,

0,115 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, và thêm pyridin (0,056 mL, 0,693 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 3 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **T101** (110 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn màu vàng nhạt. **T101** là hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 chứa các đồng phân amit. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 5H), 7,36 (m, 4H), 7,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), [4,79 (s), 4,56 (s), 1:1, 2H], [3,07 (s), 2,91 (s), 1:1, 3H], 3,02 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 604,2 (M+1).

Hợp chất 230a: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **94** (250 mg, 0,573 mmol), axit 2-furanboronic (96,3 mg, 0,86 mmol), natri cacbonat (182 mg, 1,72 mmol), 1,4-dioxan (3 mL) và nước (1 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (42 mg, 0,057 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Bịt kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng, EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **230a** (226 mg, hiệu suất 84%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 468,2 (M+1).

Hợp chất 231a: Thêm HCl 3N trong nước (1,6 mL, 4,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **230a** (226 mg, 0,483 mmol) trong MeOH (1,6 mL) và THF (1,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **231a** (190 mg, hiệu suất 93%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 424,2 (M+1).

Hợp chất 232a: Hòa tan hợp chất **231a** (190 mg, 0,449 mmol) trong etyl format (1,1 mL, 13,7 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,5 mL, 6,56 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,1 mL, 6,6 mmol), EtOH (6 mL) và hydroxylamin hydroclorua (46,8 mg, 0,67 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn

hợp này ở 55°C trong 16 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **232a** (171 mg, hiệu suất 85%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 449,2 (M+1).

Hợp chất 233a: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,13 mL, 0,57 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất **232a** (171 mg, 0,381 mmol) trong MeOH (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **233a** (110 mg, hiệu suất 64%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 449,2 (M+1).

T102: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **233a** (90 mg, 0,201 mmol), DDQ (55 mg, 0,241 mmol) và benzen (2 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T102** (67 mg, hiệu suất 75%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 0,6, 1,8, 3,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 6,5, 18,9 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J = 7,4, 11,2 18,8 Hz, 1H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,92 (dq, J = 6,4, 13,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 447,1 (M+1).

Hợp chất 230b: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **94** (216 mg, 0,496 mmol), axit 2-benzofuranboronic (120,4 mg, 0,74 mmol), natri cacbonat (158 mg, 1,49 mmol)), 1,4-dioxan (3 mL) và nước (1 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (36,2 mg, 0,049 mmol) vào và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Bịt kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **230b** (230 mg, hiệu suất 90%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 518,2 (M+1).

Hợp chất 231b: Thêm HCl 3N trong nước (2 mL, 6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **230b** (230 mg, 0,444 mmol) trong MeOH (2 mL) và THF (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **231b** (195 mg, hiệu suất 93%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 474,2 (M+1).

Hợp chất 232b: Hòa tan hợp chất **231b** (195 mg, 0,412 mmol) trong etyl format (0,99 mL, 12,32 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,4 mL, 6,12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,1 mL, 6,6 mmol), EtOH (6 mL) và hydroxylamin hydroclorua (42,9 mg, 0,617 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **232b** (136 mg, hiệu suất 66%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 499,2 (M+1).

Hợp chất 233b: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,089 mL, 0,39 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất **232b** (130 mg, 0,261 mmol) trong MeOH (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **233b** (93 mg, hiệu suất 71%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 499,2 (M+1).

T103: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **233b** (93 mg, 0,186 mmol), DDQ (50,8 mg, 0,224 mmol) và benzen (2 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T103** (38 mg, hiệu suất 41%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H),

7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,3, 7,1, 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 6,5, 18,9 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 7,7, 11,2, 18,9 Hz, 1H), 2,67 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 497,2 (M+1).

Hợp chất 234: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **94** (250 mg, 0,57 mmol), pinacol este của axit 5-metyl-2-furanboronic (0,17 mL, 0,86 mmol) và natri cacbonat (182 mg, 1,72 mmol) bằng khí nitơ trong 6 phút. Thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (42 mg, 0,057 mmol) vào và giữ hỗn hợp trong dòng khí nitơ trong 1 phút. Bịt kín lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **234** (345 mg) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 482,2 (M+1).

Hợp chất 235: Thêm HCl 3N trong nước (2,2 mL, 6,6 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **234** (345 mg, ≤ 0,57 mmol) trong MeOH (2,2 mL) và THF (2,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 3 giờ, cô hỗn hợp này. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $NaSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **235** (207 mg, hiệu suất 82% từ hợp chất **94**). *m/z* = 438,2 (M+1).

Hợp chất 236: Hòa tan hợp chất **235** (206 mg, 0,47 mmol) trong etyl format (1,6 mL, 19,8 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,6 mL, 7,05 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,2 mL, 7,2 mmol), EtOH (3 mL) và hydroxylamin hydroclorua (49 mg, 0,71 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 55°C trong 3 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 65% trong các hexan) thu được hợp chất **236** (107 mg, hiệu suất 49%). *m/z* = 463,2 (M+1).

Hợp chất 237: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,08 mL, 0,35 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **236** (107 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (3,3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa

bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 65% trong các hexan) thu được hợp chất **237** (76 mg, hiệu suất 71%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 463,2 (M+1).

T104: Hòa tan hợp chất **237** (76 mg, 0,17 mmol) trong DMF khan (1,8 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (24,5 mg, 0,086 mmol) trong DMF (0,7 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1,5 giờ, và thêm pyridin (0,041 mL, 0,51 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2,5 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc (100 mL) vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL), Na2SO3 10% trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 65% trong các hexan) thu được hợp chất **T104** (42 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 6,2, 19,0 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 7,7, 11,2, 18,7 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 461,2 (M+1).

Hợp chất 238: Cân hỗn hợp chứa hợp chất **94** (510 mg, 1,17 mmol), kẽm xyanua (206 mg, 1,85 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (135 mg, 0,12 mmol) trong lọ phản ứng. Bịt kín lọ này, và giữ trong chân không. Thêm *N,N*-Dimetylaxetamit (sục bằng khí N_2 trong 5 phút, 5 mL) vào. Điền đầy lọ này bằng khí agon, gia nhiệt ở 120°C trong 3 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite®, và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **238** (433 mg, hiệu suất 87%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 427 (M+1).

Hợp chất 239: Thêm H_2SO_4 trong nước (được điều chế bằng cách pha loãng H_2SO_4 *đặc* (1,25 mL, 22,5 mmol) với nước (0,63 mL) vào huyền phù chứa hợp chất **238** (100 mg, 0,23 mmol) trong nước (1,25 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 100°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và đổ vào nước đá (30 g).

Điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH ~ 8 bằng cách sử dụng NaOH 1N trong nước, và chiết bằng EtOAc. Xử lý pha nước bằng NaH_2PO_4 để điều chỉnh độ pH ~ 5, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô thu được hợp chất **239** (90 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn màu nâu. *m/z* = 402 (M+1).

Hợp chất 240: Làm lạnh hợp chất **239** (88 mg, 0,22 mmol) trong etyl format (0,53 mL) xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,76 mL, 3,29 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm THF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này trong 1 giờ nữa, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,55 mL, 3,30 mmol), EtOH (2,2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (23 mg, 0,33 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 55°C (bể dầu), và cô. Thêm CH_2Cl_2 và nước vào. Chiết hỗn hợp này nhiều lần với EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (C18, rửa giải bằng MeCN 0% đến 50% trong nước) thu được hợp chất **240** (51 mg, hiệu suất 55%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 427 (M+1).

Hợp chất 241: Thêm lần lượt oxalyl clorua (24 µL, 0,30 mmol) và DMF (1 giọt) vào hỗn hợp chứa hợp chất **240** (50 mg, 0,12 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,2 mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, và cô. Hòa tan clorua axit thô trong CH_2Cl_2 (1,2 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt trietylamin (65 µL, 0,47 mmol) và axetamit oxime (13 mg, 0,18 mmol) vào. Sau khi khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 65% trong các hexan) thu được hợp chất **241** (25 mg, hiệu suất 44%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 483 (M+1).

Hợp chất 242: Gia nhiệt hợp chất **241** (25 mg, 0,052 mmol) trong toluen (5 mL) ở nhiệt độ hồi lưu bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 4 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **242** (21 mg, hiệu suất 44%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 243: Hòa tan hợp chất **242** (20 mg, 0,043 mmol) trong MeOH (0,5 mL). Thêm kali cacbonat (18 mg, 0,13 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **243** (15 mg, hiệu suất 75%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 465 (M+1).

T105: Hòa tan hợp chất **243** (15 mg, 0,032 mmol) trong benzen (1 mL). Thêm DDQ (8 mg, 0,035 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T105** (11 mg, hiệu suất 73%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 6,1, 19,7 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 7,8, 11,1, 19,5 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 463 (M+1).

Hợp chất 244: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hydroxylamin hydroclorua (66 mg, 0,94 mmol) và $NaHCO_3$ (79 mg, 0,94 mmol) trong EtOH (1 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm hợp chất **238** (200 mg, 0,47 mmol) và EtOH (0,5 mL) vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Thêm EtOAc và nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô thu được hợp chất **244** (198 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 460 (M+1).

Hợp chất 246: Thêm axetic anhydrit (60 µL, 0,64 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **244** (196 mg, 0,43 mmol) trong AcOH (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm toluen vào, và cô hỗn hợp này đến khô thu được hỗn hợp chứa hợp chất **245** và **246**. Hòa tan hỗn hợp này trong MeOH (2,8 mL). Thêm HCl 3N trong nước (1,4 mL, 4,2 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **246** (159 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 440 (M+1).

Hợp chất 247: Làm lạnh hợp chất **246** (155 mg, 0,35 mmol) trong etyl format (0,85 mL) xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,81 mL, 3,51 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,58 mL, 3,48 mmol), EtOH (3,5 mL) và hydroxylamin hydroclorua (37 mg, 0,53 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 6 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **247** (67 mg, hiệu suất 41%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 248: Hòa tan hợp chất **247** (67 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (1,4 mL). Thêm kali cacbonat (60 mg, 0,43 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **248** (53 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 465 (M+1).

T106: Hòa tan hợp chất **248** (53 mg, 0,11 mmol) trong benzen (1,1 mL). Thêm DDQ (29 mg, 0,12 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. CH_2Cl_2 và thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và chiết bằng CH_2Cl_2. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong CH_2Cl_2) hợp chất **T106** (28 mg, hiệu suất 53%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,5 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,29 (ddd, J = 7,6, 11,1, 19,2 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 463 (M+1).

Hợp chất 249: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **94** (250 mg, 0,573 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) bằng khí N_2 trong 10 phút. Thêm lần lượt 2-(tri-n-butylstannyl)thiazol (0,144 mL, 0,459 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (26,5 mg, 0,023 mmol) vào, và tiếp tục sục khí nitơ trong 10 phút nữa. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 8 giờ,

làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Pha loãng phần cặn bằng EtOAc, và xử lý bằng KF 10% trong nước (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và lọc. Rửa dịch lọc bằng nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **249** (168 mg, hiệu suất 60%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 485,2 (M+1).

Hợp chất 250: Thêm HCl 3N trong nước (2 mL, 6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **249** (168 mg, 0,346 mmol) trong MeOH (2 mL) và THF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **250** (112 mg, hiệu suất 73%) là chất rắn màu vàng. *m/z* = 441,1 (M+1).

Hợp chất 251: Hòa tan hợp chất **250** (112 mg, 0,254 mmol) trong etyl format (0,613 mL, 7,62 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,872 ml, 3,81 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,64 mL, 3,84 mmol), EtOH (4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (27 mg, 0,389 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 16 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **251** (50 mg, hiệu suất 42%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 466,1 (M+1).

Hợp chất 252: Thêm kali cacbonat (22,2 mg, 0,161 mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất **251** (50 mg, 0,107 mmol) trong MeOH (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **252** (20 mg, hiệu suất 40%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 466,1 (M+1).

T107: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **252** (20 mg, 0,043 mmol), DDQ (11,7 mg, 0,051 mmol) và benzen (1 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T107** (5,4 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 3,33 (ddd, J = 1,4, 6,9, 17,8 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J = 7,5, 10,9, 18,0 Hz, 1H), 2,67 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 464,1 (M+1).

Hợp chất 253: Trong lọ có thể bịt kín, xối hỗn hợp chứa hợp chất **9** (giả sử là 16,78 mmol), 2-metyl-4-quinolincarboximidamit hydroclorua (3,90 g, 17,59 mmol) và kali cacbonat (4,86 g, 35,16 mmol) trong EtOH (17 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 40°C trong 2 ngày. Cô hỗn hợp này, và pha loãng phần cặn với EtOAc (150 mL) và nước (50 mL), và gia nhiệt ở 65°C đến khi tất cả chất rắn tan trong dung dịch (~1,5 giờ). Phân tách các lớp, và rửa dịch chiết hữu cơ bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **253** (5,35 g, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 432 (M+1).

Hợp chất 254: Trong bình vi sóng, xối hỗn hợp chứa hợp chất **253** (1,78 g, 4,12 mmol) và phospho(V) oxyclorua (3,8 mL, 40,7 mmol) trong toluen (12 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 100°C trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và đổ cẩn thận vào huyền phù đang khuấy chứa $NaHCO_3$ (17 g, 205 mmol) trong nước (100 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hỗn hợp chứa ketal và keton (1,70 g) là chất rắn dạng bọt màu vàng sẫm. Hòa tan sản phẩm thô trong benzen (50 mL), và xử lý bằng etylen glycol (2,3 mL, 41,2 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,078 g, 0,41 mmol). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 4 giờ, làm lạnh, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu

được hợp chất **254** (1,56 g, hiệu suất 84%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 450 (M+1).

Hợp chất 255a: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **254** (0,40 g, 0,89 mmol), axit 3-flophenylboronic (0,19 g, 1,36 mmol), kali phosphat (0,57 g, 2,68 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,10 g, 0,088 mmol) trong 1,4-dioxan (9 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp này vào giữa NaOH 1N trong nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **255a** (0,40 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 256a: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **255a** (0,40 g, 0,79 mmol) và HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **256a** (0,32 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 257a: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,37 mL, 2,05 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **256a** (0,32 g, 0,68 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **257a** (0,29 g, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu vàng cam. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 258a: Thêm axit axetic (0,34 mL, 5,93 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,062 g, 0,89 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **257a** (0,29 g, 0,59 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **258a** (0,27 g, hiệu suất 94%) là chất rắn dạng bọt màu vàng-cam. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 259a: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **258a** (0,27 g, 0,55 mmol) trong MeOH (6 mL) bằng kali cacbonat (0,38 g, 2,75 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **259a** (0,18 g, hiệu suất 67%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 491(M+1).

T108: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,057 g, 0,20 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **259a** (0,18 g, 0,37 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,30 mL, 3,72 mmol) vào. Bỏ bể nước đá, và gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T108** (0,069 g, hiệu suất 39%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 0,8, 8,4, 1H), 8,13 (dd, J = 0,4, 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 5,6, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 1,6, 2,6, 9,3 Hz, 1H), 7,22 (ddt, J = 1,0, 2,6, 8,3 Hz, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,21 (tdd, J = 2,8, 5,8, 12,2 Hz, 1H), 1,84 (ddt, J = 7,4, 10,1 13,5 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 255b:. Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **254** (0,40 g, 0,89 mmol), axit 4-flophenylboronic (0,19 g, 1,36 mmol), kali phosphat (0,57 g, 2,69 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,10 g, 0,088 mmol) trong 1,4-dioxan (9 mL) bằng nitơ. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và phân pha vào giữa NaOH 1N trong nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **255b** (0,39 g, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 256b: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **255b** (0,39 g, 0,77 mmol) và HCl 3N trong nước (2,6 mL, 7,8 mmol) trong MeOH (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua

đêm, và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **256b** (0,35 g, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 257b: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,41 g, 2,28 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **256b** (0,35 g, 0,75 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **257b** (0,31 g, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 258b: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **257b** (310 mg, 0,627 mmol) trong axit axetic băng (0,36 ml, 6,28 mmol) và EtOH (10 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (65 mg, 0,935 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **258b** (357 mg) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 259b: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **258b** (đều từ bước cuối cùng) và kali cacbonat (201 mg, 1,45 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã axit hóa bằng EtOAc (2 × 50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **259b** (167 mg, hiệu suất 54% từ hợp chất **257b**) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 491 (M+1).

T109: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **259b** (167 mg, 0,34 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL) xuống 0°C, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (53 mg, 0,185 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,27 mL, 3,35 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong khí quyển agon trong 4 giờ. Trong lúc

làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T109** (90 mg, hiệu suất 54%) là chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,13 (ddd, J = 0,6, 1,3, 8,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,56 (ddd, J = 1,3, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,20 (tdd, J = 2,8, 5,9, 13,7 Hz, 1H), 1,84 (ddt, J = 7,2, 10,2, 13,5 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 260a: Thêm từng phần natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,066 g, 1,65 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa xyclobutanol (0,12 g, 1,66 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua 10 phút. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, và xử lý bằng hợp chất **254** (0,50 g, 1,11 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ qua đêm, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và dập tắt phản ứng bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Làm bay hơi dung môi *trong chân không* và chiết phần cặn bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **260a** (0,54 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 486 (M+1).

Hợp chất 261a: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **260a** (0,54 g, giả sử là 1,11 mmol) và HCl 3N trong nước (3,7 mL, 11,1 mmol) trong MeOH (11 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **261a** (0,52g) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 262a: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,61 mL, 3,39 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **261a** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ và phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu

được hợp chất **262a** (0,51 g, hiệu suất 98% từ hợp chất **260a**) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 470 (M+1).

Hợp chất 263a: Thêm axit axetic (0,62 mL, 10,83 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,12 g, 1,73 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **262a** (0,51 g, 1,08 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong N_2 trong 2 giờ, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **263a** (0,47 g, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt màu vàng-cam. *m/z* = 467 (M+1).

Hợp chất 264a: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **263a** (0,47 g, 1,01 mmol) trong MeOH (10 mL) bằng kali cacbonat (0,71 g, 5,14 mmol). Khuấy mẫu này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **264a** (0,33 g, hiệu suất 70%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 467 (M+1).

T110: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,11 g, 0,38 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **264a** (0,33 g, 0,71 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,57 mL, 7,06 mmol) vào. Bỏ bể nước đá, và gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T110** (0,11 g, hiệu suất 33%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 1,5, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 2,95 (ddd, J = 0,8, 6,8, 18,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (ddd, J = 7,6, 11,5, 18,8 Hz, 1H), 2,60 (qd, J = 6,9, 13,8 Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,80 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 260b: Cho hợp chất **254** (800 mg, 1,78 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL). Thêm xyclopentanol (600 mg, 6,97 mmol) và natri hydrua (60% phân tán trong dầu

khoáng, 280 mg, 7,00 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 16 giờ, làm lạnh, và cô. Trung hòa phần cặn bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **260b** (850 mg, hiệu suất 95%) ở dạng bọt. *m/z* = 500 (M+1).

Hợp chất 261b: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **260b** (850 mg, 1,70 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **261b** (775 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 456 (M+1).

Hợp chất 262b: Cho hợp chất **261b** (775 mg, 1,70 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 600 mg, 3,33 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **262b** (825 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 484 (M+1).

Hợp chất 263b: Hòa tan hợp chất **262b** (825 mg, 1,70 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (1,2 g, 17,26 mmol) và AcOH (1 g, 16,65 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **263b** (820 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

Hợp chất 264b: Hòa tan hợp chất **263b** (820 mg, 1,70 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (1,2 g, 8,68 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **264b** (570 mg, hiệu suất 70%) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

T111: Hòa tan hợp chất **264b** (570 mg, 1,19 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (210 mg, 1,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào.

Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T111** (75 mg, hiệu suất 13%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 1,3, 8,7 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 1,3, 6,7, 8,3 Hz, 1H), 5,62 (tt, J = 2,7, 6,1 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,81 (m, 9H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 479 (M+1).

Hợp chất 265: Cho hợp chất **9** (1,1 g, 3,71 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm quinazolin-4-carboximidamit hydroclorua (0,6 g, 2,88 mmol) và kali cacbonat (1 g, 7,24) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 2 ngày, làm lạnh, và cô. Xử lý phần cặn bằng nước (20 mL) và EtOAc (100 mL), và gia nhiệt ở 65°C trong 30 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **265** (1,05 g, hiệu suất 68%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 419 (M+1).

Hợp chất 266: Cho hợp chất **265** (1,05 g, 2,51 mmol) hấp thụ trong toluen (8 mL). Thêm phospho(V) oxyclorua (4 g, 26,09 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® Initiator™ ở 100°C trong 60 phút, làm lạnh, và đổ vào nước đá. Sau khi giữ trong 10 phút, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa ketal và keton (600 mg). Trộn hỗn hợp này trong benzen (100 mL), và xử lý bằng etylen glycol (1 g, 16,11 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (60 mg, 0,32 mmol). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này trong 16 giờ bằng bộ thu hồi Dean-Stark, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và rửa bằng nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **266** (300 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn màu nhạt. *m/z* = 437 (M+1).

Hợp chất 267: Cho hợp chất **266** (300 mg, 0,69 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL). Thêm xyclobutanol (75 mg, 1,04 mmol) và NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 45 mg, 1,13 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 16 giờ, làm lạnh, và cô. Trung hòa phần cặn bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng

EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **267** (300 mg, hiệu suất 92%) ở dạng bọt. *m/z* = 473 (M+1).

Hợp chất 268: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **267** (300 mg, 0,63 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **268** (220 mg, hiệu suất 81%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 429 (M+1).

Hợp chất 269: Cho hợp chất **268** (200 mg, 0,47 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186 mmol). Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 170 mg, 0,94 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **269** (215 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 457 (M+1).

Hợp chất 270: Hòa tan hợp chất **269** (215 mg, 0,47 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (335 mg, 4,82 mmol) và axit axetic (280 mg, 4,66 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **270** (210 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 454 (M+1).

Hợp chất 271: Hòa tan hợp chất **270** (210 mg, 0,46 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (310 mg, 2,24 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **271** (70 mg, hiệu suất 33%) ở dạng bọt. *m/z* = 454 (M+1).

T112: Hòa tan hợp chất **271** (70 mg, 0,15 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (25 mg, 0,087 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các

hexan) thu được hợp chất **T112** (45 mg, hiệu suất 65%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,30 (ddd, J = 0,7, 1,5, 8,5 Hz, 1H), 8,17 (td, J = 0,9, 8,6 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 1,4, 6,9, 8,5 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 1,2, 6,9, 8,3 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 2,97 (ddd, J = 0,9, 6,7, 19,0 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J = 7,6, 11,3, 18,8 Hz, 1H), 2,60 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 272a: Cho hợp chất **266** (760 mg, 1,74 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (8 mL). Thêm kali cacbonat (725 mg, 5,24 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) (200 mg, 0,27 mmol) và axit 3-flophenylboronic (365 mg, 2,61 mmol) vào. Sục hỗn hợp này bằng khí nitơ trong 10 phút, và khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **272a** (510 mg, hiệu suất 59%) ở dạng bọt. *m/z* = 497 (M+1).

Hợp chất 273a: Cho hợp chất **272a** (510 mg, 1,02 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **273a** (460 mg, hiệu suất 99%) ở dạng bọt. *m/z* = 453 (M+1).

Hợp chất 274a: Cho hợp chất **273a** (460 mg, 1,01 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 200 mg, 1,11 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **274a** (490 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

Hợp chất 275a: Hòa tan hợp chất **274a** (490 mg, 1,01 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (710 mg, 10,22 mmol) và axit axetic (615 mg, 10,12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **275a** (440 mg, hiệu suất 91%) ở dạng bọt. *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 276a: Hòa tan hợp chất **275a** (440 mg, 0,92 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (650 mg, 4,69 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm, trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **276a** (270 mg, hiệu suất 61%) ở dạng bọt. *m/z* = 478 (M+1).

T113: Hòa tan hợp chất **276a** (270 mg, 0,57 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (90 mg, 0,31 mmol) trong DMF (1 mL) vào, và khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T113** (115 mg, hiệu suất 43%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,37 (ddd, J = 0,6, 1,4, 8,5 Hz, 1H), 8,19 (td, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 1,4, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 1,2, 6,9, 8,3 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 5,6, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 1,1, 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 1,5, 2,5, 9,2 Hz, 1H), 7,20 (ddt, J = 1,1, 2,6, 8,4 Hz, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,22 (tdd, J = 3,2, 5,9, 13,6 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 272b: Cho hợp chất **266** (780 mg, 1,79 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (8 mL). Thêm kali cacbonat (740 mg, 5,35 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) (210 mg, 0,29 mmol) và axit 4-flophenylboronic (375 mg, 2,68 mmol) vào. Sục hỗn hợp này bằng khí nitơ trong 10 phút và khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **272b** (650 mg, hiệu suất 73%) ở dạng bọt. *m/z* = 497 (M+1).

Hợp chất 273b: Cho hợp chất **272b** (650 mg, 1,31 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **273b** (595 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 453 (M+1).

Hợp chất 274b: Cho hợp chất **273b** (595 mg, 1,31 mmol) hấp thụ trong etyl format (15 mL, 186 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 230 mg,

1,28 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **274b** (620 mg, hiệu suất 98%) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

Hợp chất 275b: Hòa tan hợp chất **274b** (620 mg, 1,29 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (900 mg, 12,95 mmol) và axit axetic (780 mg, 12,98 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **275b** (540 mg, hiệu suất 88%) ở dạng bọt. *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 276b: Hòa tan hợp chất **275b** (540 mg, 1,13 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (650 mg, 4,70 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **276b** (290 mg, hiệu suất 54%) ở dạng bọt. *m/z* = 478 (M+1).

T114: Hòa tan hợp chất **276b** (290 mg, 0,61 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (96 mg, 0,34 mmol) trong DMF (1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (2 ml, 24,8 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T114** (125 mg, hiệu suất 43%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,37 (ddd, J = 0,6, 1,4, 8,5 Hz, 1H), 8,19 (td, J = 0,9, 8,5 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 1,4, 6,9, 8,5 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 1,2, 6,9, 8,3 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,22 (tdd, J = 3,1, 6,0, 13,8 Hz, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 277: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **170d** (0,99 g, 1,94 mmol) và selen dioxit (0,44 g, 3,96 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) ở 100°C trong khí nitơ trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong

các hexan) thu được hợp chất **277** (0,87 g, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 524 (M+1).

Hợp chất 278: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **277** (0,46 g, 0,88 mmol) trong EtOH (10 mL) bằng $NaBH_4$ (0,033 g, 0,87 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **278** (0,45 g, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 526 (M+1).

Hợp chất 279: Thêm dung dịch chứa (dietylamino)sulfur triflorua (0,28 g, 1,74 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) vào dung dịch ở 0°C chứa hợp chất **278** (0,45 g, 0,86 mmol) trong CH_2Cl_2 (9 mL). Khuấy dung dịch màu xanh dương thu được ở 0°C trong 2 giờ và sau đó phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **279** (0,27 g, hiệu suất 60%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 528 (M+1).

Hợp chất 280: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **279** (0,27 g, 0,51 mmol) và HCl 3N trong nước (1,7 mL, 5,1 mmol) trong MeOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, làm lạnh, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **280** (0,25 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 484 (M+1).

Hợp chất 281: Xử lý dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **280** (0,25 g, 0,51 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) bằng natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 0,30 mL, 1,60 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **281** (0,25 g, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 512 (M+1).

Hợp chất 282: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **281** (0,25 g, 0,48 mmol) và axit axetic (0,28 mL, 4,89 mmol) trong EtOH (5 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (0,051 g, 0,73 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50

mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **282** (0,23 g, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu nâu-cam. *m/z* = 509 (M+1).

Hợp chất 283: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **282** (0,23 g, 0,45 mmol) và kali cacbonat (0,31 g, 2,24 mmol) trong MeOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ và sau đó lọc. Cô dịch lọc, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **283** (0,14 g, hiệu suất 61%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 509 (M+1).

T115: Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,043 g, 0,15 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **283** (0,14 g, 0,28 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,22 mL, 2,72 mmol) vào. Bỏ bể nước đá, và gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T115** (0,071 g, hiệu suất 51%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,79 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,5 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,75 (d, J = 46,9 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 507 (M+1).

Hợp chất 284: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **278** (0,815 g, 1,55 mmol) và HCl 3N trong nước (5,2 mL, 15,6 mmol) trong MeOH (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này; phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **284** (0,69 g, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 482 (M+1).

Hợp chất 285: Thêm natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,81 mL, 4,32 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng chứa hợp chất **284**

(0,69 g, 1,43 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **285** (0,707 g, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 286: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **285** (0,707 g, 1,39 mmol) và axit axetic (0,80 mL, 13,99 mmol) trong EtOH (25 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (0,14 g, 2,01 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này; phân pha phần cặn này vào giữa dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **286** (0,43 g, hiệu suất 61%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 507 (M+1).

Hợp chất 287: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **286** (0,43 g, 0,85 mmol) và kali cacbonat (0,62 g, 4,49 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô hỗn hợp này; phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được hợp chất **287** (0,30 g, hiệu suất 70%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 507 (M+1).

T116: Thêm trong một phần DDQ (0,15 g, 0,66 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **287** (0,30 g, 0,59 mmol) trong benzen (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 0,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa Na_2CO_3 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **T116** (0,047 g, hiệu suất 16%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,31 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,88 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 503 (M+1).

Cũng thu được **288** hợp chất không tinh khiết (0,075 g) là chất rắn màu vàng sẫm từ cột này. Tinh chế lại mẫu này bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **288** (0,028 g, hiệu suất 9% từ hợp chất **287**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt mà vẫn không tinh khiết. *m/z* = 505 (M+1).

T117: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **288** (0,028 g, 0,055 mmol) và natri axetat (50 mg, 0,61 mmol) trong axetic anhydrit (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được **T117** (0,015 g, hiệu suất 50%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,65 (qd, J = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 547 (M+1).

Hợp chất 289: Thêm từng giọt 3,4-dihydro-2*H*-pyran (14,6 mL, 160,0 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **4** (30,37 g, giả sử là 145,2 mmol) và pyridini *p*-toluensulfonat (3,60 g, 14,32 mmol) trong CH_2Cl_2 (400 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này qua đêm và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (400 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (400 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (400 mL), nước muối (400 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **289** (26,86 g, hiệu suất 66%) ở dạng dầu nhớt không màu. *m/z* = 279 (M+1).

Hợp chất 290: Thêm từng phần kali *tert*-butoxit (4,09 g, 36,45 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **289** (10,16 g, 36,49 mmol) trong benzen (145 mL) qua 30 phút. Sau khi bổ sung, gia nhiệt huyền phù sẫm màu thu được ở 60°C trong 30 phút, làm lạnh xuống 0°C, và xử lý bằng cách bổ sung từng giọt iodometan (6,8 mL, 109,2 mmol). Làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và dập tắt phản ứng bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (200 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (200 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 10% trong các hexan) thu được hợp chất **290** (8,60 g, hiệu suất 80%) ở dạng dầu nhớt màu vàng nhạt. *m/z* = 293 (M+1).

Hợp chất 291: Gia nhiệt hồi lưu dung dịch chứa hợp chất **290** (10,63 g, 36,35 mmol) và pyridini *p*-toluensulfonat (0,91 g, 3,62 mmol) trong EtOH (100 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa HCl 1N trong nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **291** (6,32 g, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng sáp màu trắng. *m/z* = 209 (M+1).

Hợp chất 292: Gia nhiệt hồi lưu dung dịch chứa hợp chất **291** (6,32 g, 30,34 mmol), etylen glycol (17 mL, 305 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,58 g, 3,05 mmol) trong benzen (100 mL) bằng bộ thu hồi Dean-Stark qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **292** (7,68 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng sáp màu vàng. *m/z* = 253 (M+1).

Hợp chất 293: Hydro hóa (1 atm) hỗn hợp chứa hợp chất **292** (1,39 g, 5,51 mmol) và paladi hydroxit 20% khối lượng trên cacbon (0,30 g) trong MeOH (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, và cô dịch lọc thu được hỗn hợp chứa ketal và keton (1,42 g). Hòa tan hỗn hợp này trong benzen (100 mL), và xử lý bằng etylen glycol (3,1 mL, 55,6 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,11 g, 0,58 mmol). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 4 giờ, và sau đó làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **293** (0,92 g, hiệu suất 66%) là chất rắn dính màu trắng. *m/z* = 237 (M-OH).

Hợp chất 294: Xử lý hợp chất **293** (0,92 g, 3,62 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) bằng $MgSO_4$ (0,44 g, 3,66 mmol) và pyridini dicromat (6,82 g, 18,13 mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ, thêm lượng bổ sung pyridini dicromat (3,41 g, 9,06 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong đêm thứ hai và cô. Pha loãng phần cặn với Et_2O (50 mL), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ,

và lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc thu được hợp chất **294** (0,81 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dính màu trắng nhợt. *m/z* = 253 (M+1).

Hợp chất 295: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **294** (0,61 g, 2,43 mmol), 2-flobenzaldehyt (0,33 g, 2,66 mmol) và kali florua (40% khối lượng trong nhôm ôxit, 0,53 g, 3,65 mmol) trong EtOH (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và cô dịch lọc. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **295** (0,59 g, hiệu suất 68%) là chất rắn dạng sáp màu vàng nhạt. *m/z* = 359 (M+1).

Hợp chất 296a: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **295** (0,59 g, 1,65 mmol), 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (0,51 g, 2,46 mmol) và kali cacbonat (0,68 g, 4,92 mmol) trong EtOH (16 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (50 mL), và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 0,81 g, 8,20 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **296a** (0,62 g, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 297a: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **296a** (0,62 g, 1,22 mmol) và HCl 3N trong nước (2,0 mL, 6,0 mmol) trong MeOH (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **297a** (0,60 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 298a: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **297a** (đều từ bước cuối cùng) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) bằng natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 0,70 mL, 3,73 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô

trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **298a** (0,58 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 299a: Thêm axit axetic (0,70 mL, 12,23 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,13 g, 1,87 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **298a** (0,58 g, 1,17 mmol) trong EtOH (12 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **299a** (0,56 g, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 300a: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **299a** (0,56 g, 1,14 mmol) và kali cacbonat (0,79 g, 5,72 mmol) trong MeOH (11 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Sau khi lọc, cô dịch lọc, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **300a** (0,41 g, hiệu suất 73%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 491 (M+1).

T118: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,13 g, 0,45 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **300a** (0,41 g, 0,84 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,7 mL, 8,67 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T118** (0,22 g, hiệu suất 54%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 0,4, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,2, 6,6, 7,9 Hz, 1H), 7,63 (tdd, J = 1,0, 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 4,7, 8,6 Hz, 2H), 2,39 (dd, J = 2,9, 12,2 Hz, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 296b: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **295** (0,54 g, 1,51 mmol), 2-metyl-4-quinolincarboximidamit hydroclorua (0,42 g, 1,89 mmol) và kali

cacbonat (0,63 g, 4,56 mmol) trong EtOH (5 mL) trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được dihydropyrimidin. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (50 mL) và xử lý bằng mangan dioxit (88%, 0,75 g, 7,59 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **296b** (0,62 g, hiệu suất 78%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 524 (M+1).

Hợp chất 297b: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **296b** (0,24 g, 0,45 mmol) và HCl 3N trong nước (1,5 mL, 4,5 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **297b** (0,22 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 298b: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **297b** (0,22 g, 0,45 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) bằng natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 0,26 mL, 1,39 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **298b** (0,20 g, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 508 (M+1).

Hợp chất 299b: Thêm axit axetic (0,23 mL, 4,02 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,042 g, 0,60 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **298b** (0,20 g, 0,39 mmol) trong EtOH (40 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **299b** (0,18 g, hiệu suất 91%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 505 (M+1).

Hợp chất 300b: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **299b** (0,18 g, 0,36 mmol) và kali cacbonat (0,24 g, 1,74 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Sau khi lọc, cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối

(50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **300b** (0,088 g, hiệu suất 49%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 505 (M+1).

T119: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,027 g, 0,094 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **300b** (0,088 g, 0,17 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,14 mL, 1,73 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **T119** (0,031 g, hiệu suất 36%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 4,6, 8,4 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,39 (dd, J = 2,8, 12,1 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* = 503 (M+1).

Hợp chất 301: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **260b** (0,90 g, 1,80 mmol) và selen dioxit (0,40 g, 3,60 mmol) trong 1,4-dioxan (18 mL) ở 100°C trong khí nitơ trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc thu được hợp chất **301** (0,92 g, hiệu suất 99%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 514 (M+1).

Hợp chất 302: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **301** (0,92 g, 1,79 mmol) trong EtOH (18 mL) bằng $NaBH_4$ (0,068 g, 1,79 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khí nitơ trong 1 giờ, cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **302** (0,92 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 516 (M+1).

Hợp chất 303: Thêm dung dịch chứa dietylaminosulfur triflorua (0,58 g, 3,60 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **302** (0,92 g, 1,78 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở 0°C. Khuấy dung dịch màu xanh dương thu được ở 0°C trong 2 giờ và sau đó phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế

phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **303** (0,47 g, hiệu suất 51%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 518 (M+1).

Hợp chất 304: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **303** (0,47 g, 0,91 mmol) và HCl 3N trong nước (1,5 mL, 4,5 mmol) trong MeOH (45 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **304** (0,43 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 474 (M+1).

Hợp chất 305: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **304** (0,43 g, 0,91 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) bằng natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,51 mL, 2,72 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ và sau đó phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **305** (0,47 g) ở dạng dầu màu vàng sẫm. *m/z* = 502 (M+1).

Hợp chất 306: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **305** (đều từ bước cuối cùng) và axit axetic (0,51 mL, 8,92 mmol) trong EtOH (25 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (0,10 g, 1,44 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **306** (0,40 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu nâu-cam. *m/z* = 499 (M+1).

Hợp chất 307: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **306** (0,40 g, 0,80 mmol) và kali cacbonat (0,56 g, 4,05 mmol) trong MeOH (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Sau khi lọc, cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **307** (0,23 g, hiệu suất 58%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 499 (M+1).

T120: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,071 g, 0,25 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **307** (0,23 g, 0,46 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Sau khi khuấy hỗn hợp

này trong 30 phút, thêm pyridin (0,37 mL, 4,59 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T120** (0,12 g, hiệu suất 52%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 46,8 Hz, 2H), 5,63 (tt, J = 2,7, 6,1 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 6,3, 18,9 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 5H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 497 (M+1).

Hợp chất 308: Cho hợp chất **9** (1,25 g, 4,22 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm 8-floquinolin-4-carboximidamit hydroclorua (0,95 g, 4,21 mmol) và kali cacbonat (1,2 g, 8,68 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 2 ngày, làm lạnh và cô. Trộn phần cặn với nước (20 mL) và EtOAc (100 mL) và gia nhiệt ở 65°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **308** (1,6 g, hiệu suất 87%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 436 (M+1).

Hợp chất 309: Thêm phospho(V) oxyclorua (4,4 g, 28,70 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **308** (1,25 g, 2,87 mmol) trong toluen (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® Initiator™ ở 100°C trong 60 phút, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và đổ vào nước đá. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hỗn hợp chứa ketal và keton. Trộn sản phẩm thô trong benzen (100 mL) và xử lý bằng etylen glycol (1,8 g, 29,00 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (100 mg, 0,52 mmol). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này trong 16 giờ bằng bộ thu hồi Dean-Stark, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và rửa bằng nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **309** (950 mg, hiệu suất 73%) là chất rắn màu nhạt. *m/z* = 454 (M+1).

Hợp chất 310: Cho hợp chất **309** (950 mg, 2,09 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL). Thêm xyclopentanol (1 g, 11,61 mmol) và natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng (400 mg, 10 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 16 giờ, làm lạnh, và cô. Trung hòa phần cặn bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **310** (420 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu nhạt. *m/z* = 504 (M+1).

Hợp chất 311: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **310** (420 mg, 0,83 mmol) hấp thụ trong THF (10 mL), và thêm HCl 3N trong nước (5 mL, 15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **311** (385 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 460 (M+1).

Hợp chất 312: Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 160 mg, 0,89 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **311** (385 mg, 0,83 mmol) trong etyl format (15 mL, 186,5 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **312** (405 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 488 (M+1).

Hợp chất 313: Hòa tan hợp chất **312** (405 mg, 0,83 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (570 mg, 8,20 mmol) và AcOH (500 mg, 8,32 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **313** (350 mg, hiệu suất 87%) ở dạng bọt. *m/z* = 485 (M+1).

Hợp chất 314: Hòa tan hợp chất **313** (350 mg, 0,72 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (500 mg, 3,62 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35%

trong các hexan) thu được hợp chất **314** (250 mg, hiệu suất 71%) ở dạng bọt. *m/z* = 485 (M+1).

T121: Hòa tan hợp chất **314** (250 mg, 0,51 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm brôm (91 mg, 0,57 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (2 mL, 24,8 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T121** (155 mg, hiệu suất 62%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (td, J = 1,1, 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 5,3, 7,7, 8,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 1,3, 7,7, 10,3 Hz, 1H), 5,61 (tt, J = 2,7, 6,1 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 1,1, 6,8, 18,8 Hz, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,83 (m, 9H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 483 (M+1).

Hợp chất 315: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **296b** (0,36 g, 0,69 mmol) và selen dioxit (0,15 g, 1,35 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở 100°C trong khí nitơ trong 15 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được hợp chất **315** (0,32 g, hiệu suất 87%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 538 (M+1).

Hợp chất 316: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **315** (0,32 g, 0,60 mmol) trong EtOH (50 mL) bằng $NaBH_4$ (0,023 g, 0,61 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khí nitơ trong 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C, dập tắt phản ứng bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL), và cô. Chiết phần cặn bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **316** (0,28 g, hiệu suất 87%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 540 (M+1).

Hợp chất 317: Thêm dung dịch chứa dietylaminosulfur triflorua (0,17 g, 1,05 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **316** (0,28 g, 0,52 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở 0°C. Khuấy dung dịch màu xanh dương thu được ở 0°C trong 2 giờ và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **317** (0,16 g, hiệu suất 57%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 542 (M+1).

Hợp chất 318: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **317** (0,16 g, 0,30 mmol) và HCl 3N trong nước (1 mL, 3 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Làm lạnh phần cặn, bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **318** (0,15 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 498 (M+1).

Hợp chất 319: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **318** (0,15 g, 0,30 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) bằng natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,16 mL, 0,86 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, phân pha hỗn hợp này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **319** (0,14 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 526 (M+1).

Hợp chất 320: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **319** (0,14 g, 0,26 mmol) và axit axetic (0,15 mL, 2,62 mmol) trong EtOH (20 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (0,027 g, 0,39 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô thu được hợp chất **320** (0,13 g, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt màu cam. *m/z* = 523 (M+1).

Hợp chất 321: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **320** (0,13 g, 0,25 mmol) và kali cacbonat (0,17 g, 1,23 mmol) trong MeOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 16 giờ. Sau khi lọc, cô dịch lọc. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **321** (0,11 g, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 523 (M+1).

T122: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,034 g, 0,12 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **321** (0,11 g, 0,21 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, thêm pyridin (0,17 mL, 2,11 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 25% trong các hexan) thu được **T122** (0,057 g, hiệu suất 52%)

là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H), 8,63 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,79 (ddd, *J* = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 1,6, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,75 (d, J = 46,8 Hz, 2H), 2,92 (dd, *J* = 4,7, 8,5 Hz, 2H), 2,40 (dd, *J* = 2,8, 12,1 Hz, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* = 521 (M+1).

Hợp chất 322: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **277** (530 mg, 1,01 mmol) trong THF khan (15 ml) xuống 0°C trong khí nitơ. Thêm từng giọt metylmagiê bromua (3,0 M dung dịch trong Et_2O, 0,67 mL, 2,01 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và đổ vào NH_4Cl trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước bằng EtOAc (2 × 50 mL) và làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **322** (432 mg, hiệu suất 79%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 540 (M+1).

Hợp chất 323: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **322** (432 mg, 0,80 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) bằng mangan dioxit (88%, 395 mg, 4,00 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong khí nitơ trong 24 giờ, lọc hỗn hợp này qua đệm Celite® và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **323** (388 mg, hiệu suất 90%) ở dạng dầu nhớt, trong suốt. *m/z* = 538 (M+1).

Hợp chất 324: Thêm từng phần kali *t*-butoxit (434 mg, 3,87 mmol) vào huyền phù chứa metyltriphenylphosphoni bromua (1,38 g, 3,86 mmol) trong THF khan (30 mL) trong khí nitơ kết hợp khuấy ở 0°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và làm lạnh xuống 0°C lần nữa. Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **323** (520 mg, 0,967 mmol) trong THF khan (10 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 × 60 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 10% trong các hexan) thu được hợp chất **324** (478 mg, hiệu suất 92%) ở dạng dầu nhớt. *m/z* = 536 (M+1).

Hợp chất 325: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **324** (477 mg, 0,890 mmol) trong MeOH (15 mL) và EtOAc (15 mL) bằng Pd 10%/C (50 mg) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 atm hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách

lọc qua đệm Celite® và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **325** (333 mg, hiệu suất 70%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 538 (M+1).

Hợp chất 326: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **325** (403 mg, 0,749 mmol) trong THF (25 mL) bằng HCl 3N trong nước (2,50 mL, 7,50 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và làm lạnh phần cặn xuống 0°C, trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **326** (370 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu nhớt, trong suốt. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 327: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **326** (390 g, 0,790 mmol) trong etyl format (12 mL, 149 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,73 ml, 3,94 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **327** (384 mg, hiệu suất 93%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 522 (M+1).

Hợp chất 328: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **327** (382 mg, 0,732 mmol) trong axit axetic băng (0,43 mL, 7,52 mmol) và EtOH (7 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (76 mg, 1,09 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được thủy tinh màu vàng nhợt (351 mg), mà được nghiền nhỏ cùng với MeOH thu được hợp chất **328** (237 mg, hiệu suất 62%) là chất rắn tinh thể màu vàng nhạt. *m/z* = 519 (M+1).

Hợp chất 329: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **328** (237 mg, 0,456 mmol) và kali cacbonat (187 mg, 1,35 mmol) trong MeOH (15 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trog 19 giờ và gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp chứa nước đã trung hòa bằng EtOAc (2 × 30 mL) và rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng

EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **329** (176 mg, hiệu suất 74%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 519 (M+1).

T123: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **329** (176 mg, 0,339 mmol) trong DMF khan (4 mL) xuống 0°C trong khí nitơ, và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (53 mg, 0,185 mmol) trong DMF khan (1 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 45 phút, thêm pyridin khan (0,27 mL, 3,39 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T123** (126 mg, hiệu suất 72%) ở dạng thủy tinh màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 3,36 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,64 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

Hợp chất 330: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **90** (605 mg, 1,34 mmol) và axit 2-iodoxybenzoic (1,50 g, 5,36 mmol) trong DMSO (10 mL) ở 65°C trong khí nitơ trong 26 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **330** (437 mg, hiệu suất 73%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 450 (M+1).

Hợp chất 331: Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **330** (316 mg, 0,703 mmol) trong THF khan (10 mL) vào huyền phù đang khuấy chứa kali hydrua (30% phân tán trong dầu khoáng, 280 mg, 2,09 mmol) trong THF khan (10 mL) trong khí nitơ ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 0°C, thêm allyl bromua (0,61 mL, 7,05 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 3 giờ nữa, dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **331** (152 mg, hiệu suất 44%) ở dạng thủy tinh màu vàng nhạt. *m/z* = 490 (M+1).

Hợp chất 332: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **331** (152 mg, 0,310 mmol) và paladi 10% trên cacbon (~50 mg) trong MeOH (15 mL) trong hydro tại áp suất 1 atm ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác qua nút Celite®, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **332** (116 mg, hiệu suất 76%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 333: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **332** (115 mg, 0,232 mmol) trong etyl format (10 mL, 124 mmol) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,21 mL, 1,13 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **333** (114 mg, hiệu suất 94%) ở dạng thủy tinh màu trắng nhợt được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 522 (M+1).

Hợp chất 334: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **333** (113 mg, 0,218 mmol) trong axit axetic băng (0,13 mL, 2,27 mmol) và EtOH (10 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (23 mg, 0,331 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **334** (101 mg, hiệu suất 90%) ở dạng thủy tinh, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 519 (M+1).

Hợp chất 335: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **334** (100 mg, 0,192 mmol) và kali cacbonat (53 mg, 0,383 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ sau đó là gia nhiệt ở 50°C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và Et_2O. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá, axit hóa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc (2 × 25 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **335** (54 mg, hiệu suất 54%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 519 (M+1).

T124: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **335** (53 mg, 0,102 mmol) trong DMF khan (2 mL) xuống 0°C trong khí nitơ và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-

5,5-dimetylhydantoin (16 mg, 0,056 mmol) trong DMF khan (1 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,082 mL, 1,02 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T124** (41 mg, hiệu suất 78%) ở dạng thủy tinh màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (dd, J = 0,9, 4,5 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,2, 7,0, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (tt, J = 1,0, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

Hợp chất 336: Hòa tan hợp chất **146** (435 mg, 0,98 mmol) trong etyl format (2,4 mL, 29,84 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 3,4 mL, 14,86 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ; pha loãng bằng nước; điều chỉnh đến độ pH ~ 7 bằng cách sử dụng HCl 1N trong nước; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **336** (460 mg, hiệu suất 99%) ở dạng bọt màu hồng nhạt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 470,2 (M+1).

Hợp chất 337: Thêm magiê sulfat (205 mg, 1,70 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **336** (200 mg, 0,43 mmol) và *N*-metylanilin (0,102 mL, 0,94 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, xử lý bằng monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (8,1 mg, 0,042 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ nữa. Lọc hỗn hợp này qua nút Celite® và rửa giải bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **337** (120 mg, hiệu suất 50%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. *m/z* = 559,3 (M+1).

Hợp chất 338: Thêm dung dịch chứa hợp chất **337** (119 mg, 0,21 mmol) trong THF (1 mL) vào dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (71,7 mg, 0,64 mmol) trong THF (1 mL) trong agon ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút và xử lý bằng iodometan (0,04 mL, 0,64 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ nữa, dập tắt hỗn hợp phản ứng

bằng cách bổ sung NH_4Cl trong nước bão hòa (3 mL) và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **338** (93 mg, hiệu suất 76%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. *m/z* = 573,2 (M+1).

Hợp chất 339: Thêm HCl 1N trong nước (0,32 mL, 0,32 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (16,4 mg, 0,236 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **338** (90 mg, 0,157 mmol) trong EtOH (1,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 3 giờ và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **339** (43 mg, hiệu suất 57%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 481,2 (M+1).

Hợp chất 340: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,03 mL, 0,13 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **339** (40 mg, 0,083 mmol) trong MeOH (0,8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và sau đó trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc . Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **340** (38 mg, hiệu suất 95%) ở dạng màng trong suốt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 481,2 (M+1).

T125: Hòa tan hợp chất **340** (38 mg, 0,079 mmol) trong DMF khan (0,5 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (11,3 mg, 0,040 mmol) trong DMF (0,3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (0,019 mL, 0,24 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 4 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T125** (24 mg, hiệu suất 63%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,5 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,34 (dd, J = 2,7, 12,3 Hz, 1H), 2,21 (tt, J = 4,9, 8,1 Hz, 1H), 1,97 (m,

2H), 1,60 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,04 (m, 2H); *m/z* = 479,2 (M+1).

Hợp chất 341: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 2,55 mL, 11,14 mmol) trong khí nitơ vào hỗn hợp chứa hợp chất **90** (500 mg, 1,11 mmol) và etyl format (2,65 mL, 32,95 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và làm lạnh xuống 0°C. Thêm HCl 6N trong nước (1,86 mL, 11,10 mmol) và EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng NaH_2PO_4 10% trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **341** (550 mg, hiệu suất định lượng) là bọt màu vàng nhạt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 480,2 (M+1).

Hợp chất 342: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **341** (550 mg, ≤1,11 mmol) và *N*-metylanilin (0,126 mL, 1,16 mmol) trong benzen ở nhiệt độ hồi lưu bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách chưng cất. Gia nhiệt dầu thô thu được ở 110°C trong 3 giờ nữa; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **342** (315 mg, hiệu suất 50%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 569,2 (M+1).

Hợp chất 343: Thêm dung dịch chứa hợp chất **342** (105 mg, 0,18 mmol) trong THF (1,3 mL) vào dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (62 mg, 0,55 mmol) trong THF (0,9 mL) trong agon ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút và xử lý bằng iodoetan (0,045 mL, 0,56 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ nữa, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **343** thô (112 mg) ở dạng bọt màu xanh lá đậm, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 597,3 (M+1).

Hợp chất 344: Thêm HCl 1N trong nước (0,37 mL, 0,37 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (20 mg, 0,29 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **343** (112 mg, < 0,18 mmol) trong EtOH (1,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 18 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa; và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 85% trong các hexan) thu được hợp chất **344** (20 mg, hiệu suất 22% từ hợp chất **342**) ở dạng thủy tinh màu nâu. *m/z* = 505,2 (M+1).

Hợp chất 345: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 0,014 mL, 0,061 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **344** (20 mg, 0,040 mmol) trong MeOH (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1,5 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng NaH_2PO_4 10% trong nước; và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **345** (17,5 mg, hiệu suất 88%) ở dạng bọt màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 505,2 (M+1).

T126: Hòa tan hợp chất **345** (17,5 mg, 0,035 mmol) trong DMF khan (0,2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (5 mg, 0,017 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, và thêm pyridin (0,009 mL, 0,11 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 3 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng CH_2Cl_2; và rửa bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **T126** (10 mg, hiệu suất 57%) ở dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 5,4, 9,5 Hz, 1H), 2,00 (m, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H); *m/z* = 503,2 (M+1).

Hợp chất 346: Thêm *N*-metylanilin (0,5 g, 4,67 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **172l** (1 g, 2,01 mmol) và rây phân tử 3Å (500 mg) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **346** (610 mg, hiệu suất 52%) ở dạng bọt. *m/z* = 587 (M+1).

Hợp chất 347: Thêm *t*-BuOK (350 mg, 3,12 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **346** (610 mg, 1,04 mmol) trong THF (15 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút; xử lý bằng iodometan (450 mg, 3,17 mmol); và khuấy trong 3 giờ nữa. Trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất không tinh khiết **347** (620 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 601 (M+1).

Hợp chất 348: Hòa tan hợp chất **347** (620 mg, ≤ 1,04 mmol) trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,73 mmol) và HCl 1N trong nước (2,1 mL, 2,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 4 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **348** được tính chế một phần (130 mg, hiệu suất 25%) ở dạng bọt. *m/z* = 509 (M+1).

Hợp chất 349: Thêm kali cacbonat (180 mg, 1,30 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **348** (130 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **349** được tính chế một phần (100 mg, hiệu suất 77%) ở dạng bọt. *m/z* = 509 (M+1).

T127 và T128: Hòa tan hợp chất **349** (100 mg, 0,20 mmol) trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (30 mg, 0,10 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (1 mL, 12,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T127** (30 mg, hiệu suất 30%) và **T128** (25 mg, hiệu suất 25%) là chất rắn dạng bọt. **T127**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 4,7, 8,6 Hz, 2H), 2,39 (dd, J = 2,8, 12,2 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); *m/z* = 507 (M+1). **T128**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,19 (ddd, J = 3,2, 5,2, 13,8 Hz, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (dt, J = 6,9, 12,7 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); *m/z* = 491 (M+1).

T129: Thêm trong một phần hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 0,14 mL, 1,37 mmol) vào dung dịch chứa **T76** (100 mg, 0,203 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và phân pha vào giữa EtOAc và nước. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm

khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T129** (82 mg, hiệu suất 79%) ở dạng thủy tinh màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 6,1, 9,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,7, 9,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (ddd, J = 2,7, 8,0, 9,4 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,68 (dq, J = 6,2, 12,4 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H); *m/z* = 509 (M+1).

T130: Thêm trong một phần hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 0,15 mL, 1,47 mmol) vào dung dịch chứa **T53** (100 mg, 0,215 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và phân pha vào giữa EtOAc và nước. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T130** (89 mg, hiệu suất 86%) ở dạng thủy tinh màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,59 (td, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (ddd, J = 0,6, 1,7, 5,1 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (dt, J = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,33 (tt, J = 0,9, 7,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,84 (ddd, J = 6,9, 11,7, 18,4 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 5,8, 18,1 Hz, 1H), 2,24 (m, 3H), 1,96 (dd, J = 6,7, 13,7 Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,03 (m, 2H); *m/z* = 481 (M+1).

T131: Thêm hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 0,17 mL, 1,66 mmol) vào dung dịch chứa **T66** (156 mg, 0,329 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T131** (96 mg, hiệu suất 59%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 1,3, 6,9, 8,6 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 1,1, 6,9, 8,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,89 (ddd, J = 6,8, 11,5, 18,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 5,9, 18,0 Hz, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,68 (dq, J = 6,4, 12,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H); *m/z* = 491 (M+1).

T132: Thêm hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 135 mg, 1,19 mmol) vào dung dịch chứa **T37** (100 mg, 0,210 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 15 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T132** (25 mg, hiệu suất 24%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 0,4, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,3, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,91 (ddd, J = 7,1, 11,6, 18,4 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 6,0, 18,1 Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H); *m/z* = 491 (M+1).

T133: Thêm hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 0,11 g, 0,97 mmol) vào dung dịch chứa **T118** (95 mg, 0,194 mmol) trong MeCN (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và phân pha vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất thu được **T133** (74 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (dd, J = 1,3, 4,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,3, 4,5 Hz, 1H), 7,77 (tdd, *J* = 1,5, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (tdd, J = 1,4, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (tt, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,78 (td, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); *m/z* = 505 (M+1).

T134: Thêm dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 1,1 mL, 1,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14d** (238 mg, 0,71 mmol) trong THF (3,5 mL) ở -78°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 10 phút, thêm phenylselenyl clorua (202 mg, 1,05 mmol) trong THF (3,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1,5 giờ nữa. Thêm NH_4Cl trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh thu được sản phẩm được tinh chế một phần. Hòa tan sản phẩm này trong EtOAc (10 mL) và THF (3 mL). Thêm hydro peroxit (dung dịch 30% khối lượng trong nước, 0,35 mL, 3,43 mmol)

vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng này trong 1 giờ. Thêm Na_2SO_3 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T134** (60 mg, hiệu suất 25%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (m, 2H), 8,33 (m, 2H), 8,21 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,88 (ddd, J = 1,1, 6,8, 16,8 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 336,2 (M+1).

T135: Thêm LDA mới điều chế (1 M dung dịch trong THF, 0,21 mL, 0,21 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **T134** (59 mg, 0,18 mmol) trong THF (1,2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ; làm lạnh xuống -78°C; xử lý bằng HMPA (30 µL, 0,17 mmol) và metyl xyanoformat (17 µL, 0,21 mmol); và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl trong nước bão hòa. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 20% trong các hexan) thu được hợp chất **T135** (20 mg, hiệu suất 29%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (m, 2H), 8,32 (m, 2H), 8,28 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 2,2, 13,0 Hz, 1H)), 2,87 (ddd, J = 1,1, 6,9, 18,5 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 7,8, 11,1, 18,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (s, 3H); *m/z* = 394,1 (M+1).

Hợp chất 350: Thêm dung dịch chứa hợp chất **337** (400 mg, 0,72 mmol) trong THF (4 mL) vào dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (240,9 mg, 2,14 mmol) trong THF (3 mL) trong agon ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút và xử lý bằng allylbromua (0,19 mL, 2,20 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ nữa, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl trong nước bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **350** (300 mg, hiệu suất 70%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. *m/z* = 599,3(M+1).

Hợp chất 351: Thêm HCl 1N trong nước (1,0 mL, 1,0 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (52,2 mg, 0,75 mmol) luần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **350** (300 mg, 0,50 mmol) trong EtOH (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 4 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần

bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **351** (160 mg, hiệu suất 63%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 507,2 (M+1).

Hợp chất 352: Thêm 9-BBN (dung dịch 0,5 M trong THF, 1,38 mL, 0,69 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **351** (70 mg, 0,138 mmol) trong THF (1,38 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt nước (70 µL), NaOH 3N trong nước (0,39 mL, 1,17 mmol) và hydro peroxit 30% trong nước (0,39 mL, 3,82 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp này bằng nước và Na_2SO_3 10% trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **352** (60 mg, hiệu suất 82%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 525,2 (M+1).

Hợp chất 353: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 42 µL, 0,186 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **352** (65 mg, 0,124 mmol) trong MeOH (1,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và sau đó trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **353** (50 mg, hiệu suất 77%) ở dạng màng trong suốt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 525,2 (M+1).

T136: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **353** (50 mg, 0,095 mmol), DDQ (23,8 mg, 0,105 mmol) và benzen (0,95 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Chiết các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T136** (19 mg, hiệu suất 38%) ở dạng bọt màu trắng. **T136** bị nhiễm tạp chất 24% là 1,2-epoxit tương ứng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,99 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (br t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,82 (m,

2H), 2,54 (dd, J = 3,2, 11,2 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,40-2,05 (m, 7H), 1,28 (s, 3H), 1,11 (m, 2H), 1,04 (m, 2H); *m/z* = 523,2 (M+1).

Hợp chất 354: Thêm kali cacbonat (33,4 mg, 0,242 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **351** (75 mg, 0,148 mmol) trong MeOH (1,6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Loại bỏ MeOH bằng cách làm bay hơi. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **354** (60 mg, hiệu suất 80%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 507,2 (M+1).

Hợp chất 355: Thêm paladi 10% trên cacbon (20 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **354** (60 mg, 0,118 mmol) trong EtOAc (2,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong hydro (1 atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Celite® và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **355** (40 mg, hiệu suất 66%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 509,2 (M+1).

T137: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **355** (40 mg, 0,079 mmol) trong DMF khan (0,4 mL) xuống 0°C trong khí nitơ và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (11,2 mg, 0,039 mmol) trong DMF khan (0,4 mL). Sau khi khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin khan (19 µL, 0,236 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T137** (18,9 mg, hiệu suất 47%) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,97 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 0,8, 8,0, 9,2 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 4,0, 10,8 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 507,2 (M+1).

Hợp chất 356: Cho hợp chất **94** (216 mg, 0,50 mmol) hấp thụ trong pyrolidin (0,319 mL, 3,88 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ, làm lạnh,

và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 0% đến 10% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **356** (241 mg, hiệu suất định lượng) là dầu màu cam. *m/z* = 471 (M+1).

Hợp chất 357: Cho hợp chất **356** (241 mg, ≤ 0,50 mmol) hấp thụ trong THF (2,3 mL) và MeOH (2,3 mL). Thêm HCl 3N trong nước (2,3 mL, 6,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất **357** (141 mg, hiệu suất 66%) là chất rắn màu vàng. *m/z* = 427 (M+1).

Hợp chất 358: Cho hợp chất **357** (141 mg, 0,33 mmol) hấp thụ trong etyl format (0,81 mL, 10,07 mmol). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,14 mL, 4,97 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, thêm EtOH (4,8 mL), HCl 6N trong nước (0,83 mL, 4,98 mmol), và hydroxylamin hydroclorua (35 mg, 0,50 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy phản ứng này ở 55°C trong 6 giờ, làm lạnh, và cô. Pha loãng phần cặn với EtOAc, trung hòa bằng $KHCO_3$ trong nước bão hòa, và sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **358** (118 mg, hiệu suất 79%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 359: Hòa tan hợp chất **358** (118 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (2,61 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 90 µL, 0,39 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất **359** (100 mg, hiệu suất 85%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 452 (M+1).

T138: Hòa tan hợp chất **359** (100 mg, 0,22 mmol) trong DMF khan (2,45 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (32,3 mg, 0,11 mmol) trong DMF (0,95 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ, và thêm pyridin (53 µL, 0,66 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 3 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, Na_2SO_3 trong nước bão hòa, và nước muối. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký nhanh

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 85% trong các hexan) thu được hợp chất **T138** (54,4 mg, hiệu suất 55%) là chất rắn có màu cam nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 1,2, 6,4, 8,0 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,59 (dq, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H); *m/z* = 450 (M+1).

Hợp chất 360: Thêm 1-axetylpiperazin (268 mg, 2,09 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **179** (150 mg, 0,42 mmol) trong metylpyrolidon (0,6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **360** (183 mg, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 451 (M+1).

Hợp chất 361: Hòa tan hợp chất **360** (180 mg, 0,40 mmol) trong etyl format (0,96 mL, 11,94 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,38 mL, 6,03 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,0 mL, 6,0 mmol), EtOH (4 mL) và hydroxylamin hydroclorua (42 mg, 0,60 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) qua đêm và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **361** (151 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 362: Hòa tan hợp chất **361** (147 mg, 0,31 mmol) trong MeOH (3 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,11 mL, 0,48 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **362** (130 mg, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 476 (M+1).

T139: Hòa tan hợp chất **362** (130 mg, 0,27 mmol) trong DMF khan (0,7 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (39 mg, 0,14 mmol) trong DMF (0,7 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (66 µL, 0,82 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 4 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này trong 4 lần bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **T139** (75 mg, hiệu suất 58%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (dt, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (br t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 474 (M+1).

Hợp chất 363: Gia nhiệt hợp chất **88** (1,08 g, 3,14 mmol), 6-clopyridin-3-carboximidamit hydroclorua (900 mg, 4,69 mmol) và K_2CO_3 (1,30 g, 9,42 mmol) trong EtOH (15 mL) trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 120°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (31 mL) và xử lý bằng DDQ (713 mg, 3,14 mmol). Sau khi khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút; lọc qua đệm Celite®; và rửa giải bằng CH_2Cl_2. Phân tách pha hữu cơ của dịch lọc. Chiết pha nước bằng CH_2Cl_2. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 5% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **363** (902 g, hiệu suất 60%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 364: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **363** (150 mg, 0,31 mmol), axit xyclopropylboronic (45 mg, 0,52 mmol), kali phosphat (330 mg, 1,56 mmol), trixyclohexylphosphin (27 mg, 0,096 mmol), paladi axetat (12 mg, 0,054 mmol), toluen (2 mL) và nước (0,1 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 130°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **364** (135 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 486 (M+1).

Hợp chất 365: Xử lý hợp chất **364** (135 mg, 0,28 mmol) trong MeOH (1,8 mL) bằng HCl 3N trong nước (0,92 mL, 2,76 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **365** (123 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 366: Hòa tan hợp chất **365** (123 mg, ≤ 0,28 mmol) trong etyl format (0,67 mL, 8,33 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,63 mL, 2,75 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, hỗn hợp này chuyển thành chất bán rắn. Thêm etyl format (0,67 mL, 8,33 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 45 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,46 mL, 2,76 mmol), EtOH (2,7 mL) và hydroxylamin hydroclorua (30 mg, 0,43 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **366** (113 mg, hiệu suất 87%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

Hợp chất 367: Hòa tan hợp chất **366** (110 mg, 0,24 mmol) trong MeOH (2,4 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,11 mL, 0,48 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **367** (103 mg, hiệu suất 94%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 467 (M+1).

T140: Hòa tan hợp chất **367** (103 mg, 0,22 mmol) trong DMF khan (0,6 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (32 mg, 0,11 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Sau khi khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (54 µL, 0,67 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 4 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này 4 lần bằng

nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T140** (81 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (ddd, J = 9,6, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,24 (td, J = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (m, 2H), 1,07 (m, 2H); *m/z* = 465 (M+1).

Hợp chất 368: Sục hỗn hợp chứa hợp chất **363** (166 mg, 0,35 mmol), axit phenylboronic (55 mg, 0,45 mmol), kali cacbonat (239 mg, 1,73 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (12 mg, 0,010 mmol), toluen (2 mL), EtOH (1 mL) và nước (1 mL) trong lọ phản ứng bằng khí nitơ trong 5 phút. Bịt kín lọ này và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 110°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **368** (148 mg, hiệu suất 82%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 522 (M+1).

Hợp chất 369: Cho hợp chất **368** (144 mg, 0,28 mmol) hấp thụ trong THF (1,8 mL) và MeOH (1,8 mL). Thêm HCl 3N trong nước (0,92 mL, 2,76 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **369** (138 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 370: Hòa tan hợp chất **369** (138 mg, ≤ 0,28 mmol) trong etyl format (0,67 mL, 8,33 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,63 mL, 2,75 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,46 mL, 2,76 mmol), EtOH (2,8 mL) và hydroxylamin hydroclorua (29 mg, 0,42 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 14 giờ và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0%

đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **370** (115 mg, hiệu suất 82%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 503 (M+1).

Hợp chất 371: Hòa tan hợp chất **370** (112 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (2,2 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,10 mL, 0,44 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **371** (101 mg, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 503 (M+1).

T141: Hòa tan hợp chất **371** (100 mg, 0,20 mmol) trong DMF khan (0,5 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (28 mg, 0,098 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (48 µL, 0,59 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 1,5 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này 4 lần bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T141** (72 mg, hiệu suất 72%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,34 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 0,8, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,26 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); m/z = 501 (M+1).

Hợp chất 372: Cân hỗn hợp chứa hợp chất **363** (382 mg, 0,80 mmol), kali vinyltrifloborat (214 mg, 1,60 mmol), kali phosphat (296 mg, 1,40 mmol), trixyclohexylphosphin (11 mg, 0,039 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (15 mg, 0,016 mmol) trong lọ phản ứng và đặt trong chân không. Thêm 1,4-dioxan đã khử khí (7,5 mL) và nước (1,5 mL) vào. Sục hỗn hợp này bằng khí nitơ trong 2 phút và gia nhiệt trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage® ở 140°C trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm Celite® và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc, và pha loãng phần cặn bằng toluen và cô lần nữa. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **372** (240 mg, hiệu suất 64%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 472 (M+1).

Hợp chất 373: Xử lý hợp chất **372** (300 mg, 0,64 mmol) trong MeOH (2,1 mL) và THF (2,1 mL) bằng HCl 3N trong nước (2,1 mL, 6,3 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **373** (260 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 428 (M+1).

Hợp chất 374: Hòa tan hợp chất **373** (257 mg, 0,60 mmol) trong etyl format (1,5 mL, 18,64 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 1,4 mL, 6,12 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (1,02 mL, 6,12 mmol), EtOH (6 mL) và hydroxylamin hydroclorua (63 mg, 0,91 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 3 giờ, và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **374** (49 mg, hiệu suất 18%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 453 (M+1).

Hợp chất 375: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **374** (46 mg, 0,10 mmol), natri metansulfinat (52 mg, 0,51 mmol), EtOH (0,64 mL) và axit axetic (58 µL, 1,01 mmol) ở 60°C trong khí nitơ trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng toluen và EtOAc và rửa bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **375** (48 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 533 (M+1).

Hợp chất 376: Hòa tan hợp chất **375** (46 mg, 0,086 mmol) trong MeOH (0,86 mL). Thêm kali cacbonat (48 mg, 0,35 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **376** (31 mg, hiệu suất 67%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 533 (M+1).

T142: Hòa tan hợp chất **376** (30 mg, 0,056 mmol) trong DMF khan (0,15 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (8 mg, 0,028 mmol) trong DMF (0,15 mL) vào. Sau khi khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (14 µL, 0,17 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C (bể dầu) trong 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này 4 lần bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (10 mL). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T142** (22 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 9,7, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,25 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M+1).

Hợp chất 377: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **88** (6,34 g, 18,41 mmol), 2-metyl-4-pyridincarboximidamit hydroclorua (4,74 g, 27,62 mmol) và kali cacbonat (6,4 g, 46,3 mmol) trong EtOH (40 mL) ở 80°C trong khí nitơ. Sau 48 giờ, lọc hỗn hợp này; cô dịch lọc; và phân pha phần cặn này vào giữa dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Hòa tan sản phẩm thô trong CH_2Cl_2 (100 mL) và xử lý bằng mangan (IV) oxit (88%, 9,1 g, 92,1 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **377** (6,09 g, hiệu suất 72%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 460 (M+1).

Hợp chất 378: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **377** (1,70 g, 3,70 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong CH_2Cl_2 (20 mL) bằng cách bổ sung từng phần (qua 10 phút) chứa axit 3-cloperoxybenzoic rắn (≤ 77%, 0,91 g, ≤ 4,06 mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, rửa dung dịch này bằng NaOH 1N trong nước (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **378** (1,88 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 379: Gia nhiệt hỗn hợp chứa hợp chất **378** (1,88 g, ≤ 3,70 mmol) trong axetic anhydrit (20 mL) ở 80°C trong khí nitơ qua đêm. Làm lạnh dung dịch màu nâu

đậm thu được, cô và phân pha thật cẩn thận vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **379** (1,08 g, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 518 (M+1).

Hợp chất 380: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **379** (1,08 g, 2,09 mmol) và kali cacbonat (1,44 g, 10,42 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®; cô dịch lọc; và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **380** (0,91 g, hiệu suất 92%) là chất rắn màu vàng. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 381: Thêm từng giọt dung dịch chứa metansulfonyl clorua (0,13 g, 1,13 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **380** (0,45 g, 0,95 mmol), trietylamin (0,17 mL, 1,22 mmol) và lượng xúc tác 4-dimetylaminopyridin trong CH_2Cl_2 (10 mL). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở 0°C, rửa hỗn hợp này KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **381** thô (0,47 g, hiệu suất 90%) là chất rắn dạng bọt màu xanh lá-vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. *m/z* = 554 (M+1).

Hợp chất 382: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **381** thô (0,47g, 0,85 mmol) và natri metansulfinat (0,12 g, 1,18 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Phân pha hỗn hợp này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (100 mL) và EtOAc (100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **382** (0,23 g, hiệu suất 49%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 538 (M+1).

Hợp chất 383: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **382** (0,23 g, 0,43 mmol) trong MeOH (10 mL) bằng HCl 3N trong nước (1,4 mL, 4,2 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm, cô hỗn hợp này. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và chiết bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **383** (0,20 g, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 384: Thêm từng giọt natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 0,19 g, 1,06 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C (trong ống được làm khô) chứa hợp chất **383** (0,17 g, 0,34 mmol) trong etyl format (10 mL). Sau khi bổ sung, bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phân pha huyền phù màu vàng thu được vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất không tinh khiết **384** (0,17 g) là chất rắn dạng bọt màu vàng sáng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 522 (M+1).

Hợp chất 385: Thêm hydroxylamin hydroclorua (36 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ chứa hợp chất **384** thô (0,17 g, ≤ 0,34 mmol) và axit axetic (0,20 mL, 3,49 mmol) trong EtOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **385** (77 mg, hiệu suất 43% từ hợp chất **383**) ở dạng dầu bọt màu vàng. *m/z* = 519 (M+1).

Hợp chất 386: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **385** (77 mg, 0,15 mmol) và kali cacbonat (0,10 g, 0,72 mmol) trong MeOH (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (25 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **386** (60 mg, hiệu suất 78%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 519 (M+1).

T143: Thêm trong một phần 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (18 mg, 0,063 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong khí nitơ chứa hợp chất **386** (60 mg, 0,12 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,10 mL, 1,24 mmol) vào. Bỏ bể nước đá; gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ; làm lạnh và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan). Hòa tan sản phẩm thu được vào EtOAc (5 mL) và rửa bằng nước (2 × 5 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, cô và làm khô trong chân không thu

được hợp chất **T143** (26 mg, hiệu suất 43%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,39 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 9,7, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,26 (td, J = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

Hợp chất 387: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **380** (3,25 g, 6,83 mmol) và mangan(IV) oxit (88%, 7,0 g, 70,85 mmol) trong CH_2Cl_2 (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **387** (2,05 g, hiệu suất 63%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 474 (M+1).

Hợp chất 388: Thêm từng phần kali *t*-butoxit (240 mg, 2,14 mmol) vào huyền phù chứa metyltriphenylphosphoni bromua (765 mg, 2,14 mmol) trong THF khan (16 mL) kết hợp khuấy ở 0°C trong khí nitơ. Sau khi bổ sung hoàn toàn, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ; làm lạnh xuống 0°C; và xử lý từng giọt với dung dịch chứa hợp chất **387** (254 mg, 0,536 mmol) trong THF khan (5,0 mL). Sau khi bổ sung hoàn toàn, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trog 19 giờ; pha loãng bằng nước; và chiết bằng EtOAc (2 × 60 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất **388** (201 mg, hiệu suất 79%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 472 (M + 1).

Hợp chất 389: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **388** (195 mg, 0,413 mmol) trong THF (15 mL) bằng HCl 3,0N trong nước (1,38 mL, 4,14 mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ, loại bỏ dung môi *trong chân không*. Làm lạnh phần cặn xuống 0°C; trung hòa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **389** (178 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 428 (M + 1).

Hợp chất 390: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **389** (176 mg, 0,411 mmol) trong etyl format (10 mL) xuống 0°C và xử lý từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,38 mL, 2,05 mmol). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt

độ trong phòng trong 20 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **390** (168 mg, hiệu suất 90%) ở dạng thủy tinh màu trắng nhợt. *m/z* = 456 (M + 1).

Hợp chất 391: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **390** (168 mg, 0,368 mmol) trong axit axetic băng (0,22 mL, 3,85 mmol) và EtOH (6 mL) bằng hydroxylamin hydroclorua (38 mg, 0,546 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trog 19 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **391** (153 mg, hiệu suất 92%) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 453 (M + 1).

Hợp chất 392: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **391** (153 mg, 0,338 mmol) trong EtOH (10 mL) bằng natri metansulfinat (345 mg, 3,38 mmol) và axit axetic băng (0,20 mL, 3,50 mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 4 giờ, loại bỏ dung môi *trong chân không*. Phân pha phần cặn này vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 60% trong các hexan) thu được hợp chất **392** ở dạng thủy tinh màu trắng nhợt (66 mg, hiệu suất 37%). *m/z* = 533 (M + 1).

Hợp chất 393: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **392** (63 mg, 0,118 mmol) và kali cacbonat (33 mg, 0,236 mmol) trong MeOH (5 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **393** (50 mg, hiệu suất 79%) ở dạng thủy tinh màu vàng nhạt. *m/z* = 533 (M + 1).

T144: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **393** (50 mg, 0,093 mmol) trong DMF khan (2 mL) xuống 0°C trong khí nitơ và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (14,6 mg, 0,051 mmol) trong DMF khan (1 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (75 µL, 0,93 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 80% trong các hexan) thu được hợp chất **T144** (39 mg, hiệu suất 79%) ở dạng thủy tinh màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,24 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 9,7, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,26 (td, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); m/z = 531 (M + 1).

Hợp chất 395: Thêm monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (2,13 g, 11,20 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **394** (2,00 g, 11,22 mmol) trong etylen glycol (56 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút và sau đó đổ vào hỗn hợp chứa $NaHCO_3$ (5 g) và nước đá (100 g). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (4 × 50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **395** (2,12 g, hiệu suất 85%) ở dạng dầu nhớt. m/z = 223,1 (M+1).

Hợp chất 396: Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **395** (1,00 g, 4,50 mmol) và nước (146 µL, 8,11 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa lithi (109 mg, 15,71 mmol) trong amoniac lỏng (50 mL) ở -78°C trong khí nitơ. Sau khi bổ sung, bỏ bể lạnh; khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút; và làm lạnh xuống -78°C. Thêm allyl bromua (3,9 mL, 45,07 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1 giờ; bỏ bể lạnh; và làm bay hơi amoniac ở nhiệt độ môi trường. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và NaH_2PO_4 10% trong nước. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **396** (1,06 g, hiệu suất 89%) ở dạng dầu nhớt. m/z = 265,1 (M+1).

Hợp chất 397 và 398: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **396** (1,06 g, 4,01 mmol) trong EtOH (20 mL) bằng $NaBH_4$ (76 mg, 2,01 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm lượng bổ sung $NaBH_4$ (20 mg, 0,53 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút nữa. Thêm HCl 3N trong nước (16,4 mL, 49,2 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ và cô. Chiết phần cặn bằng EtOAc (2 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế

phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **397** (402 mg, hiệu suất 45%) và hợp chất **398** (474 mg, hiệu suất 53%) là chất rắn màu trắng.

Hợp chất 399: Cho hợp chất **398** (471 mg, 2,11 mmol) hấp thụ trong EtOH (8,5 mL). Thêm lần lượt 2-flobenzaldehyt (246 µL, 2,33 mmol) và kali florua trên nhôm oxit (5,5 mmol/g, 579 mg, 3,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ; lọc qua đệm Celite®; và rửa giải bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **399** (560 mg, hiệu suất 80%) ở dạng dầu nhớt. *m/z* = 329,1 (M+1).

Hợp chất 400: Cho hợp chất **399** (180 mg, 0,55 mmol) hấp thụ trong EtOH (5,5 mL). Thêm 2-xyclopropyl-4-carboximidamit pyridin hydroclorua (163 mg, 0,82 mmol) và K_2CO_3 (227 mg, 1,64 mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng qua đêm và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và nước. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 80% trong các hexan) thu được sản phẩm (180 mg) ở dạng thủy tinh màu vàng. Cho hợp chất này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (3,7 mL). Thêm mangan(IV) oxit (88%, 286 mg, 2,89 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **400** (145 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 470,2 (M+1).

Hợp chất 401: Thêm periodinan Dess-Martin (190 mg, 0,45 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **400** (140 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy phản ứng này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm Na_2SO_3 10% trong nước và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này ba lần bằng CH_2Cl_2. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **401** (125 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 468,2 (M+1).

Hợp chất 402: Hòa tan hợp chất **401** (125 mg, 0,27 mmol) trong etyl format (0,65 mL, 8,08 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong

metanol, 0,61 mL, 2,67 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,45 mL, 2,70 mmol), EtOH (2,7 mL) và hydroxylamin hydroclorua (28 mg, 0,40 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 16 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **402** (113 mg, hiệu suất 86%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 493,2 (M+1).

Hợp chất 403: Hòa tan hợp chất **402** (111 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (2,4 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 110 µL, 0,48 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ và làm lạnh xuống 0°C. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **403** (107 mg, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 493,2 (M+1).

T145: Thêm DDQ (12 mg, 0,053 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **403** (23 mg, 0,047 mmol) trong toluen (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 1 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T145** (14 mg, hiệu suất 61%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,52 (ddt, J = 1,9, 5,3, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 4,3, 8,7 Hz, 2H), 2,69 (td, J = 4,2, 13,1 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,05 (m, 2H); *m/z* = 491,2 (M+1).

Hợp chất 404: Hydro hóa (áp suất bình cầu) hợp chất **403** (85 mg, 0,17 mmol) và paladi 10% trên cacbon (20 mg) trong EtOAc (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite® và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 45% trong các hexan) thu được hợp chất **404** (68 mg, hiệu suất 80%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 495,2 (M+1).

T146: Hòa tan hợp chất **404** (68 mg, 0,14 mmol) trong DMF khan (0,3 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (20 mg, 0,070 mmol) trong DMF (0,4 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (34 µL, 0,42 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và rửa ba lần bằng nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T146** (41 mg, hiệu suất 60%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dddd, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 1,0, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (ddd, J = 3,2, 4,9, 13,1 Hz, 1H), 2,46 (dt, J = 2,5, 12,8 Hz, 1H), 2,21 (tt, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 493,2 (M+1).

Hợp chất 406: Thêm trietylamin (9,64 mL, 69,29 mmol) và etyl vinyl keton (5,18 mL, 52,03 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **405** (6,52 g, 34,64 mmol) trong MeCN (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 75°C trong 22 giờ và cô. Hòa tan phần cặn trong MeCN (2 × 100 mL) và cô. Làm khô sản phẩm thô trong chân không và sau đó hòa tan trong DMSO (20 mL). Thêm pyridini *p*-toluensulfonat (8,71 g, 34,66 mmol) và D-phenylalanin (5,72 g, 34,63 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 45°C sau 74 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm MTBE (80 mL), NH_4Cl trong nước bão hòa (40 mL) và nước (40 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Phân tách pha hữu cơ. Chiết pha nước bằng MTBE (2 × 40 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước (3 × 40 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **406** (6,13 g, hiệu suất 70%) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 255,1 (M+1).

Hợp chất 407: Thêm $NaBH_4$ (210 mg, 5,55 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **406** (4,255 g, 16,73 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm

lượng bổ sung $NaBH_4$ (30 mg, 0,79 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút nữa. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút và cô. Chiết phần cặn hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **407** (3,330 g, hiệu suất 78%, 79% *lượng dư đồng phân đối quang (ee)*) là chất rắn màu trắng. Hòa tan hợp chất **407** trong MTBE (30 mL) ở 50°C và xử lý bằng các hexan (30 mL). Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó giữ ở 4°C trong 16 giờ. Gom chất rắn đã kết tủa bằng cách lọc; rửa bằng các hexan/MTBE (2/1 thể tích/thể tích); và làm khô trong chân không thu được hợp chất **407** (1,758 g, hiệu suất 41%, 99% *lượng dư đồng phân đối quang*) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 257,1 (M+1).

Hợp chất 408: Hydro hóa hợp chất **407** (1,003 mg, 3,92 mmol), paladi 10% trên cacbon (200 mg) trong pyridin (2 mL) và THF (8 mL) (áp suất bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite® và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen (2 × 50 mL). Hòa tan sản phẩm thô trong EtOH (8 mL). Thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và nước. Phân tách pha hữu cơ. Chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **408** (938 mg, hiệu suất 93%) ở dạng dầu nhớt. *m/z* = 241,1 (M-17).

Hợp chất 409: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **408** (935 mg, 3,62 mmol), etylen glycol (1,01 mL, 18,11 mmol), monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (69 mg, 0,36 mmol) trong toluen (20 mL) bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và nước. Chiết nước rửa chứa nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **409** (1,20 g) ở dạng dầu nhớt. *m/z* = 285,2 (M-17).

Hợp chất 410: Hòa tan dinatri hydro phosphat (21 mg, 0,15 mmol) và natri tungstat dihydrat (12 mg, 0,036 mmol) trong H_2O_2 30% trong nước (0,43 mL, 4,21 mmol) thu được dung dịch màu vàng. Thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch chứa

hợp chất **409** (1,20 g, ≤ 3,62 mmol) trong *N*,*N*-dimetylaxetamit (7 mL) ở 60°C. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 90°C trong 3 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được sản phẩm thô là chất rắn màu trắng. Tái kết tinh sản phẩm thô từ MTBE/các hexan thu được hợp chất **410** (837 mg, hiệu suất 77% từ hợp chất **408**) là chất rắn màu trắng. Cô nước cái, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được mẫu thứ 2 của hợp chất **410** (150 mg, hiệu suất 14% từ hợp chất **408**) ở dạng dầu nhớt. *m/z* = 301,1 (M+1).

Hợp chất 411: Cho hợp chất **410** (450 mg, 1,50 mmol) hấp thụ trong EtOH (6 mL). Thêm lần lượt 2-flobenzaldehyt (190 µL, 1,80 mmol) và kali florua trên nhôm oxit (5,5 mmol/g, 409 mg, 2,25 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thêm THF (1,5 mL) vào. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này trong 60 giờ nữa; pha loãng bằng EtOAc; lọc qua đệm silica gel; và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **411** (480 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 407,2 (M+1).

Hợp chất 412a: Cho hợp chất **411** (150 mg, 0,37 mmol) hấp thụ trong EtOH (3,7 mL). Thêm 2-xyclopropyl-4-carboximidamit pyridin hydroclorua (110 mg, 0,56 mmol) và K_2CO_3 (153 mg, 1,11 mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng EtOAc; và rửa bằng nước. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Cho hợp chất thô hấp thụ trong CH_2Cl_2 (3,7 mL). Thêm DDQ (84 mg, 0,37 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ; pha loãng bằng MTBE (30 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL); và khuấy trong 15 phút. Phân tách pha hữu cơ; rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **412a** (40 mg, hiệu suất 20%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 548,3 (M+1).

Hợp chất 413a: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **412a** (39 mg, 0,071 mmol) trong MeOH (0,7 mL) và THF (0,35 mL) bằng dung dịch HCl 3N trong nước (0,24 mL, 0,72 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, phân pha hỗn hợp này vào giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước

hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **413a** (35 mg, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 504,3 (M+1).

Hợp chất 414a: Hòa tan hợp chất **413a** (35 mg, 0,069 mmol) trong etyl format (0,17 mL, 2,11 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,16 mL, 0,70 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,12 mL, 0,72 mmol), EtOH (0,7 mL) và hydroxylamin hydroclorua (8 mg, 0,12 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 14 giờ và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **414a** (28 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 529,2 (M+1).

Hợp chất 415a: Hòa tan hợp chất **414a** (26 mg, 0,049 mmol) trong MeOH (0,5 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 24 µL, 0,10 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 15 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **415a** (23 mg, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 529,2 (M+1).

T147: Hòa tan hợp chất **415a** (23 mg, 0,044 mmol) trong DMF khan (0,22 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (6,2 mg, 0,022 mmol) trong DMF (0,1 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (11 µL, 0,14 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2,5 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng nước (3 × 10 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **T147** (18 mg, hiệu suất 78%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 2,93 (m, 2H),

2,50 (dd, J = 6,4, 12,9 Hz, 1H), 2,43 (dt, J = 2,5, 12,7 Hz, 1H), 2,14 (tt, J = 4,9, 8,2 Hz, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,07 (m, 2H), 1,00 (m, 2H); *m/z* = 527,2 (M+1).

Hợp chất 412b: Cho hợp chất **411** (150 mg, 0,37 mmol) hấp thụ trong EtOH (3,7 mL). Thêm 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (115 mg, 0,55 mmol) và K_2CO_3 (153 mg, 1,11 mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng EtOAc; và rửa bằng nước. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Cho hợp chất thô hấp thụ trong CH_2Cl_2 (3,7 mL). Thêm DDQ (84 mg, 0,37 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ; pha loãng bằng MTBE (30 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL); và khuấy trong 15 phút. Phân tách pha hữu cơ; rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **412b** (71 mg, hiệu suất 35%). *m/z* = 558,2 (M+1).

Hợp chất 413b: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **412b** (69 mg, 0,12 mmol) trong MeOH (1,2 mL) và THF (0,6 mL) bằng dung dịch HCl 3N trong nước (0,41 mL, 1,23 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, phân pha hỗn hợp này vào giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **413b** (56 mg, hiệu suất 88%). *m/z* = 514,2 (M+1).

Hợp chất 414b: Hòa tan hợp chất **413b** (56 mg, 0,11 mmol) trong etyl format (0,26 mL, 3,23 mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,25 mL, 1,09 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,18 mL, 1,08 mmol), EtOH (1,1 mL) và hydroxylamin hydroclorua (12 mg, 0,17 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 14 giờ và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **414b** (41 mg, hiệu suất 70%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 539,2 (M+1).

Hợp chất 415b: Hòa tan hợp chất **414b** (41 mg, 0,076 mmol) trong MeOH (0,8 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 37 µL, 0,16 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 15 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **415b** (27 mg, hiệu suất 66%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 539,2 (M+1).

T148: Hòa tan hợp chất **415b** (27 mg, 0,050 mmol) trong DMF khan (0,25 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (7,2 mg, 0,025 mmol) trong DMF (0,1 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (12 µL, 0,15 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 2,5 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng nước (3 × 10 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T148** (23 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,48 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 6,97 – 6,89 (m, 2H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,58 – 2,43 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H); *m/z* = 537,2 (M+1).

Hợp chất 416: Cho hợp chất **188c** (430 mg, 0,95 mmol) hấp thụ trong etyl format (2,29 mL, 28,5 mmol). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 3,27 mL, 14,28 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất **416** (430 mg, hiệu suất 94%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 480,2 (M+1).

Hợp chất 417: Cho hợp chất **416** (430 mg, 0,90 mmol) hấp thụ trong CH_2Cl_2 (4,5 mL). Thêm $MgSO_4$ (431,8 mg, 3,59 mmol), monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (17,1 mg, 0,09 mmol) và *N*-metylanilin (0,214 mL, 1,97 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ trong khí quyển nitơ, lọc và cô. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **417** (327 mg, hiệu suất 64%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 569,2 (M+1).

Hợp chất 418: Thêm dung dịch chứa hợp chất **416** (120 mg, 0,21 mmol) trong THF (1 mL) vào dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (71 mg, 0,63 mmol) trong THF (1 mL) trong agon ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút và xử lý bằng metyl iodua (39 µL, 0,63 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ nữa, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl trong nước bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **418** (71 mg, hiệu suất 58%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. *m/z* = 583,3(M+1).

Hợp chất 419: Thêm HCl 1N trong nước (0,24 mL, 0,24 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (12,5 mg, 0,18 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **418** (70 mg, 0,12 mmol) trong EtOH (1,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 4 giờ và cô. Pha loãng phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **419** (44 mg, hiệu suất 74%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 491,2 (M+1).

Hợp chất 420: Thêm natri metoxit (dung dịch 25% khối lượng trong MeOH, 30,8 µL, 0,134 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **419** (44 mg, 0,090 mmol) trong MeOH (0,89 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, làm lạnh xuống 0°C, và sau đó trung hòa bằng cách bổ sung NaH_2PO_4 10% trong nước. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất **420** (40 mg, hiệu suất 91%) là chất rắn màu vàng nhợt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 491,2 (M+1).

T149: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **420** (40 mg, 0,082 mmol) trong DMF khan (0,5 mL) xuống 0°C trong khí nitơ và xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (11,6 mg, 0,041 mmol) trong DMF khan (0,3 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin khan (19,8 µL, 0,25 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được sản phẩm tinh khiết một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong CH_2Cl_2) thu được **T149** (13,0 mg, hiệu suất 33%) ở dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (m, 1H), 8,97 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,3, 8,5 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,32 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,39 (dd, J = 2,9, 12,1 Hz, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); *m/z* = 489,2 (M+1).

Hợp chất 421: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **387** (1,09 g, 2,30 mmol) và metyl (triphenylphosphoranyliden)axetat (1,16 g, 3,47 mmol) trong benzen (25 mL) ở 80°C trong khí nitơ. Sau 2 giờ, làm lạnh dung dịch này và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan) thu được hợp chất **421** (1,36 g) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 530 (M+1). Phổ ^{1}H NMR chỉ ra hợp chất **421** là hỗn hợp chứa các đồng phân (E:Z) (có tỷ lệ 95:5).

Hợp chất 422: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **421** (1,36 g, ≤ 2,30 mmol) trong EtOAc (25 mL) bằng paladi 10% trên cacbon (0,5 g). Hydro hóa hỗn hợp này (áp suất bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, và cô dịch lọc thu được hợp chất **422** (1,23 g, hiệu suất định lượng từ hợp chất **420**) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 532 (M+1).

Hợp chất 423: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **422** (1,23 g, 2,31 mmol) trong MeOH (25 mL) bằng HCl 3N trong nước (4,0 mL, 12,0 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm, cô hỗn hợp này. Thêm dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **423** (1,00 g, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 488 (M+1).

Hợp chất 424: Thêm từng giọt natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong metanol, 2,0 mL, 10,7 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C (trong ống được làm khô) chứa hợp chất **423** (1,00 g, 2,06 mmol) trong etyl format (10 mL, 124,33 mmol). Sau khi bổ sung, bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phân pha huyền phù màu vàng thu được vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **424** (1,10 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 530 (M+1).

Hợp chất 425: Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,22 g, 3,17 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **424** (1,10 g, ≤ 2,06 mmol) và axit axetic (1,2 mL, 21,0 mmol) trong EtOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **425** (1,06 g, hiệu suất 98%) ở dạng dầu bọt màu vàng. *m/z* = 527 (M+1).

Hợp chất 426: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **425** (1,06 g, 2,01 mmol) và kali cacbonat (1,44 g, 10,42 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **426** (1,04 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu nâu sẫm. *m/z* = 499 (M+1).

T150: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,33 g, 1,15 mmol) trong DMF (2 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **426** (1,04 g, ≤ 2,01 mmol) ở 0°C trong khí nitơ trong DMF đã khử khí (10 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (1,7 mL, 21,0 mmol) vào. Bỏ bể nước đá; gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ; làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **T150** (0,61 g, hiệu suất 61%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,6, 5,4 Hz, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,35 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 1,2, 8,5, 9,6 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 497 (M+1).

T151: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **T150** (77 mg, 0,16 mmol) và HCl 1N trong nước (0,23 mL, 0,23 mmol) trong EtOH (10 mL) ở 50°C trong khí nitơ. Sau 16 giờ, làm lạnh dung dịch này, và cô. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng

EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T151** (28 mg, hiệu suất 34%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 0,8, 5,5 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 1,0, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 6,7, 13,8 Hz, 1H), 1,79 (qd, J = 7,0, 12,7 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 547 (M+Na).

T152: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **T150** (68 mg, 0,14 mmol), dimetylamin hydroclorua (14 mg, 0,17 mmol) và HATU (62 mg, 0,16 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở 0°C trong khí nitơ bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch chứa *N,N*-diisopropyletylamin (54 mg, 0,42 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL). Làm ấm từ từ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 2% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **T152** (31 mg, hiệu suất 43%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 1,0, 8,4, 9,7 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,62 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 524 (M+1).

Hợp chất 427: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **391** (350 mg, 0,773 mmol) trong EtOH (25 mL) bằng natri etylsulfinat (897 mg, 7,73 mmol) và axit axetic băng (0,45 mL, 7,86 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở 60°C trong 6 giờ và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Phân pha phần cặn này vào giữa NH_4OH 10% trong nước và EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc) thu được hợp chất **427** (123 mg, hiệu suất 29%) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 547 (M+1).

Hợp chất 428: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **427** (123 mg, 0,225 mmol) và kali cacbonat (62 mg, 0,450 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 26 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và

KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **428** (112 mg, hiệu suất 91%) ở dạng thủy tinh màu cam, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

T153: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **428** (110 mg, 0,201 mmol) trong DMF khan (4 mL) xuống 0°C trong khí nitơ, xử lý từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (32 mg, 0,111 mmol) trong DMF khan (2 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,16 mL, 1,98 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Trong lúc làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20% trong các hexan) thu được hợp chất không tinh khiết **T153** (69 mg) ở dạng thủy tinh màu cam. Cho sản phẩm hấp thụ trong EtOAc và rửa năm lần bằng nước để loại bỏ 5,5-dimetylhydantoin dư. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **T153** (44 mg, hiệu suất 40%) ở dạng thủy tinh màu cam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,35 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 1,1, 8,4, 9,6 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,99 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 545 (M+1).

Hợp chất 429: Thêm từng phần axit 3-cloperoxybenzoic (≤ 77%, 0,34 g, 1,52 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **136** (0,61 g, 1,39 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua 10 phút. Sau 1 giờ, rửa dung dịch này bằng dung dịch NaOH 1N trong nước (25 mL) và nước muối (25 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **429** (0,61 g, hiệu suất 96%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 457 (M+1).

Hợp chất 430: Thêm từng giọt trifloaxetic anhydrit (1,0 mL, 7,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **429** (0,61 g, 1,34 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, cô dung dịch này. Trộn phần cặn với $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Phân tách lớp hữu cơ; rửa bằng nước muối (50 mL); làm khô trên $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn

bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc) thu được hợp chất **430** (0,34 g, hiệu suất 56%) là chất rắn dạng bọt màu vàng-cam. *m/z* = 457 (M+1, 100%).

Hợp chất 431: Thêm từng giọt dung dịch chứa metansulfonyl clorua (0,10 g, 0,87 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **430** (0,34 g, 0,74 mmol), trietylamin (0,13 mL, 0,93 mmol) và lượng xúc tác 4-dimetylaminopyridin trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Sau khi khuấy ở 0°C trong 15 phút, rửa hỗn hợp này KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và nước muối (25 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **431** (0,32 g, hiệu suất 81%) là chất rắn dạng bọt màu xanh lá-vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. *m/z* = 535 (M+1).

Hợp chất 432: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **431** (0,32 g, 0,60 mmol) và natri etylsulfinat (77 mg, 0,66 mmol) trong DMF (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Phân pha hỗn hợp này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **432** (0,28 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 533 (M+1).

Hợp chất 433: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **432** (0,28 g, 0,53 mmol) và kali cacbonat (0,37 g, 2,68 mmol) trong MeOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí nitơ qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (25 mL) và dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 70% trong các hexan) thu được hợp chất **433** (0,21 g, hiệu suất 75%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 533 (M+1).

T154: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (63 mg, 0,22 mmol) trong DMF (1 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **433** (0,21 g, 0,39 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin (0,33 mL, 4,08 mmol) vào. Bỏ bể nước đá. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (25 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 75% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng MeOH 2% trong $CHCl_3$)

thu được hợp chất **T154** (44 mg, hiệu suất 21%) là chất rắn màu trắng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,78 (dd, J = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 0,9, 1,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,77 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (qd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,80 (qd, J = 7,1, 12,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 531 (M+1).

Hợp chất 434: Hợp chất **434** được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình đã báo cáo (Bradshaw, *và đồng tác giả*, 2009). Kiểm tra hợp chất này bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học, và độ tinh khiết quang học là 94% *lượng dư đồng phân đối quang*. *m/z* = 205 (M+1).

Hợp chất 435: Thêm dung dịch chứa natri bohydrua (16 mg, 0,42 mmol) trong EtOH (5 mL) vào dung dịch 0°C chứa hợp chất **434** (350 mg, 1,71 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ và dập tắt phản ứng bằng axit axetic (210 mg, 3,50 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **435** (250 mg, hiệu suất 71%) ở dạng dầu. *m/z* = 207 (M+1).

Hợp chất 436: Ngưng tụ amoniac lỏng (50 mL) trong bình hai cổ ở -78°C. Thêm dây lithi (250 mg, 36,02 mmol) vào trong các phần nhỏ. Sau khi hòa tan dây lithi, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **435** (3,7 g, 17,94 mmol) và *t*-BuOH (1,33 g, 17,94 mmol) trong THF (10 mL) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ, thêm amoni clorua (25 g) vào và làm bay hơi amoniac. Pha loãng phần cặn với nước, và chiết hỗn hợp này EtOAc (2 × 100 mL). Cô các phần chiết hữu cơ được gộp lại. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **436** (2,05 g, hiệu suất 55%) ở dạng dầu. *m/z* = 209 (M+1).

Hợp chất 437: Hydro hóa hỗn hợp chứa hợp chất **436** (2,8 g, 13,4 mmol) và paladi 10% trên cacbon (100 mg) trong EtOAc (35 mL) ở áp suất khí quyển trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc thu được hợp chất **437** (2,81 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu. *m/z* = 211 (M+1).

Hợp chất 438: Gia nhiệt hồi lưu dung dịch chứa hợp chất **437** (2,81 g, 13,38 mmol), etylen glycol (8,2 g, 132,1 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (300 mg, 1,57 mmol) trong benzen (100 mL) bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 16 giờ. Làm

lạnh hỗn hợp phản ứng, rửa bằng nước, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **438** (3,4 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu. *m/z* = 255 (M+1).

Hợp chất 439: Thêm pyridini dicromat (10,5 g, 27,9 mmol) vào hỗn hợp đang khuấy chứa hợp chất **438** (3,4 g, 13,4 mmol) và $MgSO_4$ (1 g, 8,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng; lọc qua đệm silica gel; và rửa giải bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc thu được hợp chất **439** (3,4 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu. *m/z* = 253 (M+1).

Hợp chất 440: Cho hợp chất **439** (3,1 g, 12,28 mmol) hấp thụ trong EtOH (50 mL). Thêm 2-flobenzaldehyt (1,7 g, 13,7 mmol) và kali florua trên nhôm oxit (40% khối lượng, 3,8 g, 26,16 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **440** (3,6 g, hiệu suất 82%) ở dạng dầu. *m/z* = 359 (M+1).

Hợp chất 441a: Cho hợp chất **440** (500 mg, 1,39 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 2-(flometyl)-4-carboximidamit pyridin hydroclorua (320 mg, 1,68 mmol) và kali cacbonat (425 mg, 3,1 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 ngày; cô; trộn với nước (50 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước (chứa nước); và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (25 mL). Thêm mangan dioxit (88%, 1 g, 10 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **441a** (275 mg, hiệu suất 40%) ở dạng bọt. *m/z* = 492 (M+1).

Hợp chất 442a: Cho hợp chất **441a** (275 mg, 0,56 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **442a** (250 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 448 (M+1).

Hợp chất 443a: Cho hợp chất **442a** (0,25 g, 0,56 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,3 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,1 g, 6,1 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 12N trong nước (0,6 mL, 7,2 mmol). Thêm EtOH (10 mL) và

hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,73 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50°C qua đêm và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **443a** (250 mg, hiệu suất 94%) ở dạng bọt. *m/z* = 473 (M+1).

Hợp chất 444a: Hòa tan hợp chất **443a** (250 mg, 0,53 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (365 mg, 2,65 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **444a** (170 mg, hiệu suất 68%) ở dạng bọt. *m/z* = 473 (M+1).

T155: Hòa tan hợp chất **444a** (170 mg, 0,36 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (60 mg, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (3 mL, 37,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và sau đó phân pha vào giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T155** (60 mg, hiệu suất 35%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 0,9, 5,2 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,31 (td, J = 1,0, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dddd, J = 1,9, 5,3, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 1,0, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 46,9 Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 5,0, 8,8 Hz, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,58 (tt, J = 4,3, 13,2 Hz, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 471 (M+1).

Hợp chất 441b: Cho hợp chất **440** (400 mg, 1,11 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (300 mg, 1,44 mmol) và kali cacbonat (400 mg, 2,90 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 ngày và cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL). Trung hòa hỗn hợp này bằng KH_2PO_4 trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (25 mL). Thêm mangan dioxit (88%, 1 g, 10 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế

phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **441b** (350 mg, hiệu suất 62%) ở dạng bọt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 442b: Cho hợp chất **441b** (350 mg, 0,68 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **442b** (310 g, hiệu suất 97%) ở dạng bọt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 443b: Cho hợp chất **442b** (0,31 g, 0,67 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,3 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,28 g, 7,11 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 12N trong nước (0,7 mL, 8,4 mmol). Thêm EtOH (10 mL) và hydroxylamin hydroclorua (150 mg, 2,16 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50°C qua đêm và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **443b** (290 mg, hiệu suất 88%) ở dạng bọt. *m/z* = 491 (M+1).

Hợp chất 444b: Hòa tan hợp chất **443b** (290 mg, 0,59 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (410 mg, 2,95 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **444b** (180 mg, hiệu suất 62%) ở dạng bọt. *m/z* = 491 (M+1).

T156: Hòa tan hợp chất **444b** (180 mg, 0,36 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-Dibrom-5,5-dimetylhydantoin (60 mg, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (3 mL, 37,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; trộn với $NaHCO_3$ trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T156** (90 mg, hiệu suất 50%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 (ddd, J = 0,7, 1,5, 8,5 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 0,6, 1,4, 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d,

J = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,62 (tdd, J = 4,2, 8,7, 13,0 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 445: Hòa tan hợp chất **342** (1,1298 g, 1,99 mmol) trong THF (9,94 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Thêm kali *tert*-butoxit (0,669 g, 5,96 mmol) trong THF (9,94 mL) vào. Khuấy phản ứng này trong 10 phút ở 0°C. Sau đó thêm allyl bromua (0,52 mL, 6,01 mmol) vào, và khuấy phản ứng này trong agon trong 2 giờ ở 0°C. Trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng NH_4Cl trong nước bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 90% trong các hexan) thu được hợp chất **445** (0,7978 g, hiệu suất 66%) là dầu nhớt màu cam sẫm. *m/z* = 609,2 (M+1).

Hợp chất 446: Hòa tan hợp chất **445** (0,7978 g, 1,31 mmol) trong EtOH (13,6 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,136 g, 1,96 mmol) và HCl 1N trong nước (2,7 mL, 2,7 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3,5 giờ ở 55°C; làm lạnh; trung hòa bằng K_2CO_3 trong nước bão hòa; và chiết bằng hai lần EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **446** (0,5582 g, hiệu suất 82%) ở dạng bọt màu nâu-hơi đỏ. *m/z* = 517,2 (M+1).

Hợp chất 447: Hòa tan hợp chất **446** (0,5582 g, 1,08 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (5,25 mL) và thổi bằng khí agon trong 7 phút. Thêm triisobutyl nhôm (1M trong các hexan, 5,52 mL, 5,52 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, thêm từng giọt diiodometan (0,33 mL, 4,11 mmol) vào, và bọc bình phản ứng trong giấy bạc. Sau khi khuấy phản ứng này trong 6 giờ, thêm NaOH 8% trong nước (15 mL) vào ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút nữa. Chiết hỗn hợp thô ba lần bằng CH_2Cl_2. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được sản phẩm thô chứa hỗn hợp của hợp chất **446** và **447**. Hòa tan sản phẩm thô và 4-metylmorpholin *N*-oxit (0,34 g, 2,90 mmol) trong axeton (2,9 mL) và H_2O (0,97 mL). Làm lạnh dung dịch này xuống 0°C, và thêm osmi tetroxit (2,5% khối lượng trong *t*-butanol, 97 µL, 0,008 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khí nitơ trong 16 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung Na_2SO_3 trong nước bão hòa. Lọc hỗn hợp này, và rửa chất rắn này bằng axeton. Chiết dịch lọc

bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 75% trong các hexan) thu được hợp chất **447** (36,4 mg, hiệu suất 6%) ở dạng dầu nhớt màu vàng. *m/z* = 531 (M+1).

Hợp chất 448: Hòa tan hợp chất **447** (36,4 mg, 0,069 mmol) trong MeOH (0,695 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,524 mL, 2,29 mmol) vào trong khí nitơ. Sau khi khuấy ở 55°C trong 2,5 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng H_2O và nước muối; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô thu được hợp chất **448** (34,4 mg, hiệu suất 95%) là chất rắn màu vàng.

T157: Hòa tan hợp chất **448** (34,4 mg, 0,065 mmol) trong DMF khan (0,72 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C trong khí nitơ. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (10 mg, 0,035 mmol) trong DMF (0,28 mL) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (16 µL, 0,20 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 55°C trong 2,5 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và rửa bằng H_2O, $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, Na_2SO_3 trong nước bão hòa, và nước muối. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T157** (24,6 mg, hiệu suất 72%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 0,87 (m, 2H), 0,49 (m, 2H); *m/z* = 529,2 (M+1).

Hợp chất 449a: Cho hợp chất **399** (180 mg, 0,55 mmol) hấp thụ trong EtOH (5,5 mL). Thêm 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (171 mg, 0,82 mmol) và K_2CO_3 (227 mg, 1,64 mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 40 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước bằng EtOAc (2 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (5,5 mL). Thêm mangan(IV) oxit (88%, 434 mg, 4,39 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **449a** (143 mg, hiệu suất 54%) là chất rắn dạng bọt màu hồng. *m/z* = 480,2 (M+1).

Hợp chất 450a: Thêm periodinan Dess-Martin (187 mg, 0,44 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **449a** (141 mg, 0,29 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy phản ứng này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm Na_2SO_3 10% trong nước (15 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, và chiết bằng MTBE (30 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 × 15 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **450a** (126 mg, hiệu suất 89%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 478,2 (M+1).

Hợp chất 451a: Hydro hóa (áp suất bình cầu) hợp chất **450a** (124 mg, 0,26 mmol) và paladi 10% trên cacbon (40 mg) trong EtOAc (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm silica gel và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **451a** (114 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 480,2 (M+1).

Hợp chất 452a: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,30 mL, 1,31 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **451a** (62 mg, 0,13 mmol) trong etyl format (0,31 mL, 3,85 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và làm lạnh xuống 0°C lần nữa. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,22 mL, 1,32 mmol), EtOH (1,3 mL) và hydroxylamin hydroclorua (14 mg, 0,20 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Sau khi cô, pha loãng phần cặn với EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **452a** (54 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 505,2 (M+1).

Hợp chất 453a: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 47 µL, 0,21 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **452a** (52 mg, 0,10 mmol) trong MeOH (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 1 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước (15 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **453a** (48 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 505,2 (M+1).

T158: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (14 mg, 0,049 mmol) trong DMF (0,2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **453a** (48 mg, 0,095 mmol) trong DMF (0,5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (23 µL, 0,29 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 1,5 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc (25 mL) vào, và rửa hỗn hợp này bằng nước (3 × 15 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T158** (33 mg, hiệu suất 69%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,70 (ddd, J = 8,6, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 8,5, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,62 (ddd, J = 13,1, 4,8, 3,1 Hz, 1H), 2,51 (td, J = 12,7, 2,5 Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z = 503,2 (M+1).

Hợp chất 449b: Cho hợp chất **399** (180 mg, 0,55 mmol) hấp thụ trong EtOH (5,5 mL). Thêm 5-quinolincarboximidamit hydroclorua (171 mg, 0,82 mmol) và K_2CO_3 (227 mg, 1,64 mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 40 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết pha nước bằng EtOAc (2 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (5,5 mL). Thêm mangan(IV) oxit (88%, 434 mg, 4,39 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **449b** (96 mg, hiệu suất 37%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. m/z = 480,2 (M+1).

Hợp chất 450b: Thêm periodinan Dess-Martin (125 mg, 0,29 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **449b** (94 mg, 0,20 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy phản ứng này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm Na_2SO_3 10% trong nước (15 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút và chiết MTBE (30 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 × 15 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **450b** (78 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. m/z = 478,2 (M+1).

Hợp chất 451b: Hydro hóa (áp suất bình cầu) hợp chất **450b** (76 mg, 0,16 mmol) và paladi 10% trên cacbon (25 mg) trong EtOAc (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm silica gel và rửa giải bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **451b** (60 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 480,2 (M+1).

Hợp chất 452b: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 0,28 mL, 1,22 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **451b** (58 mg, 0,12 mmol) trong etyl format (0,29 mL, 3,60 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, thêm lượng bổ sung etyl format (0,29 mL, 3,60 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa, và làm lạnh xuống 0°C lần nữa. Thêm lần lượt HCl 6N trong nước (0,20 mL, 1,20 mmol), EtOH (1,2 mL) và hydroxylamin hydroclorua (13 mg, 0,19 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 55°C (bể dầu) trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Sau khi cô, pha loãng phần cặn với EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **452b** (57 mg, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 505,2 (M+1).

Hợp chất 453b: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 50 µL, 0,22 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **452b** (55 mg, 0,11 mmol) trong MeOH (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 1 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm NaH_2PO_4 10% trong nước (15 mL) vào, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **453b** (52 mg, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 505,2 (M+1).

T159: Thêm dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (15 mg, 0,052 mmol) trong DMF (0,2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **453b** (52 mg, 0,103 mmol) trong DMF (0,5 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ, thêm pyridin (25 µL, 0,31 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 1,5 giờ và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc (25 mL) vào, và rửa hỗn hợp này bằng nước (3 × 15 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **T159** (31 mg, hiệu suất 60%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (ddt, *J* = 8,8, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 3,2, 4,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,32 (tt, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (ddd, *J* = 13,2, 4,9, 3,2 Hz, 1H), 2,50 (td, *J* = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 503,2 (M+1).

Hợp chất 454a và 455a: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94** và hợp chất **95** (300 mg, 0,69 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (55 mg, 0,075 mmol) và axit 3-isopropylphenylboronic (225 mg, 1,37 mmol) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong 10 phút; khuấy ở 90°C trong 16 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **454a** và **455a** (270 mg, hiệu suất 79%) ở dạng bọt. *m/z* = 520 (**454a**, M+1) và 476 (**455a**, M+1).

Hợp chất 455a: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **454a** và **455a** (270 mg, 0,52 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **455a** (250 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 456a: Cho hợp chất **455a** (0,25 g, 0,53 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,3 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,1 g, 6,11 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 12N trong nước (0,6 mL, 7,2 mmol). Sau đó thêm EtOH (10 mL) và hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,72 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C qua đêm. Sau khi cô, cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **456a** (270 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 501 (M+1).

Hợp chất 457a: Hòa tan hợp chất **456a** (270 mg, 0,54 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (400 mg, 2,89 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **457a** (190 mg, hiệu suất 70%) ở dạng bọt. *m/z* = 501 (M+1).

T160: Hòa tan hợp chất **457a** (190 mg, 0,38 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (60 mg, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (3 mL, 37,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được **T160** (105 mg, hiệu suất 55%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (ddd, *J* = 8,6, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,22 (ddd, *J* = 8,5, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,37 (dtd, *J* = 6,3, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,64 (dq, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,32 (td, *J* = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 14,2, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H); *m/z* = 499 (M+1).

Hợp chất 454b và 455b: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94** và hợp chất **95** (350 mg, 0,80 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (345 mg, 2,50 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (75 mg, 0,10 mmol) và axit 4-isopropylphenylboronic (270 mg, 1,65 mmol) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong 10 phút; khuấy ở 90°C trong 16 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **454b** và **455b** (360 mg, hiệu suất 86%) ở dạng bọt. *m/z* = 520 (**454b**, M+1) và 476 (**455b**, M+1).

Hợp chất 455b: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **454b** và **455b** (360 mg, 0,69 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô

bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **455b** (330 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 476 (M+1).

Hợp chất 456b: Cho hợp chất **455b** (0,33 g, 0,69 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,3 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,3 g, 7,21 mmol) vào. Sau khi khuấy ở trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp này bằng HCl 12N trong nước (0,7 mL, 8,40 mmol). Sau đó thêm EtOH (10 mL) và hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,73 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C qua đêm và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **456b** (350 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 501 (M+1).

Hợp chất 457b: Hòa tan hợp chất **456b** (350 mg, 0,70 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (485 mg, 3,51 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **457b** (195 mg, hiệu suất 56%) ở dạng bọt. *m/z* = 501 (M+1).

T161: Hòa tan hợp chất **457b** (105 mg, 0,21 mmol) trong DMF khan (3 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (35 mg, 0,12 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (3 ml, 37,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T161** (50 mg, hiệu suất 48%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74 (ddd, *J* = 8,6, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,64 (dq, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,31 (td, *J* = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); *m/z* = 499 (M+1).

Hợp chất 454c và 455c: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94** và hợp chất **95** (300 mg, 0,69 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (55 mg, 0,075 mmol) và axit 3-biphenylboronic (275 mg, 1,39 mmol) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong 10 phút; khuấy ở 90°C trong 16 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **454c** và **455c** (280 mg, hiệu suất 73%) ở dạng bọt. *m/z* = 554 (**454c**, M+1) và 510 (**455c**, M+1).

Hợp chất 455c: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **454c** và **455c** (280 mg, 0,51 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **455c** (265 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 510 (M+1).

Hợp chất 456c: Cho hợp chất **455c** (250 mg, 0,49 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,3 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1 g, 5,55 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 12N trong nước (0,55 mL, 6,60 mmol). Sau đó thêm EtOH (10 mL) và hydroxylamin hydroclorua (110 mg, 1,58 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C qua đêm và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **456c** (250 mg, hiệu suất 95%) ở dạng bọt. *m/z* = 535 (M+1).

Hợp chất 457c: Hòa tan hợp chất **456c** (250 mg, 0,47 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (325 mg, 2,35 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **457c** (195 mg, hiệu suất 78%) ở dạng bọt. *m/z* = 535 (M+1).

T162: Hòa tan hợp chất **457c** (195 mg, 0,36 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (60 mg, 0,21

mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (3 ml, 37,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T162** (100 mg, hiệu suất 51%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (ddd, J = 8,6, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 8,4, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,62 (m, 5H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (dq, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,33 (td, J = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H); m/z = 533 (M+1).

Hợp chất 454d và 455d: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **94** và hợp chất **95** (350 mg, 0,80 mmol) hấp thụ trong 1,4-dioxan (6 mL). Thêm kali cacbonat (345 mg, 2,50 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (75 mg, 0,10 mmol) và axit 4-biphenylboronic (325 mg, 1,64 mmol) vào. Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ trong 10 phút; khuấy ở 90°C trong 16 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **454d** và **455d** (290 mg, hiệu suất 65%) ở dạng bọt. m/z = 554 (**454d**, M+1) và 510 (**455d**, M+1).

Hợp chất 455d: Cho hỗn hợp chứa hợp chất **454d** và **455d** (290 mg, 0,52 mmol) hấp thụ trong THF (6 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **455d** (275 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 510 (M+1).

Hợp chất 456d: Cho hợp chất **455d** (275 mg, 0,54 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,3 mmol). Thêm natri metoxit (30% khối lượng trong metanol, 1,1 g, 6,11 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 12N trong nước (0,6 mL, 7,2 mmol). Sau đó thêm EtOH (10 mL) và hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,73 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C qua đêm và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **456d** (260 mg, hiệu suất 90%) ở dạng bọt. *m/z* = 535 (M+1).

Hợp chất 457d: Hòa tan hợp chất **456d** (260 mg, 0,49 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm kali cacbonat (350 mg, 2,53 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **457d** (200 mg, hiệu suất 77%) ở dạng bọt. *m/z* = 535 (M+1).

T163: Hòa tan hợp chất **457d** (200 mg, 0,37 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (60 mg, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và thêm pyridin (3 ml, 37,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T163** (125 mg, hiệu suất 63%) ở dạng bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,76 (ddd, *J* = 8,5, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,23 (ddd, *J* = 8,5, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 5H), 7,65 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,65 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,34 (td, *J* = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); *m/z* = 533 (M+1).

Hợp chất 460: Hợp chất **460** được tổng hợp từ hợp chất **458** bằng cách sử dụng quy trình đã báo cáo (Bradshaw, *và đồng tác giả*, 2009). Nạp bằng hợp chất **458** (7,50 g, 29,96 mmol), chất xúc tác **459** (802 mg, 1,50 mmol) và axit benzoic (36 mg, 0,29 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL được trang bị que khuấy từ. Bịt kín bình này và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Tinh chế hỗn hợp màu nâu sẫm bằng sắc ký nhanh (silica gel 60, rửa giải bằng EtOAc 30% trong các hexan), và tái kết tinh sản phẩm thu được từ các hexan thu được hợp chất **460** (3,97 g, hiệu suất 57%, 99% *lượng dư đồng phân đối quang*) là chất rắn màu trắng-hơi xám. *m/z* = 233 (M + 1).

Hợp chất 461: Thêm từng phần natri bohydrua (189 mg, 5,00 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **460** (3,87 g, 16,65 mmol) trong EtOH (80 mL) ở 0°C trong khí nitơ kết hợp khuấy mạnh qua gần 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ và dập

tắt bằng cách bổ sung từng giọt axit axetic băng (1,94 mL, 33,92 mmol) vào. Bỏ bể nước đá; khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ; và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và nước. Rửa cẩn thận pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **461** (4,00 g, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu. *m/z* = 235 (M+1).

Hợp chất 462: Ngưng tụ trong amoniac lỏng (20 mL) bình đáy tròn dung tích 100mL ở -78°C. Thêm từng phần dây lithi (300 mg, 43,22 mmol) vào kết hợp khuấy và hòa tan tất cả kim loại trong 30 phút. Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **461** (3,90 g, 16,64 mmol) trong THF (10 mL) và *t*-butanol (1,23 g, 16,59 mmol) vào. Năm phút sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu xanh lá và bổ sung thêm dây lithi (143 mg, 20,60 mmol) vào để duy trì màu xanh dương. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút và dập tắt bằng cách bổ sung từng phần amoni clorua (658 mg, 12,30 mmol). Làm bay hơi amoniac và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và nước. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 30% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **462** (2,27 g, hiệu suất 58%) ở dạng dầu trong suốt. *m/z* = 237 (M+1).

Hợp chất 463: Hydro hóa hỗn hợp chứa hợp chất **462** (333 mg, 1,41 mmol) và paladi 10% trên cacbon (25 mg) trong EtOAc (10 mL) trong hydro (1 atm) trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc thu được hợp chất **463** (308 mg, hiệu suất 92%) ở dạng dầu nhớt, trong suốt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 239 (M+1).

Hợp chất 464: Gia nhiệt hồi lưu dung dịch chứa hợp chất **463** (308 mg, 1,29 mmol), etylen glycol (0,72 mL, 12,90 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (25 mg, 0,13 mmol) trong benzen (15 mL) bằng bộ thu hồi Dean-Stark trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, KH_2PO_4 trong nước bão hòa và nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất **464** (364 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng dầu màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 283 (M+1).

Hợp chất 465: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **464** (367 mg, 1,29 mmol) trong diclometan (15 mL) trong khí nitơ bằng magiê sulfat (155 mg, 1,29 mmol) và pyridini dicromat (727 mg, 1,93 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong dietyl ete và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và cô dịch lọc thu được hợp chất **465** (327 mg, hiệu suất 90%) ở dạng dầu nhớt, màu vàng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 281 (M+1).

Hợp chất 466: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **465** (165 mg, 0,588 mmol) trong isopropanol (10 mL) bằng 2-flobenzaldehyt (0,19 mL, 1,80 mmol) và kali florua trong nhôm ôxit (40% khối lượng, 171 mg, 1,18 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ; lọc qua nút magiê sulfat; và rửa giải bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 3% trong CH_2Cl_2) thu được hợp chất **466** (137 mg, hiệu suất 60%) ở dạng dầu trong suốt. *m/z* = 387 (M+1).

Hợp chất 467: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **466** (134 mg, 0,346 mmol), 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (108 mg, 0,520 mmol) và kali cacbonat (143 mg, 1,03 mmol) trong EtOH (10 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng, và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Cho dihydropyrimidin thô hấp thụ trong CH_2Cl_2 (10 mL) và xử lý bằng mangan(IV) oxit (88%, 266 mg, 2,69 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **467** (131 mg, hiệu suất 70%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 538 (M + 1).

Hợp chất 468: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **467** (130 mg, 0,241 mmol) trong THF (10 mL) bằng HCl 3N trong nước (0,80 mL, 2,40 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ; gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ; và cô. Làm lạnh phần cặn xuống 0°C và xử lý cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa đến khi trung hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước và nước muối; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô thu được hợp chất **468** (104 mg, hiệu suất 87%) là thủy tinh trong suốt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 494 (M+1).

Hợp chất 469: Xử lý hỗn hợp chứa hợp chất **468** (104 mg, 0,210 mmol) trong etyl format (5,0 mL, 62,16 mmol) từng giọt với natri metoxit (dung dịch 5,4M trong MeOH, 0,39 mL, 2,10 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ; làm lạnh xuống 0°C; và xử lý bằng HCl 6N trong nước (0,39 mL, 2,34 mmol). Thêm lần lượt EtOH (15 mL) và hydroxylamin hydroclorua (22 mg, 0,317 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 5 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Phân tách phần chiết hữu cơ, và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc, và cô thu được hợp chất **469** (104 mg, hiệu suất 95%) ở dạng thủy tinh màu cam, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 519 (M+1).

Hợp chất 470: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **469** (100 mg, 0,193 mmol) và kali cacbonat (53 mg, 0,383 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **470** (51 mg, hiệu suất 51%) ở dạng bột màu trắng nhợt. *m/z* = 519 (M+1).

T164: Xử lý từng giọt dung dịch chứa hợp chất **470** (50 mg, 0,096 mmol) trong DMF khan (3,0 mL), với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (15 mg, 0,052 mmol) trong DMF khan (1,0 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Sau khi khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,077 mL, 0,95 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Khi làm mát, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Phân tách pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T164** (30 mg, hiệu suất 60%) thu được thủy tinh màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,73 (ddd, *J* = 8,6, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,22 (ddd, *J* = 8,4, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,78 (m, 5H), 1,97 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,2 Hz, 3H); *m/z* = 517 (M+1).

Hợp chất 471: Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **466** (401 mg, 1,04 mmol, (2-flometyl)-isonicotinamidin hydroclorua (293 mg, 1,54 mmol), và kali cacbonat (427 mg, 3,09 mmol) trong EtOH (25 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Cho dihydropyrimidin thô hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL) và xử lý bằng mangan(IV) oxit (độ tinh khiết 88%, 793 mg, 8,03 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lọc chất phản ứng qua đệm Celite® và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **471** (99 mg, hiệu suất 18%) là thủy tinh trong suốt. *m/z* = 520 (M + 1).

Hợp chất 472: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **471** (168 mg, 0,323 mmol) trong THF (20 mL) bằng HCl 3,0 N trong nước (1,08 mL, 3,24 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ; và sau đó cô. Làm lạnh phần cặn xuống 0°C, và xử lý cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa đến khi trung hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, và NaCl trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc, và cô thu được hợp chất **472** (162 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 476 (M + 1).

Hợp chất 473: Xử lý hỗn hợp hợp chất **472** (160 mg, 0,336 mmol) trong etyl format (7,0 mL, 87,03 mmol) ở 0°C từng giọt với dung dịch natri metoxit (5,4 M trong metanol, 0,62 mL, 3,35 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Xử lý hỗn hợp này bằng HCl 6,0 N trong nước (0,63 mL, 3,78 mmol) để điều chỉnh đến độ pH ~ 2. Thêm lần lượt EtOH (20 mL) và hydroxylamin hydroclorua (35 mg, 0,504 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 4 giờ và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô thu được hợp chất **473** (154 mg, hiệu suất 92%) ở dạng thủy tinh màu cam. *m/z* = 501 (M + 1).

Hợp chất 474: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **473** (154 mg, 0,307 mmol) và kali cacbonat (85 mg, 0,614 mmol) trong MeOH (10 mL) trong khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa

giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **474** (58 mg, hiệu suất 38%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 501 (M + 1).

T165: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất **474** (58 mg, 0,115 mmol) trong DMF khan (3,0 mL) xuống 0°C trong khí nitơ. Xử lý dung dịch này từng giọt với dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (18 mg, 0,063 mmol) trong DMF khan (1,0 mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, thêm pyridin khan (0,093 mL, 1,15 mmol) vào. Bỏ bể lạnh, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ. Khi làm mát, phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa EtOAc và KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng NaCl trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T165** (24 mg, hiệu suất 42%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 499 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,3, 5,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (dt, *J* = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 46,8 Hz, 2H), 2,74 (m, 5H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Hợp chất 475: Thêm từng giọt dung dịch chứa kali-*t*-butoxit (177 mg, 1,58 mmol) trong THF khan (5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **342** (300 mg, 0,527 mmol) trong THF khan (3 mL) ở 0°C trong khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 15 phút và thêm từng giọt 3-clo-2-metylpropen (0,52 mL, 5,31 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ nữa, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 50 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **475** (140 mg, hiệu suất 43%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 623 (M + 1).

Hợp chất 476: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **475** (284 mg, 0,456 mmol) trong EtOH (8 mL) bằng HCl 1,0 N trong nước (0,912 mL, 0,912 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (48 mg, 0,691 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Loại bỏ dung môi *trong chân không* và phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc và NH_4OH 10% trong nước. Rửa pha hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **476** (192 mg, hiệu suất 79%) ở dạng thủy tinh màu vàng. *m/z* = 531 (M + 1).

Hợp chất 477: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **476** (192 mg, 0,361 mmol) và kali cacbonat (100 mg, 0,723 mmol) trong MeOH (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 26 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và phân pha phần cặn này vào giữa nước và dietyl ete. Làm lạnh pha chứa nước trong bể nước đá và trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 × 25 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng NaCl trong nước bão hòa; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô thu được hợp chất **477** (101 mg, hiệu suất 53%) ở dạng thủy tinh màu trắng. *m/z* = 531 (M + 1).

T166: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **477** (100 mg, 0,188 mmol) trong toluen khan (10 mL) bằng DDQ (55 mg, 0,242 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T166** (53 mg, hiệu suất 53%) ở dạng thủy tinh. *m/z* = 529 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,71 (ddd, *J* = 0,7, 1,4, 8,5 Hz, 1H), 8,22 (td, *J* = 0,9, 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 1,4, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 1,3, 6,9, 8,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 2,89 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,58 (dd, *J* = 2,2, 12,0 Hz, 1H), 2,40 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Hợp chất 478: Cho hợp chất **440** (2,56 g, 7,14 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm 2-xyclopropylisonicotinimidamit hydroclorua (1,6 g, 8,09 mmol) và kali cacbonat (2,5 g, 18,09 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày, và sau đó cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL), và trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (200 mL), và thêm mangan(IV) oxit (88%, 3,5 g, 35,43 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng; và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **478** (1,48 g, hiệu suất 41%) ở dạng bọt. *m/z* = 500 (M+1).

Hợp chất 479: Cho hợp chất **478** (1,48 g, 2,96 mmol) hấp thụ trong THF (30 mL), và thêm HCl 3N trong nước (10 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng; và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng NH_4OH 10% trong nước, và chiết

bằng $CHCl_3$. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **479** (1,36 g, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 456 (M+1).

Hợp chất 480: Cho hợp chất **479** (275 mg, 0,60 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,33 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,2 g, 6,66 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, xử lý hỗn hợp phản ứng lần lượt bằng HCl 12N trong nước (0,6 mL, 7,20 mmol), EtOH (10 mL) và hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,7 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50°C qua đêm, và sau đó cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **480** (260 mg, hiệu suất 90%) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

Hợp chất 481: Hòa tan hợp chất **480** (260 mg, 0,54 mmol) trong MeOH (10 mL). Thêm K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **481** (165 mg, hiệu suất 63%) ở dạng bọt. *m/z* = 481 (M+1).

T167: Hòa tan hợp chất **481** (165 mg, 0,34 mmol) trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (55 mg, 0,19 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (3 mL, 37,09 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Phân pha phản ứng vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T167** (60 mg, hiệu suất 37%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 479 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (ddt, *J* = 1,9, 5,2, 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, *J* = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 1,0, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 5,0, 8,8 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,57 (tt, *J* = 4,2, 13,3 Hz, 1H), 2,21 (tt, *J* = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 1,89 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Hợp chất 482: Cho hợp chất **479** (1,35 g, 2,97 mmol) hấp thụ trong etyl format (20 mL, 248,65 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 5,3

g, 29,43 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$; lọc; và cô thu được hợp chất **482** (1,43 g, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 484 (M+1).

Hợp chất 483: Thêm N-metylanilin (0,66 g, 6,16 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (38 mg, 0,20 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **482** (1 g, 2,07 mmol) và rây phân tử 3Å (500 mg) trong CH_2Cl_2 (15 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **483** (0,93 g, hiệu suất 78%) ở dạng bọt. *m/z* = 573 (M+1).

Hợp chất 484: Cho hợp chất **483** (780 mg, 1,36 mmol) hấp thụ trong THF (15 mL) ở 0°C. Thêm lithi diisopropylamit (1,5 M trong xyclohexan, 1,1 mL, 1,65 mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, thêm từng giọt allyl bromua (500 mg, 4,13 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ nữa; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **484** (230 mg, hiệu suất 28%) ở dạng bọt. *m/z* = 613 (M+1).

Hợp chất 485: Cho hợp chất **484** (290 mg, 0,47 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (70 mg, 1,01 mmol) và HCl 1N trong nước (1 mL, 1,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **485** (110 mg, hiệu suất 45%) ở dạng bọt. *m/z* = 521 (M+1).

Hợp chất 486: Cho hợp chất **485** (110 mg, 0,21 mmol) hấp thụ trong MeOH (10 mL). Thêm K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **486** (110 mg, hiệu suất định lượng). *m/z* = 521 (M+1).

Hợp chất 487: Hydro hóa hợp chất **486** (110 mg, 0,21 mmol) ở áp suất khí quyển trong EtOAc (10 mL) trên paladi 10% trên cacbon (35 mg) trong 16 giờ ở nhiệt độ trong

phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua đệm Celite®. Cô dịch lọc thu được hợp chất **487** (110 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 523 (M+1).

T168: Cho hợp chất **487** (110 mg, 0,21 mmol) hấp thụ trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (35 mg, 0,12 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó thêm pyridin (1 mL, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T168** (55 mg, hiệu suất 50%) là bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 521 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (ddd, *J* = 3,3, 5,1, 13,0 Hz, 1H), 2,40 (dt, *J* = 3,5, 12,9 Hz, 1H), 2,21 (ddd, *J* = 4,8, 8,3, 13,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,19 (m, 9H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Hợp chất 488: Thêm lithi diisopropylamit (1,5 M trong xyclohexan, 0,42 mL, 0,63 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **483** (300 mg, 0,52 mmol) trong THF (15 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, và sau đó thêm từng giọt iodometan (250 mg, 1,76 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ nữa; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **488** (280 mg, hiệu suất 91%) ở dạng bọt. *m/z* = 587 (M+1).

Hợp chất 489: Cho hợp chất **488** (280 mg, 0,48 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (70 mg, 1,01 mmol) và HCl 1N trong nước (1 mL, 1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **489** (180 mg, hiệu suất 76%) ở dạng bọt. *m/z* = 495 (M+1).

Hợp chất 490: Cho hợp chất **489** (180 mg, 0,36 mmol) hấp thụ trong MeOH (10 mL). Thêm K_2CO_3 (250 mg, 1,81 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc

ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **490** (175 mg, hiệu suất 97%). *m/z* = 495 (M+1).

T169: Cho hợp chất **490** (175 mg, 0,35 mmol) hấp thụ trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (56 mg, 0,196 mmol) trong DMF (0,5 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó thêm pyridin (1 mL, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được **T169** (140 mg, hiệu suất 80%) là bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 493 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (s, 1H), 8,61 (dd, *J* = 0,7, 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (dt, *J* = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, *J* = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 1,0, 8,3, 9,6 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,72 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (tdd, *J* = 3,5, 7,3, 14,1 Hz, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất **491** bằng cách sử dụng quy trình tương tự được báo cáo để tổng hợp đồng phân đối hình của nó (WO 2012/083306A2).

Hợp chất 492: Cho hợp chất **491** (1 g, 4,46 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm 2-flobenzaldehyt (0,61 g, 4,92 mmol) và KF/Al_2O_3 (40% khối lượng, 1 g, 6,89 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng CH_2Cl_2; và lọc. Cô dịch lọc, và trộn phần cặn với các hexan. Gom sản phẩm đã kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được hợp chất **492** (1,4 g, hiệu suất 95%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 331 (M+1).

Hợp chất 493a: Cho hợp chất **492** (430 mg, 1,30 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm muối quinolin-4-carboximidamit HCl (310 mg, 1,49 mmol) và kali cacbonat (400 mg, 2,89 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 ngày, và sau đó cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm mangan (IV) oxit (88%, 1,2 g, 12,15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **493a** (290 mg, hiệu suất 46%) ở dạng bọt. *m/z* = 482 (M+1).

Hợp chất 494a: Cho hợp chất **493a** (290 mg, 0,60 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ

trong phòng, và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **494a** (250 mg, hiệu suất 95%) ở dạng bọt. *m/z* = 438 (M+1).

Hợp chất 495a: Cho hợp chất **494a** (240 mg, 0,55 mmol) hấp thụ trong etyl format (5 mL, 62,16 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1 g, 5,55 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **495a** (250 mg, hiệu suất 98%) ở dạng bọt. *m/z* = 466 (M+1).

Hợp chất 496a: Cho hợp chất **495a** (250 mg, 0,54 mmol) hấp thụ trong EtOH. Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) và HCl 12N trong nước (2 giọt) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 55°C; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **496a** (250 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 463 (M+1).

Hợp chất 497a: Cho hợp chất **496a** (250 mg, 0,54 mmol) hấp thụ trong MeOH. Thêm K_2CO_3 (0,4 g, 2,89 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **497a** (210 mg, hiệu suất 84%) ở dạng bọt. *m/z* = 463 (M+1).

T170: Cho hợp chất **497a** (210 mg, 0,45 mmol) hấp thụ trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (75 mg, 0,26 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó thêm pyridin (1 ml, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T170** (150 mg, hiệu suất 72%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 461 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,78 (ddd, *J* = 0,6, 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (ddd, *J* = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dddd, *J*

= 1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,36 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,10 (ddd, *J* = 3,5, 12,2, 15,8 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,53 (dt, *J* = 6,3, 12,8 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Hợp chất 493b: Cho hợp chất **492** (500 mg, 1,51 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm muối 2-(flometyl) isonicotinimidamit HCl (435 mg, 2,29 mmol) và kali cacbonat (550 mg, 3,98 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 ngày, và sau đó cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm mangan (IV) oxit $_2$ (88%, 1,5 g, 15,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **493b** (260 mg, hiệu suất 37%) ở dạng bọt. m/z = 464 (M+1).

Hợp chất 494b: Cho hợp chất **493b** (260 mg, 0,56 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL). Thêm HCl 3N trong nước (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **494b** (240 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 420 (M+1).

Hợp chất 495b: Cho hợp chất **494b** (240 mg, 0,56 mmol) hấp thụ trong etyl format (5 mL, 62,16 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1 g, 5,55 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **495b** (250 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 448 (M+1).

Hợp chất 496b: Cho hợp chất **495b** (250 mg, 0,56 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol) và HCl 12N trong nước (2 giọt) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 55°C; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **496b** (230 mg, hiệu suất 92%) ở dạng bọt. m/z = 445 (M+1).

Hợp chất 497b: Cho hợp chất **496b** (230 mg, 0,52 mmol) hấp thụ trong MeOH (10 mL). Thêm K_2CO_3 (0,4 g, 2,89 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **497b** (200 mg, hiệu suất 87%) ở dạng bọt. m/z = 445 (M+1).

T171: Cho hợp chất **497b** (190 mg, 0,43 mmol) hấp thụ trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (68 mg, 0,24 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Thêm pyridin (1 ml, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được **T171** (103 mg, hiệu suất 54%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 443 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (td, *J* = 1,0, 5,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (dddd, *J* = 1,8, 5,2, 7,2, 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 46,8 Hz, 2H), 3,04 (ddd, *J* = 3,6, 12,2, 15,8 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,45 (dt, *J* = 6,3, 12,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Hợp chất 493c: Cho hợp chất **492** (500 mg, 1,51 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm muối 2-metyl-8-flo-quinolin-4-carboximidamit HCl (550 mg, 2,29 mmol) và kali cacbonat (550 mg, 3,98 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày, và sau đó cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm mangan (IV) oxit (88%, 1,5 g, 15,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **493c** (560 mg, hiệu suất 72%) ở dạng bọt. m/z = 514 (M+1).

Hợp chất 494c: Cho hợp chất **493c** (0,56 g, 1,09 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **494c** (515 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 470 (M+1).

Hợp chất 495c: Cho hợp chất **494c** (515 mg, 1,09 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,32 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 2 g, 11,11 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **495c** (545 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 498 (M+1).

Hợp chất 496c: Cho hợp chất **495c** (545 mg, 1,09 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,16 g, 2,30 mmol) và HCl 12N trong nước (3 giọt) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 55°C; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **496c** (0,53 g, hiệu suất 98%) ở dạng bọt. m/z = 495 (M+1).

Hợp chất 497c: Cho hợp chất **496c** (530 mg, 1,07 mmol) hấp thụ trong MeOH (20 mL). Thêm K_2CO_3 (0,75 g, 5,42 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **497c** (360 mg, hiệu suất 68%) ở dạng bọt. m/z = 495 (M+1).

T172: Cho hợp chất **497c** (350 mg, 0,71 mmol) hấp thụ trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (112 mg, 0,39 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (1 ml, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T172** (170 mg, hiệu suất 49%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 493 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,49 (td, *J* = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (dt, *J* = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (dddd, *J* = 1,8, 5,2, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,09 (ddd, *J* = 3,5, 12,2, 15,7 Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,53 (dt, *J* = 6,5, 12,8 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Hợp chất 493d: Cho hợp chất **492** (500 mg, 1,51 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm muối 5-quinolin carboximidamit HCl (400 mg, 1,93 mmol) và kali cacbonat

(550 mg, 3,98 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày, và sau đó cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm mangan (IV) oxit (88%, 1,5 g, 15 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **493d** (500 mg, hiệu suất 69%) ở dạng bọt. m/z = 482 (M+1).

Hợp chất 494d: Cho hợp chất **493d** (500 mg, 1,04 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL), và Thêm HCl 3N trong nước (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **494d** (455 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 438 (M+1).

Hợp chất 495d: Cho hợp chất **494d** (455 mg, 1,04 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,33 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,9 g, 10,55 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **495d** (480 mg, hiệu suất 99%) ở dạng bọt. m/z = 466 (M+1).

Hợp chất 496d: Cho hợp chất **495d** (480 mg, 1,03 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (145 mg, 2,09 mmol) và HCl 12N trong nước (3 giọt) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 55°C; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **496d** (0,47 g, hiệu suất 98%) ở dạng bọt. m/z = 463 (M+1).

Hợp chất 497d: Cho hợp chất **496d** (470 mg, 1,02 mmol) hấp thụ trong MeOH (20 mL). Thêm K_2CO_3 (700 mg, 5,07 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **497d** (300 mg, hiệu suất 64%) ở dạng bọt. m/z = 463 (M+1).

T173: Cho hợp chất **497d** (300 mg, 0,65 mmol) hấp thụ trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (105 mg, 0,37 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (1 ml, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T173** (225 mg, hiệu suất 75%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 461 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,98 (dd, *J* = 1,7, 4,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 1,1, 8,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,3, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 4,2, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,08 (ddd, *J* = 3,4, 12,2, 15,6 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,52 (dt, *J* = 6,5, 12,9 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Hợp chất 493e: Cho hợp chất **492** (500 mg, 1,51 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm muối 2-(xyclopropyl)isonicotinimidamit HCl (380 mg, 1,92 mmol) và kali cacbonat (550 mg, 3,98 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày, và sau đó cô. Trộn phần cặn với nước (50 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (20 mL). Thêm mangan (IV) oxit (88%, 1,5 g, 15,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **493e** (370 mg, hiệu suất 52%) ở dạng bọt. m/z = 472 (M+1).

Hợp chất 494e: Cho hợp chất **493e** (370 mg, 0,78 mmol) hấp thụ trong THF (5 mL), và thêm HCl 3N trong nước (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **494e** (340 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 428 (M+1).

Hợp chất 495e: Cho hợp chất **494e** (340 mg, 0,78 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,33 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,5 g, 8,33 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng; trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ

bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **495e** (355 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. m/z = 456 (M+1).

Hợp chất 496e: Cho hợp chất **495e** (355 mg, 0,78 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (120 mg, 1,73 mmol) và HCl 12N trong nước (3 giọt) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 55°C; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và cô. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và sau đó rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **496e** (350 mg, hiệu suất 99%) ở dạng bọt. m/z = 453 (M+1).

Hợp chất 497e: Cho hợp chất **496e** (350 mg, 0,77 mmol) hấp thụ trong MeOH (15 mL). Thêm K_2CO_3 (600 mg, 4,34 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trung hòa bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa; và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối; làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **497e** (320 mg, hiệu suất 91%) ở dạng bọt. m/z = 453 (M+1).

T174: Cho hợp chất **497e** (320 mg, 0,71 mmol) hấp thụ trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (115 mg, 0,40 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Sau khi khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, thêm pyridin (1 mL, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T174** (140 mg, hiệu suất 44%) là bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 451 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (m, 2H), 8,25 (m, 1H), 8,13 (dd, *J* = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 1,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,03 (ddd, *J* = 3,6, 12,2, 15,8 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,45 (dt, *J* = 6,3, 12,7 Hz, 1H), 2,21 (tt, *J* = 4,9, 8,1 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (m, 4H).

Hợp chất 498: Hydro hóa hỗn hợp chứa hợp chất **3** (1,00 g, 5,20 mmol), và Pd 5%/C (100 mg) trong EtOH 95% trong nước (bình cầu khí hydro) ở nhiệt độ trong phòng trong 3-4 giờ. Vật liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và rửa giải đệm Celite® bằng EtOAc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **498** (521 mg, hiệu suất 52%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 195,1 (M+1)

Hợp chất 499: Thêm monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (505 mg, 2,66 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất **498** (3,00 g, 15,44 mmol) và etylen glycol (2,22 g, 35,77 mmol) 2-etyl-2-metyl-1,3-dioxolan (15 mL) ở 15°C. Khuấy phản ứng này ở 15°C trong 2 giờ, và sau đó cô. Pha loãng phần cặn với EtOAc (300 mL), và rửa bằng $NaHCO_3$ 10% trong nước (100 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 5% trong ete dầu mỏ) thu được hợp chất **499** (3,20 g, 13,43 mmol, hiệu suất 87%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 239,1 (M+1)

Hợp chất 500: Cho hợp chất **499** (2 g, 8,39 mmol) hấp thụ trong EtOH (35 mL). Thêm 2-flobenzaldehyt (1,2 g, 9,67 mmol) và KF/Al_2O_3 (40% khối lượng, 2 g, 13,77 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng CH_2Cl_2; và lọc. Cô dịch lọc, và trộn phần cặn với các hexan. Gom chất rắn đã kết tủa bằng cách lọc, và làm khô trong chân không thu được hợp chất **500** (2,75 g, hiệu suất 95%) là chất rắn màu trắng nhợt. *m/z* = 345 (M+1).

Hợp chất 501: Cho hợp chất **500** (0,6 g, 1,74 mmol) hấp thụ trong EtOH (20 mL). Thêm 4-quinolincarboximidamit hydroclorua (455 mg, 2,2 mmol) và kali cacbonat (0,6 g, 4,34 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 ngày. Trộn hỗn hợp phản ứng với nước (20 mL); trung hòa bằng KH_2PO_4 trong nước; và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô. Cho sản phẩm thô này hấp thụ trong CH_2Cl_2 (25 mL). Thêm MnO_2 (88%, 1,5 g, 15,18 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó lọc. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **501** (0,45 g, hiệu suất 52%) ở dạng bọt. *m/z* = 496 (M+1).

Hợp chất 502: Cho hợp chất **501** (0,45 g, 0,91 mmol) hấp thụ trong THF (55 mL). Thêm HCl 3N trong nước (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Trung hòa phần cặn này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **502** (0,41 g, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 452 (M+1).

Hợp chất 503: Cho hợp chất **502** (0,41 g, 0,91 mmol) hấp thụ trong etyl format (10 mL, 124,32 mmol). Thêm dung dịch natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 1,8 g, 10,00 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trung hòa hỗn hợp phản ứng này bằng KH_2PO_4 trong nước, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu

cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **503** (435 mg, hiệu suất định lượng) ở dạng bọt. *m/z* = 480 (M+1).

Hợp chất 504: Cho hợp chất **503** (435 mg, 0,91 mmol) hấp thụ trong EtOH (15 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (0,15 g, 2,16 mmol) và HCl 12N trong nước (2 giọt) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 55°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng. Cho phần cặn này hấp thụ trong EtOAc, và rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô thu được hợp chất **504** (0,3 g, hiệu suất 69%) ở dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

Hợp chất 505 và 506: Cho hợp chất **504** (0,71 g, 1,49 mmol) hấp thụ trong MeOH (15 mL). Thêm K_2CO_3 (1,03 g, 7,45 mmol) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa phản ứng bằng cách bổ sung KH_2PO_4 trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **505** (0,43 g, hiệu suất 61%) và hợp chất **506** (0,1 g, hiệu suất 14%) là các chất rắn dạng bọt. *m/z* = 477 (M+1).

T175: Cho hợp chất **505** (0,43 g, 0,90 mmol) hấp thụ trong DMF khan (4 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (145 mg, 0,51 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó thêm pyridin (1 mL, 12,36 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T175** (195 mg, hiệu suất 45%) ở dạng bọt màu vàng. *m/z* = 475 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,67 (dd, *J* = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 1,4, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (ddd, *J* = 1,4, 6,8, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 6,1, 12,3, 18,4 Hz, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,58 (qd, *J* = 6,6, 13,2 Hz, 1H), 2,29 (td, *J* = 3,4, 12,9 Hz, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

T176: Cho hợp chất 5**06** (0,1 g, 0,21 mmol) hấp thụ trong DMF khan (2 mL), và làm lạnh xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (35 mg, 0,12 mmol) trong DMF (1 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó thêm pyridin (1 mL, 12,36 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 4 giờ; làm lạnh xuống nhiệt độ

trong phòng; và phân pha vào giữa $NaHCO_3$ trong nước và EtOAc. Làm khô phần chiết hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 35% trong các hexan) thu được hợp chất **T176** (17 mg, hiệu suất 17%) ở dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 475 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,75 (ddd, *J* = 0,6, 1,5, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (ddd, *J* = 1,3, 6,8, 8,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,69 (ddd, *J* = 2,4, 4,3, 17,5 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,26 (m, 1H).

Hợp chất 507: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **380** (1,78 g, 3,74 mmol) và mangan (IV) oxit (88%, 3,7 g, 37,45 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **507** (1,13 g, hiệu suất 63%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 474 (M+1).

Hợp chất 5**08:** Khuấy dung dịch chứa hợp chất **507** (1,13 g, 2,39 mmol) và metyl (triphenylphosphoranyliden)axetat (1,20 g, 3,48 mmol) trong benzen (25 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô hỗn hợp này, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **508** (1,26 g, hiệu suất 99%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 530 (M+1).

Hợp chất 509: Hydro hóa (áp suất bình cầu) hỗn hợp chứa hợp chất **508** (1,26 g, 2,38 mmol) và paladi 10% trên cacbon (0,13 g) trong EtOAc (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này, và cô dịch lọc thu được hợp chất **509** (1,17 g, hiệu suất 93%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 532 (M+1).

Hợp chất 510: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **509** (1,17 g, 2,20 mmol) và HCl 3N trong nước (7,3 mL, 21,9 mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô hỗn hợp này. Làm lạnh phần cặn, và điều chỉnh đến độ pH ~ 6 bằng cách bổ sung lần lượt $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **510** (1,09 g) là chất rắn dạng bọt màu vàng. Hợp chất **510** là hỗn hợp chứa axit carboxylic (R = H) và metyl este (R = Me) có tỷ lệ 93/7. *m/z* = 474 (R = H, M+1) và 488 (R = Me, M+1).

Hợp chất 511: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **510** (1,09 g, ≤ 2,20 mmol) trong etyl format (20 mL, 248,65 mmol) bằng và natri etoxit (21% khối lượng trong EtOH, 4,1

mL, 10,98 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm, và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **511** (1,06 g, hiệu suất 96% từ hợp chất **509**) là chất rắn màu vàng nâu. *m/z* = 502 (M+1).

Hợp chất 512: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **511** (1,06 g, 2,11 mmol), axit axetic (1,26 mL, 22,01 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,23 g, 3,31 mmol) trong EtOH (25 mL) ở 60°C trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **512** (1,08 g, hiệu suất 97%) là chất rắn dạng bọt màu nâu. *m/z* = 527 (M+1).

Hợp chất 513: Thêm từng giọt trimetyl nhôm (1,0 M trong heptan, 1,0 mL, 1,0 mmol) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong N_2 chứa amoni clorua (53 mg, 0,99 mmol) trong toluen (2 mL). Sau khi bổ sung, bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất **512** (0,17 g, 0,32 mmol) trong toluen (2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 72 giờ; làm lạnh; và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt MeOH (20 mL). Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa muối Rochelle trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **513** (86 mg, hiệu suất 54%) ở dạng dầu màu vàng. *m/z* = 498 (M+1).

Hợp chất 514: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **513** (0,31 g, 0,62 mmol) và kali cacbonat (0,43 g, 3,11 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **514** (0,22 g, hiệu suất 71%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 498 (M+1).

T177: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (54 mg, 0,19 mmol) trong DMF đã khử khí (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong N_2

chứa hợp chất **514** (0,19 g, 0,38 mmol) trong DMF đã khử khí (4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút. Thêm pyridin (0,31 mL, 3,83 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 10% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **T177** (83 mg, hiệu suất 44%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. m/z = 496 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,69 (dd, *J* = 0,8, 5,2 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dddd, *J* = 1,9, 5,3, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,34 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 1,0, 8,3, 9,7 Hz, 1H), 6,39 (br s, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,63 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* = 2,7, 12,7 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Hợp chất 515: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **381** (1,28 g, giả sử là 2,31 mmol) trong CH_3CN (10 mL) bằng 1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan (18-crown-6) (0,90 g, 3,41 mmol) sau đó là kali xyanua (0,19 g, 2,92 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50°C trong N_2 qua đêm; làm lạnh; và sau đó phân pha vào giữa NaOH 1N trong nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **515** (0,92 g, hiệu suất 82%) là chất rắn màu vàng-cam. *m/z* = 485 (M+1).

Hợp chất 516: Xử lý huyền phù chứa hợp chất **515** (0,92 g, 1,90 mmol) trong amoniac (7 **N** trong MeOH, 50 mL) bằng niken W2 Raney [1,5 g, rửa bằng MeOH (50 mL)]. Hydro hóa hỗn hợp này (áp suất bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và lọc. Cô dịch lọc thu được hợp chất **516** (0,82 g, hiệu suất 88%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 489 (M+1).

Hợp chất 517: Khuấy huyền phù chứa hợp chất **516** (0,82 g, 1,68 mmol) và natri axetat (1,38 g, 16,82 mmol) trong axetic anhydrit (10 mL, 105,78 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm, và sau đó cô. Phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 2,5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **517** (0,89 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 531 (M+1).

Hợp chất 518: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **517** (0,89 g, 1,68 mmol) và HCl 3N trong nước (6 mL, 18 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô hỗn hợp này; làm lạnh; bazơ hóa cẩn thận bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL); và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô thu được hợp chất **518** (0,68 g, hiệu suất 83%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 487 (M +1).

Hợp chất 519: Trong lọ có thể bịt kín, xối dung dịch chứa hợp chất **518** (0,68 g, 1,40 mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (10 mL, 75,28 mmol) bằng N_2. Bịt kín lọ này. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 100°C trong 4 ngày; làm lạnh; và cô thu được hợp chất **519** (0,96 g) là chất rắn dạng bọt màu nâu. *m/z* = 542 (M +1).

Hợp chất 520: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **519** (0,96 g, ≤ 1,40 mmol), axit axetic (0,80 mL, 13,97 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (0,14 g, 2,01 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **520** (0,42 g, hiệu suất 59% từ hợp chất **518**) là chất rắn dạng bọt màu vàng sẫm. *m/z* = 512 (M+1).

Hợp chất 521: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **520** (0,42 g, 0,82 mmol) và kali cacbonat (0,57 g, 4,12 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được hợp chất **521** (0,26 g, hiệu suất 62%) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 512 (M+1).

T178: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (89 mg, 0,31 mmol) trong DMF đã khử khí (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong N_2 chứa hợp chất **521** (0,26 g, 0,51mmol) trong DMF đã khử khí (4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút. Thêm pyridin (0,42 mL, 5,19 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước

bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH 5% trong $CHCl_3$) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được tinh chế lại bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng MeOH/EtOAc/CH_2Cl_2 có tỷ lệ 1/4/4) thu được hợp chất **T178** (53 mg, hiệu suất 20%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 510 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,71 (dd, *J* = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (dt, *J* = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dt, *J* = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 1,1, 8,3, 9,7 Hz, 1H), 6,52 (br s, 1H), 3,73 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (dd, *J* = 5,5, 7,1 Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,63 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,26 (dt, *J* = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Hợp chất 522: Trong lọ có thể bịt kín, khuấy hỗn hợp chứa 3-bromisonicotinimidamit hydroclorua (1,00 g, 4,23 mmol), hợp chất **88** (1,75 g, 5,08 mmol) và kali cacbonat (1,75 g, 12,66 mmol) trong EtOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong 2 giờ. Bịt kín lọ này. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80°C qua đêm; làm lạnh; và lọc. Cô dịch lọc, và phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô thu được dihydropyrimidin (2,48 g) là chất rắn dạng bọt màu vàng. Khuấy hỗn hợp chứa dihydropyrimidin (2,48 g) và mangan (IV) oxit (88%, 2,1 g, 21,26 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **522** (1,35 g, hiệu suất 51%) là chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* = 524/526 (M+1).

Hợp chất 523: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **522** (0,40 g, 0,76 mmol), axit phenylboronic (0,18 g, 1,48 mmol), kali phosphat (0,48 g, 2,26 mmol), 1,4-dioxan (6,4 mL) và DMF (1,6 mL). Xử lý hỗn hợp này bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (88 mg, 0,076 mmol), và khử khí lần nữa. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng; pha loãng bằng EtOAc (50 mL); và rửa bằng NaOH 1N trong nước (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL) và NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa

giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **523** (0,48 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 522 (M+1).

Hợp chất 524: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **523** (0,48 g, ≤ 0,76 mmol) và HCl 3N trong nước (2,5 mL, 7,5 mmol) trong MeOH (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này. Làm lạnh phần cặn, và bazơ hóa bằng NH_4OH 10% trong nước đến độ pH 9 ~ 10. Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **524** (0,42 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 478 (M+1).

Hợp chất 525: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **524** (0,42 g, ≤ 0,76 mmol) trong etyl format (20 mL, 248,65 mmol) bằng và natri metoxit (30% khối lượng trong MeOH, 0,75 mL, 4,04 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (50 mL) và KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô thu được hợp chất **525** (0,42 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng. *m/z* = 506 (M+1).

Hợp chất 526: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **525** (0,42 g, ≤ 0,76 mmol), axit axetic (0,45 mL, 7,86 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (80 mg, 1,15 mmol) trong EtOH (20 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **526** (0,39 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 503 (M+1).

Hợp chất 527: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **526** (0,39 g, ≤ 0,76 mmol) và kali cacbonat (0,52 g, 3,76 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha cẩn thận phần cặn vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô thu được hợp chất **527** (0,38 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 503 (M+1).

T179: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (0,11 g, 0,39 mmol) trong DMF đã khử khí (2 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong N_2 chứa hợp chất **527** (0,38 g, 0,76 mmol) trong DMF đã khử khí (5 mL). Khuấy hỗn hợp

này ở 0°C trong 30 phút. Thêm pyridin (0,61 mL, 7,54 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T179** (0,20 g, hiệu suất 53%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 501 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 0,7, 5,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,81 (ddd, *J* = 7,0 Hz, 11,2, 18,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 6,3, 18,2 Hz, 1H), 2,45 (td, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,67 (dq, *J* = 6,7, 12,9 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H).

Hợp chất 528: Trong lọ có thể bịt kín, khử khí hỗn hợp chứa hợp chất **522** (0,40 g, 0,76 mmol), kali xyclopropyltrifloborat (0,34 g, 2,30 mmol), kali phosphat (0,48 g, 2,26 mmol), RuPhos (35 mg, 0,075 mmol), toluen (6,4 mL) và nước (1,6 mL). Thêm paladi (II) axetat (8 mg, 0,036 mmol) vào. Khử khí lại hỗn hợp này. Bịt kín lọ này và gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), và rửa bằng dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (50 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl trong nước bão hòa (50 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **528** (0,18 g, hiệu suất 49%) là chất rắn màu vàng. *m/z* = 486 (M+1).

Hợp chất 529: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **528** (0,18 g, 0,37 mmol) và HCl 3N trong nước (1,25 mL, 3,75 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này. Làm lạnh phần cặn, và bazơ hóa bằng dung dịch NH_4OH 10% trong nước đến độ pH 9 ~10. Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$ (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô thu được hợp chất **529** (0,20 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn dạng bọt màu cam nhạt. *m/z* = 442 (M+1).

Hợp chất 530: Xử lý dung dịch chứa hợp chất **529** (0,20 g, ≤ 0,37 mmol) trong etyl format (10 mL, 124,33 mmol) bằng và natri metoxit (dung dịch 30% khối lượng trong MeOH, 0,35 mL, 1,89 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm, và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (25 mL) và dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl trong

nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **530** (0,17 g, hiệu suất 98%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 470 (M+1).

Hợp chất 531: Khuấy dung dịch chứa hợp chất **530** (0,17 g, 0,36 mmol), axit axetic (0,21 mL, 3,67 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (39 mg, 0,56 mmol) trong EtOH (10 mL) ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, và phân pha phần cặn này vào giữa dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **531** (0,16 g, hiệu suất 95%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 467 (M+1).

Hợp chất 532: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **531** (0,16 g, 0,34 mmol) và kali cacbonat (0,24 g, 1,74 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 qua đêm. Cô mẫu này, và phân pha phần cặn này vào giữa dung dịch KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc và cô thu được hợp chất **532** (0,15 g, hiệu suất 94%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nâu. *m/z* = 467 (M+1).

T180: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (46 mg, 0,16 mmol) trong DMF đã khử khí (1 mL) vào dung dịch đang khuấy ở 0°C trong N_2 chứa hợp chất **532** (0,15 g, 0,32 mmol) trong DMF đã khử khí (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút. Thêm pyridin (0,26 mL, 3,21 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ, và sau đó cô. Phân pha phần cặn này vào giữa KH_2PO_4 trong nước bão hòa (25 mL) và EtOAc (25 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (25 mL); làm khô bằng $MgSO_4$; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 50% trong các hexan) thu được hợp chất **T180** (46 mg, hiệu suất 31%) là chất rắn màu trắng nhợt. m/z = 465 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (dddd, *J* = 1,9, 5,3, 7,3, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 1,0, 8,4, 9,7 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,62 (qd, *J* = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,50 (tt, *J* = 5,5, 8,6 Hz, 1H), 2,28 (dt, *J* = 2,7, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Hợp chất 533: Thêm dung dịch chứa hợp chất **337** (120 mg, 0,215 mmol) trong THF (1,5 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa kali *tert*-butoxit (72,3 mg, 0,644 mmol) trong THF (0,7 mL) ở 0°C trong agon. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10

phút, thêm etyl iodua (0,052 mL, 0,647 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl trong nước bão hòa. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **533** (80 mg, hiệu suất 63%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. *m/z* = 587,3 (M +1).

Hợp chất 534: Thêm HCl 1N trong nước dung dịch (0,273 mL, 0,273 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (14,2 mg, 0,204 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **533** (80 mg, 0,136 mmol) trong EtOH (1,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL), và chiết bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 40% trong các hexan) thu được hợp chất **534** (25 mg, hiệu suất 37%) ở dạng bọt màu vàng nhợt. *m/z* = 495,2 (M +1).

Hợp chất 535: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **534** (25 mg, 0,051 mmol) và kali cacbonat (10,5 mg, 0,076 mmol) trong MeOH (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong 16 giờ, và sau đó lọc. Cô dịch lọc, và pha loãng phần cặn với EtOAc (10 mL). Rửa hỗn hợp này bằng HCl 1N trong nước dung dịch (10 mL). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất thô **535** (23 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. *m/z* = 495,2 (M+1).

T181: Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (6,7 mg, 0,023 mmol) trong DMF (0,7 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **535** (23 mg, 0,047 mmol) ở 0°C trong N_2 trong DMF đã khử khí (0,7 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (0,011 mL, 0,136 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C qua đêm; làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng; và phân pha vào giữa nước (10 mL) và EtOAc (10 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng NaCl trong nước bão hòa (10 mL); làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn nhiều lần bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 40% trong các hexan) thu được hợp chất **T181** (15 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn dạng bọt màu trắng nhợt. *m/z* = 493,2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,22 (ddd, *J* = 1,0, 8,3, 9,7 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,55 (dd, *J* = 4,4, 10,2 Hz, 1H), 2,21 (tt, *J* = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Hợp chất 536: Thêm monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (15 g, 78,86 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3** (50 g, 260,08 mmol) trong etylen glycol (200 mL, 3,59 mol). Khuấy hỗn hợp này ở 15°C trong 40 giờ. Phân pha hỗn hợp này vào giữa EtOAc (800 mL) và $NaHCO_3$ 10% trong nước (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc; và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /EtOAc tỷ lệ 6/1) thu được hợp chất **536** (41 g, hiệu suất 67%) là dầu không màu. *m/z* = 237,2 (M+1).

Hợp chất 537: Ngưng tụ amoniac lỏng (100 g, 5,87 mol) trong bình phản ứng ở -78°C. Thêm dây lithi (2,50 g, 360,23 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này đến khi thu được dung dịch màu xanh dương sẫm. Sau đó thêm dung dịch chứa hợp chất **536** (20,5 g, 86,75 mmol) và nước (1,50 g, 83,26 mmol) trong THF (100 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở -30°C trong 1 giờ, và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua trong nước. Làm ấm hỗn hợp này đến 20°C để làm bay hơi amoniac, và sau đó chiết bằng EtOAc (500 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước (100 mL); làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /EtOAc tỷ lệ 10/1) thu được hợp chất **537** (14 g, hiệu suất 68%) là dầu không màu. *m/z* = 239 (M+1).

Hợp chất 538: Thêm lithi nhôm hydrua (1,24 g, 32,67 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **537** (26 g, 109,10 mmol) trong Et_2O (300 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ, và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận NH_4Cl 10% trong nước (20 mL) vào. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (500 mL), và rửa bằng nước (200 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc; và cô thu được hợp chất **538** (hỗn hợp có tỷ lệ 6/1 chứa các đồng phân epime, 23 g, hiệu suất 88%) là dầu không màu. *m/z* = 223,2 (M-OH).

Hợp chất 539: Thêm benzoyl clorua (25,41 g, 180,77 mmol) và pyridin (25 mL, 309,10 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **538** (23 g, 95,70 mmol) trong CH_2Cl_2 (300 mL) ở 15°C, và khuấy trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (800 mL), và rửa bằng nước (200 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /EtOAc có tỷ lệ 15/1) thu được hợp chất đã tinh chế một phần **539** (38 g) là dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* = 345 (M+1).

Hợp chất 540: Thêm HCl 3N trong nước (100 mL, 300 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **539** (38 g, ≤ 95,70 mmol) trong EtOH (200 mL). Sau khi khuấy ở 20°C trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (500 mL), và rửa bằng nước (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /EtOAc có tỷ lệ 15/1) thu được hỗn hợp chứa hợp chất **540 và 541** (30 g). Hòa tan sản phẩm này trong Ete dầu mỏ (100 mL) ở 40°C, làm lạnh xuống 20°C, và giữ trong 1 giờ. Gom chất rắn đã kết tủa bằng cách lọc, và làm khô *trong chân không* thu được hợp chất **540** (19,2 g, hiệu suất 67% từ hợp chất **538**) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 179 (M-OBz).

Hợp chất 542: Thêm bo triflorua dietyl eterat (49,45 g, 348,41 mmol) và etyl diazoaxetat (38,15 g, 334,35 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **540** (17,2 g, 57,26 mmol) trong Et_2O (600 mL) ở 0°C trong N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25°C trong 16 giờ; làm lạnh xuống 0°C; và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ 10% trong nước (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /EtOAc có tỷ lệ 30/1) thu được hợp chất **542** đã tinh chế một phần (22 g), mà được nghiền nhỏ cùng với hỗn hợp chứa ete dầu mỏ (100 mL) và EtOAc (3 mL) ở 15°C trong 1 giờ. Gom chất rắn bằng cách lọc; rửa bằng ete dầu mỏ (10 mL); và làm khô *trong chân không* thu được hợp chất **542** (13,4 g, hiệu suất 61%) là chất rắn màu trắng. Cô nước cái trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn (6,5 g) trong ete dầu mỏ (20 mL) và khuấy ở -30°C trong 1 giờ. Gom chất rắn đã kết tủa bằng cách lọc và làm khô *trong chân không* thu được mẫu thứ 2 của hợp chất **542** (1,7 g, hiệu suất 8%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 387 (M+1).

Hợp chất 543: Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất **542** (10 g, 25,87 mmol), lithi iodua (15 g, 112,07 mmol) và nước (5 g, 277,54 mmol) trong 2,4,6-collidin (50 mL) ở 150°C trong 2 giờ trong N_2. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (500 mL), và rửa bằng nước (300 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng 20/1 ete dầu mỏ /EtOAc) thu được hợp chất **543** (8,1 g, hiệu suất 97%) là chất rắn màu vàng. *m/z* = 193 (M-OBz).

Hợp chất 544: Thêm NaOH 2M trong nước (30 mL, 60 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **543** (8,1 g, 25,76 mmol) trong EtOH (200 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 15°C trong 16 giờ, và sau đó cô. Chiết phần cặn bằng EtOAc (500 mL). Rửa dịch chiết

hữu cơ bằng HCl 1N trong nước (100 mL) và $NaHCO_3$ 10% trong nước (100 mL); làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ /EtOAc có tỷ lệ 6/1) thu được hợp chất **544** (4,8 g, hiệu suất 89%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 193 (M-OH).

Hợp chất 545: Thêm *N*,*N*-diisopropyletylamin (4,22 mL, 24,23 mmol) và metoxymetyl clorua (1,23 mL, 16,19 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **544** (1,7 g, 8,08 mmol) trong CH_2Cl_2 (16 mL) trong N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1N trong nước (20 mL). Phân tách pha hữu cơ, và rửa bằng HCl 1N trong nước (2 × 20 mL). Chiết các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng EtOAc (2 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô thu được hợp chất **545** (2,0 g, hiệu suất 97%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 193 (M-OMOM).

Hợp chất 546: Thêm benzaldehyt (512 mg, 5,04 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **545** (712 mg, 2,80 mmol) trong *t*-BuOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và sau đó xử lý bằng kali *tert*-butoxit (393 mg, 3,50 mmol). Rửa cổ bình bằng *t*-BuOH (2 mL). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng MTBE (40 mL), và rửa bằng nước (3 × 20 mL). Chiết các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng MTBE (20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 30% trong các hexan) thu được hợp chất **546** (290 mg, hiệu suất 30%) là chất bán rắn màu vàng. *m/z* = 343,2 (M+1).

Hợp chất 547a: Cân kali *tert*-butoxit (138 mg, 1,23 mmol) và 2-metylisonicotinimidamit hydroclorua (105 mg, 0,61 mmol) trong lọ vi sóng. Thêm hợp chất **546** (chứa hợp chất **545** 32 mol%, 140 mg, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (2,8 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage ở 200°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp này vào giữa EtOAc (40 mL) và nước (40 mL). Phân tách phần chiết hữu cơ, và rửa bằng nước (20 mL). Chiết các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng EtOAc (2 × 30 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **547a** (65 mg, hiệu suất 47%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 458,3 (M+1).

Hợp chất 548a: Thêm nước (0,4 mL) và HCl 12N trong nước (0,15 mL, 1,80 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **547a** (132 mg, 0,29 mmol) trong THF (1,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm MTBE (40 mL) và NaOH 1N trong nước (2 mL) vào. Rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (20 mL). Chiết nước rửa chứa nước bằng EtOAc (3 × 15 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **548a** (103 mg, hiệu suất 86%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 414,2 (M+1).

Hợp chất 549a: Thêm periodinan Dess-Martin (210 mg, 0,50 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **548a** (100 mg, 0,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy phản ứng này trong 7 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm Na_2SO_3 10% trong nước (10 mL) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (15 mL); làm khô bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng axeton 0% đến 60% trong các hexan) thu được hợp chất **549a** (96 mg, hiệu suất 96%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 412,2 (M+1).

Hợp chất 550a: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,52 mL, 2,27 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **549a** (94 mg, 0,23 mmol) trong etyl format (0,55 mL, 6,84 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 12N trong nước (0,21 mL, 2,52 mmol), EtOH (1,8 mL), và hydroxylamin hydroclorua (24 mg, 0,35 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 5 giờ, và cô. Thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **550a** (80 mg, hiệu suất 80%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 437,2 (M+1).

Hợp chất 551a: Hòa tan hợp chất **550a** (75 mg, 0,17 mmol) trong MeOH (1,7 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,080 mL, 0,35 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm MTBE (10 mL) và NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước; làm khô bằng

Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **551a** (69 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 437,2 (M+1).

T182: Hòa tan hợp chất **551a** (68 mg, 0,16 mmol) trong DMF khan (0,38 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (23 mg, 0,080 mmol) trong DMF (0,4 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (0,038 mL, 0,47 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2,5 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc (20 mL) vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước (3 × 15 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Loại bỏ pyridin dư bằng cách làm bay hơi đẳng phí cùng với toluen trên máy cô quay chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **T182** (58 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 435,2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 5,2, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,50 (dq, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 2,36 (td, *J* = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Hợp chất 547b: Cân kali *tert*-butoxit (157 mg, 1,40 mmol) và quinolin-5-carboximidamit hydroclorua (146 mg, 0,70 mmol) trong lọ vi sóng. Thêm hợp chất **546** (chứa hợp chất **545** 42 mol%, 160 mg, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (3,2 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bộ tổng hợp vi sóng Biotage ở 200°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân pha hỗn hợp này vào giữa EtOAc (15 mL) và nước (15 mL). Phân tách phần chiết hữu cơ, và rửa bằng nước (15 mL). Chiết các nước rửa chứa nước được gộp lại bằng EtOAc (2 × 10 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 50% trong các hexan) thu được hợp chất đã tinh chế một phần **547b** (độ tinh khiết 90%, 45 mg, hiệu suất 27%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 494,2 (M+1), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 548b: Thêm nước (0,2 mL) và HCl 12N trong nước (0,19 mL, 2,28 mmol) lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất **547b** (độ tinh khiết 90%, 106 mg, 0,19 mmol) trong THF (1,1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 7 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm MTBE (20 mL) và NaOH 1N trong nước (2,4 mL) vào.

Pha loãng hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (20 mL), và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **548b** (73 mg, hiệu suất 84%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 450,2 (M+1).

Hợp chất 549b: Thêm periodinan Dess-Martin (138 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **548b** (73 mg, 0,16 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy phản ứng này trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm lượng bổ sung periodinan Dess-Martin (69 mg, 0,16 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa, và dập tắt phản ứng bằng Na_2SO_3 10% trong nước (10 mL) và $NaHCO_3$ 10% trong nước (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4; lọc; và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **549b** (59 mg, hiệu suất 81%) ở dạng bọt màu trắng. *m/z* = 448,2 (M+1).

Hợp chất 550b: Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,29 mL, 1,27 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **549b** (57 mg, 0,13 mmol) trong etyl format (0,31 mL, 3,85 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và làm lạnh xuống 0°C. Thêm lần lượt HCl 12N trong nước (0,12 mL, 1,44 mmol), EtOH (1,2 mL), và hydroxylamin hydroclorua (14 mg, 0,20 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 55°C trong 5 giờ, và cô. Phân pha phần cặn này vào giữa EtOAc (20 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (20 mL). Phân tách pha nước, và chiết bằng EtOAc (2 × 10 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 70% trong các hexan) thu được hợp chất **550b** (49 mg, hiệu suất 81%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 473,2 (M+1).

Hợp chất 551b: Hòa tan hợp chất **550b** (48 mg, 0,10 mmol) trong MeOH (1,0 mL). Thêm natri metoxit (25% khối lượng trong metanol, 0,047 mL, 0,21 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 1 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Phân pha hỗn hợp này vào giữa CH_2Cl_2 (20 mL) và NaH_2PO_4 10% trong nước (10 mL). Phân tách pha nước, và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). Rửa phần chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước; làm khô bằng Na_2SO_4; lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **551b** (39 mg, hiệu suất 81%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 473,2 (M+1).

T183: Hòa tan hợp chất **551b** (38 mg, 0,080 mmol) trong DMF khan (0,2 mL), và làm lạnh dung dịch này xuống 0°C. Thêm 1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin (11,5 mg, 0,040 mmol) trong DMF (0,2 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở 0°C trong 1 giờ. Thêm pyridin (0,032 mL, 0,40 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 55°C trong 2 giờ, và làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc (20 mL) vào. Rửa hỗn hợp này bằng nước (3 × 20 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 80% trong các hexan) thu được hợp chất **T183** (28 mg, hiệu suất 74%) là chất rắn dạng bọt màu trắng. *m/z* = 471,2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,25 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,51 (dq, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 2,41 (td, *J* = 11,9, 3,4 Hz, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

T184: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **T50** (140 mg, 0,319 mmol), hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platini(II) (13,1 mg, 0,031 mmol), EtOH (3 mL) và nước (3 mL) mở thông ra không khí trong 4 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Celite®. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được hợp chất **T184** (86 mg, hiệu suất 59%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 457,1 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,25 – 8,20 (m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 5,72 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,24 (td, *J* = 12,7, 2,6 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

T185: Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp chứa hợp chất **131** (91 mg 0,207 mmol), hydrido(axit dimetylphosphinous-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platini(II) (8,5 mg, 0,020 mmol), EtOH (2 mL) và nước (2 mL) mở thông ra không khí trong 4 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm celite. Cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0% đến 100% trong các hexan) thu được sản phẩm được tinh chế một phần, mà được nghiền nhỏ cùng với EtOAc ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 phút, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Gom chất rắn bằng cách

lọc, và làm khô *trong chân không* thu được hợp chất **T185** (20 mg, hiệu suất 21%) là chất rắn màu trắng. *m/z* = 459,2 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,13 (ddd, *J* = 5,2, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 5,36 (bs, 3H), 3,04 (d, *J* =14,8 Hz, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,37 (dd, *J* = 14,4, 2,5 Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,68 (ddd, *J* = 11,7, 10,7, 2,2 Hz, 1H), 1,49 (qd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ví dụ 2: Các phương pháp xác định hoạt tính sinh học và các vật liệu

A. Thử nghiệm gen chỉ thị luxiferaza trong tế bào AREc32

Thử nghiệm gen chỉ thị luxiferaza trong tế bào AREc32 cho phép đánh giá định lượng hoạt tính nội sinh của yếu tố phiên mã Nrf2 trong các tế bào động vật có vú được nuôi cấy. Các tế bào AREc32 có nguồn gốc từ các tế bào ung thư biểu mô vú ở người MCF-7 mà được chuyển nhiễm ổn định bởi một cấu trúc gen chỉ thị chứa gen luxiferaza đom đóm nằm ở phía xuôi dòng của tám bản sao của trình tự yếu tố đáp ứng chống oxy hóa (ARE) GSTA2 của chuột cống (Wang *và đồng tác giả*, 2006; CXR Biosciences). NRF2 hoạt tính liên kết với các trình tự ARE và làm tăng mức biểu hiện của gen luxiferaza đom đóm. Để đánh giá tiềm năng hoạt hóa NRF2 của các hợp chất thử nghiệm, dàn các tế bào AREc32 trong các đĩa 96 giếng màu đen ở mật độ 20.000 các tế bào mỗi giếng trong ba lần trong DMEM + FBS 10% + Geneticin 0,8 mg/mL và được ủ ở 37°C với CO_2 5% trong môi trường khí ẩm. Ngày tiếp theo, điều trị các tế bào bằng DMSO (chất dẫn) hoặc hợp chất thử nghiệm (các khoảng nồng độ là 0,4 – 200 nM hoặc 2 – 1000 nM) trong 19 giờ. Hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm luxiferaza ONE-Glo (Promega). Tín hiệu huỳnh quang được đo trên máy đọc vi đĩa BMG Pherastar. Giá trị đo huỳnh quang trung bình từ các giếng được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm được chuẩn hóa từ giá trị đo được ở các giếng được điều trị bằng DMSO và được biểu diễn dưới dạng cường độ cảm ứng (lần). Các dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism phiên bản 6.00 dùng cho các hệ điều hành Window, GraphPad Software, La Jolla California USA. Đường cong hồi quy phi tuyến tính kết hợp với logarit (chất chủ vận) so với mức đáp ứng bằng cách sử dụng độ dốc thay đổi được sử dụng để điều chỉnh dữ liệu. Trong trường hợp áp dụng được, giá trị ngưỡng tối đa là 50 lần so với DMSO đã được thiết lập. Các giá trị $EC_{2\times}$ được nội suy từ đường cong. $EC_{2\times}$

tương ứng với nồng độ của hợp chất thử nghiệm cần thiết để làm tăng hoạt tính của gen chỉ thị GST ARE Luxiferaza gấp 2 lần.

B. Thử nghiệm RORγ và khả năng sống của tế bào

Hệ thử nghiệm RORγ được mua từ hãng Indigo Biosciences. Thử nghiệm thụ thể hạt nhân này sử dụng dòng tế bào của người đã được thiết kế để biểu hiện dạng lai của Thụ thể mồ côi Gama liên quan đến RAR (RORγ) của người ở các mức cao. Miền liên kết ADN (DBD) đầu tận cùng N của thụ thể RORγ nguyên sơ được thế bởi GAL4-DBD nấm men để tạo ra thụ thể hạt nhân lai GAL4-RORγ. Dòng tế bào gen chỉ thị được chuyển nhiễm bởi plasmit mã hóa gen luxiferaza bọ cánh cứng dưới sự kiểm soát của trình tự hoạt hóa ngược dòng (UAS) GAL4. GAL4 liên kết với UAS và làm tăng sự phiên mã của các gen đích xuôi dòng. Thể lai GAL4-RORγ là có hoạt tính tạo cấu trúc; do đó, việc ứng dụng nguyên tắc của hệ thử nghiệm gen chỉ thị này là để sàng lọc các hợp chất thử nghiệm nhằm định lượng hoạt tính của chất chủ vận đảo ngược chống lại RORγ của người. Để đánh giá hoạt tính chất chủ vận đảo ngược chống lại RORγ của các hợp chất thử nghiệm, các tế bào của gen chỉ thị được dàn trong các đĩa 96 giếng màu trắng trong ba lần và được điều trị bằng DMSO (chất dẫn) hoặc hợp chất thử nghiệm (các khoảng nồng độ là 0,4 – 200 nM hoặc 2 – 1000 nM) ở 37°C với CO_2 5% trong môi trường khí ẩm trong 23 giờ. Sau quá trình ủ này, bổ sung luxiferin vào các giếng này và xác định hoạt tính luxiferaza bằng cách đo tín hiệu huỳnh quang bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa BMG Pherastar. Khả năng sống được xác định bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm đa mồi trên tế bào sống (Live Cell Multiplex Assay) (Indigo Biosciences). Các giá trị từ các mẫu hợp chất thử nghiệm được chuẩn hóa đến các giá trị có được từ các mẫu được điều trị bằng DMSO. Các dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Phần mềm GraphPad Prism phiên bản 6.00 dùng cho các hệ điều hành Window (GraphPad Software, La Jolla California USA). Một phân tích hồi quy phi tuyến tính kết hợp với logarit (chất ức chế) so với đáp ứng được chuẩn hóa bằng cách sử dụng độ dốc thay đổi được áp dụng để điều chỉnh dữ liệu và xác định IC_{50} các giá trị về hoạt tính ức chế RORγ và khả năng sống của tế bào.

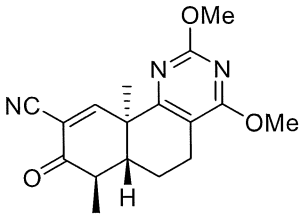
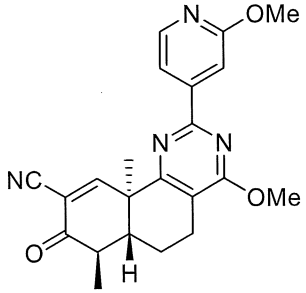
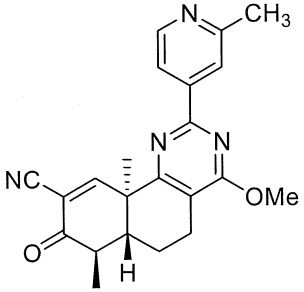
C. Khả năng phóng thích IL-17 khỏi các tế bào T sơ cấp đã biệt hóa của người và khả năng sống của tế bào

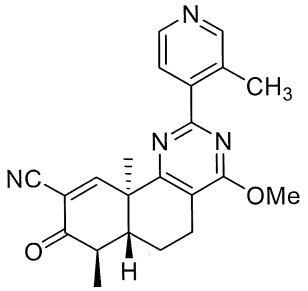
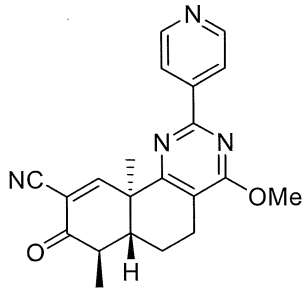
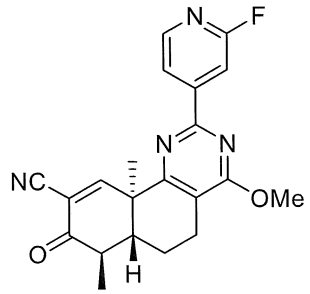
Các tế bào CD4+ T sơ cấp của người được bảo quản lạnh sâu (Lonza, donor #0000402103) được dàn trong Môi trường tăng trưởng tế bào lympho -3 (LGM-3, Lonza)

theo khuyến nghị của nhà sản xuất, và được cho phép phục hồi trong khoảng 3 giờ ở 37°C với CO_2 5% trong môi trường khí ẩm. Sau bước phục hồi này, các tế bào được thu gom bằng phương pháp ly tâm và được dàn lại trong các đĩa 96 giếng ở mật độ ~140.000 các tế bào trên mỗi giếng trong môi trường LGM-3 chứa DMSO (chất dẫn) hoặc hợp chất thử nghiệm (khoảng nồng độ 2 – 500 nM hoặc 4-1000 nM). Các đĩa được dàn tế bào ba lần cho mỗi điều kiện thử nghiệm. DMSO (nồng độ cuối ≤0,1%) được sử dụng làm chất dẫn. Ngay sau khi dàn trên đĩa, các tế bào CD4+ T được hoạt hóa bằng cách bổ sung các hạt phủ kháng thể CD3/CD28 có yếu tố hoạt hóa tế bào T của người Dynabeads (Life Technologies; tỷ lệ hạt kháng thể so với tế bào là 1:2,5) và được biệt hóa thành các tế bào Th17 bằng cách thêm hỗn hợp của các xytokin sau: Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF-β, 5 ng/mL), IL-6 (20 ng/mL), IL-23 (20 ng/mL), và IL-1β (10 ng/mL). Các tế bào đối chứng không được biệt hóa chỉ nhận xytokin IL-2 (50 ng/mL). Tất cả các xytokin tái tổ hợp của người được mua từ hãng R&D Systems. Sau khi ủ trong 46 giờ ở 37°C với CO_2 5% trong môi trường khí ẩm, các đĩa được ly tâm trong 3 phút với tốc độ 250× *g*, và một nửa phần chất nổi trên bề mặt được chuyển vào một đĩa mới để được sử dụng trong thử nghiệm IL-17A (xem ở dưới). Khả năng sống của tế bào được đánh giá trong đĩa ban đầu bằng cách sử dụng thử nghiệm trực tiếp CyQuant (Life Technologies). Các giá trị CyQuant từ các mẫu hợp chất thử nghiệm được chuẩn hóa đến các giá trị thu được từ các mẫu được điều trị bằng DMSO. Nồng độ của IL-17A trong chất nổi trên bề mặt được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm huỳnh quang phân giải theo thời gian kiểu đồng nhất (Cisbio Bioassays) theo quy trình thực hiện của nhà sản xuất. Thử nghiệm này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng với thể tích thấp, các đĩa 384 giếng đồng màu trắng (Greiner Bio-One). Các mẫu thử nghiệm và các mẫu chuẩn (IL-17A tái tổ hợp của người được pha loãng theo dãy (khoảng nồng độ 0 đến 5.000 pg/mL; Cisbio Bioassays) được ủ cùng với liên hợp kháng thể IL-17A kháng người trong 16 giờ và phổ huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa Pherastar FS (BMG Labtech) ở chế độ HTRF (kích thích tại 337 nm và phát xạ tại 665 nm và 620 nm). Nồng độ IL-17A được đánh giá làm hai lần các phân ước của chất nổi trên bề mặt từ mỗi giếng dẫn đến tổng cộng sáu lần đọc cho mỗi điều kiện thử nghiệm. Tỷ lệ tín hiệu 665nm/620 nm được tính và nồng độ của IL-17A trong mỗi mẫu được xác định bằng cách nội suy từ đường cong tiêu chuẩn. Các giá trị IL-17A từ các mẫu hợp chất thử nghiệm được chuẩn hóa đến các giá trị có được từ các mẫu được điều trị bằng DMSO. Các dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Phần mềm

GraphPad Prism phiên bản 6.00 dùng cho các hệ điều hành Window (GraphPad Software, La Jolla California USA). Một phân tích hồi quy phi tuyến tính kết hợp với logarit (chất ức chế) so với đáp ứng được chuẩn hóa bằng cách sử dụng độ dốc thay đổi được áp dụng để điều chỉnh dữ liệu và xác định các giá trị IC_{50} về hoạt tính ức chế mức IL-17A và khả năng sống của tế bào.

Bảng 1: Hoạt tính của hợp chất trong các thử nghiệm hoạt tính ức chế hIL17, hoạt tính ức chế RORγ, và khả năng hoạt hóa NRF2

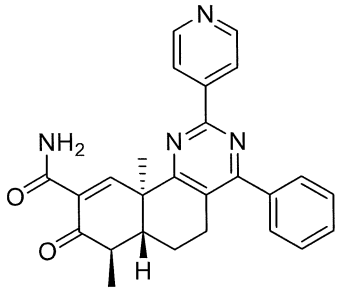
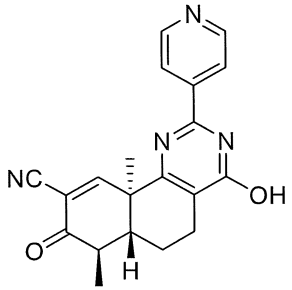
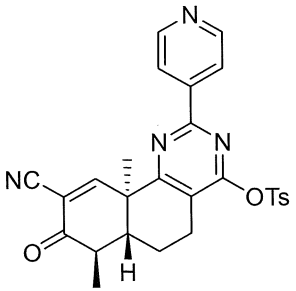
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T1		603	N/A	487
T2		120	N/A	247
T3		124	N/A	232

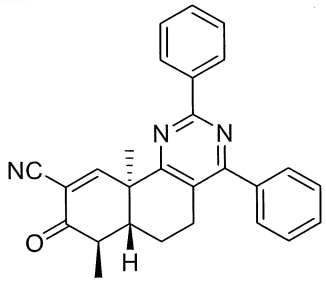
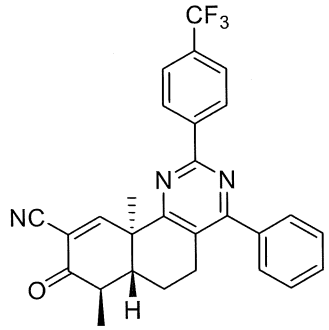
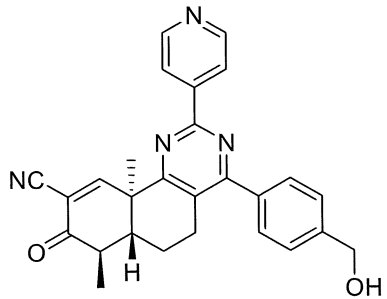
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T4		142	N/A	449
T5		178	N/A	365
T6		152	N/A	341

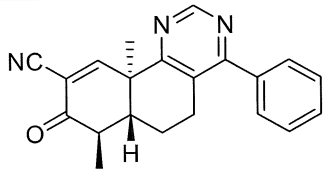
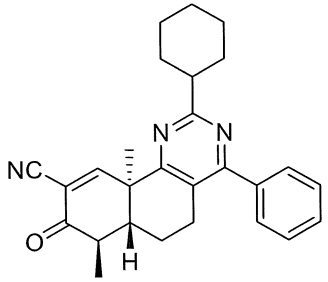
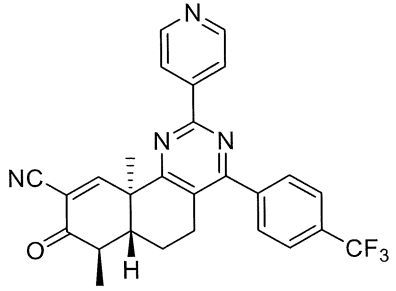
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T7		176	N/A	388
T8		299	185	534
T9		114	67	510

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T10		N/A	N/A	N/A
T11		>2000	N/A	2438
T12		N/A	N/A	N/A

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T13		748	476	>2000
T14		71	84	281
T15		117	N/A	738

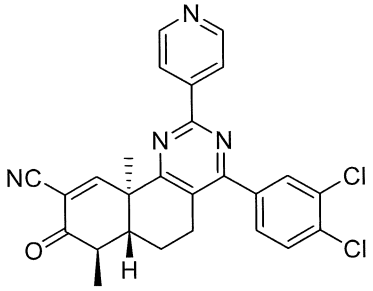
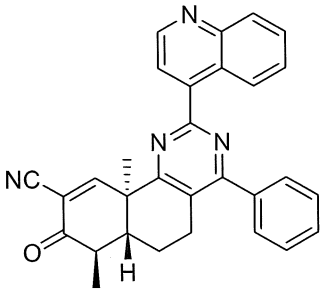
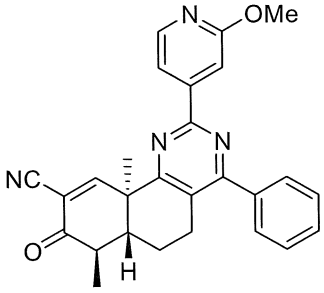
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T16		305	223	1000
T17		>2000	N/A	839
T18		100	N/A	381

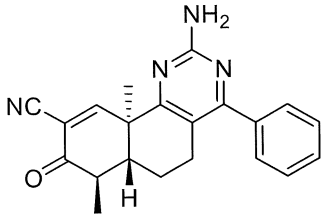
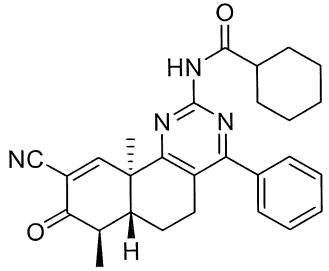
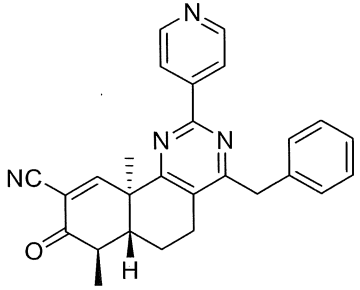
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T19		143	N/A	741
T20		425	N/A	608
T21		233	N/A	443

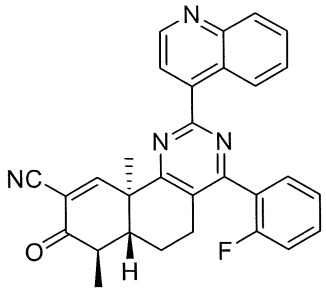
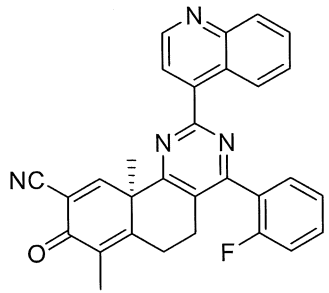
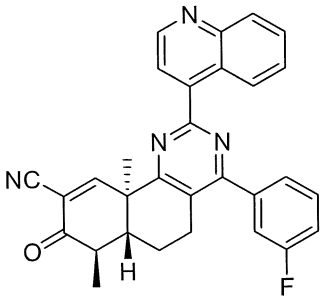
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T22		608	N/A	90
T23		255	40	144
T24		399	N/A	171

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T25		278	N/A	449
T26		220	N/A	267
T27		145	N/A	181

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T28		190	N/A	141
T29		337	N/A	484
T30		165	N/A	136

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T31		228	N/A	186
T32		54	68	272
T33		126	40	480

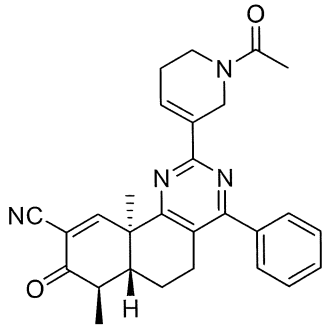
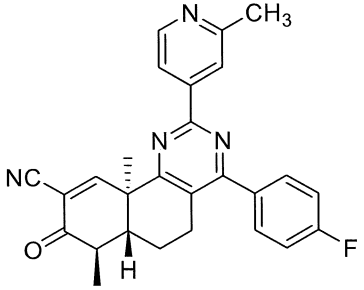
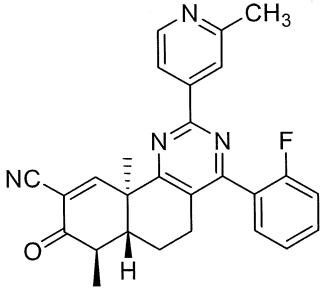
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T34		482	N/A	469
T35		287	N/A	575
T36		161	125	484

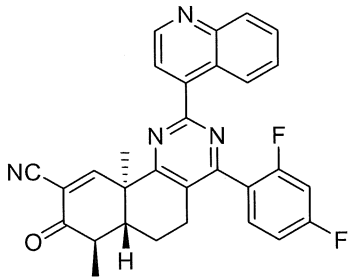
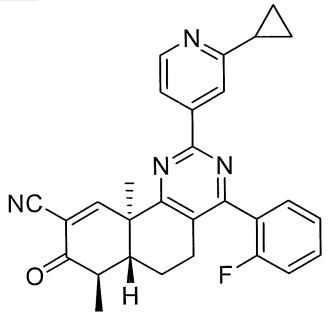
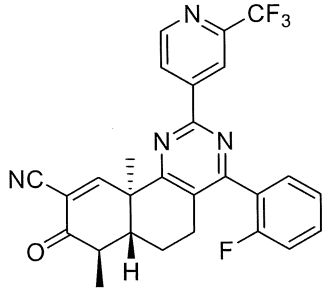
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T37		52	32	351
T38		504	374	>2000
T39		87	63	427

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T40		67	63	273
T41		69	64	528
T42		88	165	513

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T43		40	39	278
T44		85	60	596
T45		723	1057	>2000

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T46		116	177	735
T47		238	38	622
T48		171	225	460

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T49		121	181	491
T50		49	40	256
T51		50	47	364

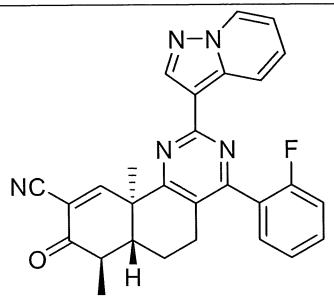
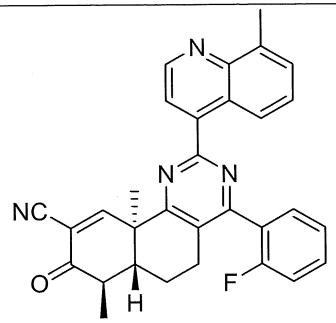
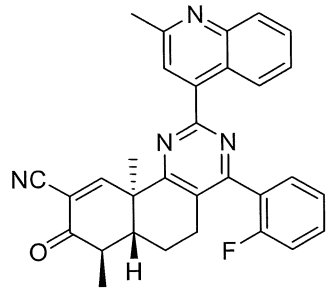
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T52		50	35	272
T53		69	33	380
T54		89	31	483

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T55		1117	590	>2000
T56		51	46	193
T57		113	77	419

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T58		91	69	155
T59		155	34	311
T60		195	N/A	380

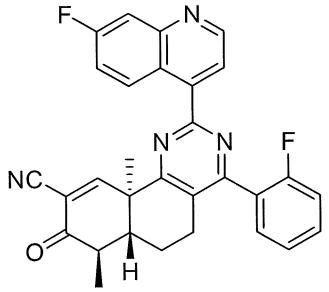
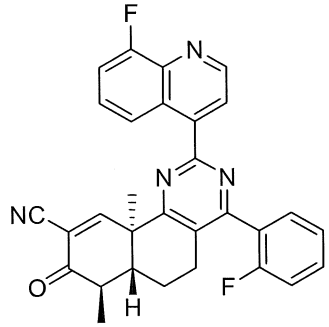
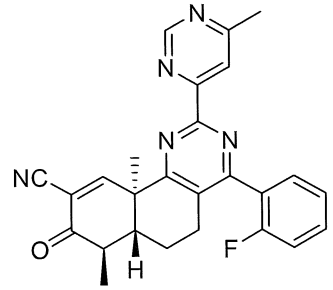
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T61		112	60	461
T62		130	39	401
T63		42	21	259

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T64		114	35	425
T65		129	29	463
T66		64	39	190

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T67		108	63	208
T68		121	31	253
T69		49	20	227

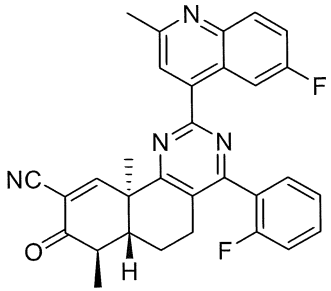
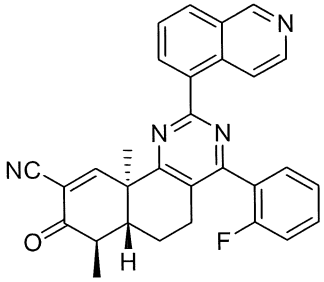
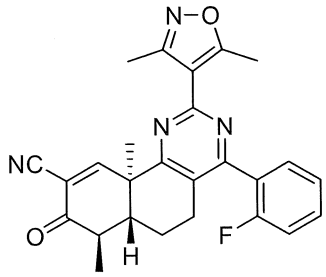
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T70		153	61	391
T71		229	198	780
T72		135	N/A	374

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T73		141	69	407
T74		57	49	507
T75		82	42	552

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T76		82	35	315
T77		82	31	264
T78		184	89	629

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T79		77	143	109
T80		82	58	312
T81		247	N/A	705

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T82		169	N/A	480
T83		72	35	484
T84		73	36	321

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T85		88	38	307
T86		112	33	276
T87		88	109	245

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T88		99	N/A	177
T89		87	62	274
T90		90	37	301

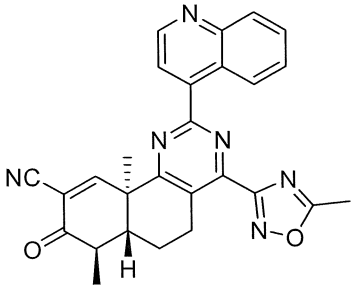
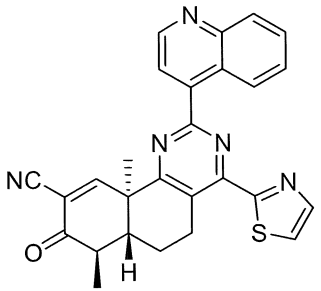
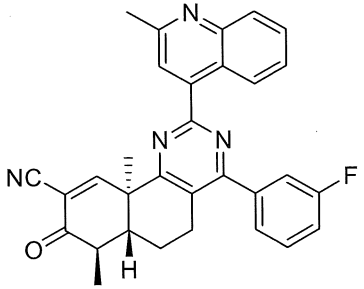
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T91		323	265	552
T92		164	97	491
T93		67	101	283

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T94		52	58	321
T95		61	68	430
T96		135	58	492

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T97		80	35	330
T98		>2000	>1000	>2000
T99		194	189	508

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T100		212	178	865
T101		117	200	295
T102		59	153	287

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T103		144	38	277
T104		92	86	293
T105		44	65	292

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T106		98	173	139
T107		101	170	284
T108		97	21	225

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T109		80	18	251
T110		82	37	317
T111		60	19	317

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T112		87	85	559
T113		91	48	734
T114		89	46	484

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T115		58	14	260
T116		97	65	303
T117		73	58	232

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T118		71	28	395
T119		70	37	351
T120		51	29	334

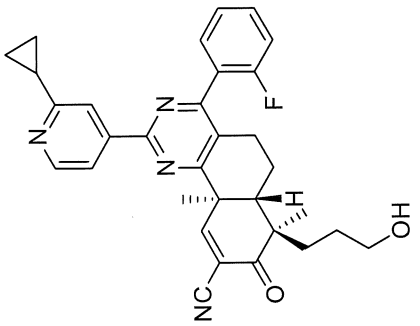
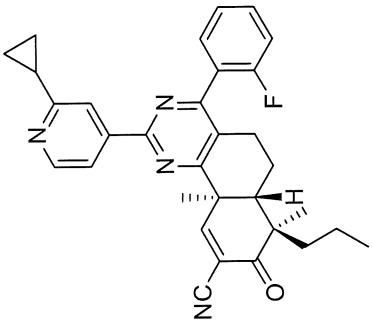
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T121		73	36	390
T122		60	31	402
T123		55	20	371

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T124		65	22	220
T125		117	27	549
T126		56	36	280

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T127		60	36	343
T128		238	N/A	1385
T129		394	N/A	697

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T130		183	N/A	692
T131		N/A	N/A	N/A
T132		113	74	437

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T133		162	N/A	1199
T134		881	N/A	3137
T135		2048	N/A	>2000

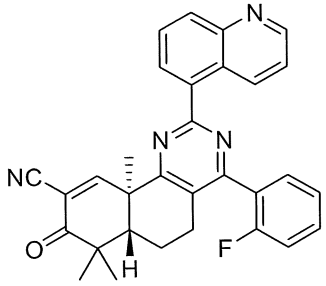
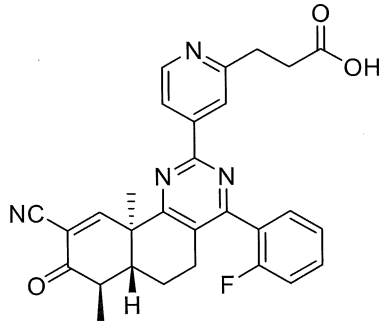
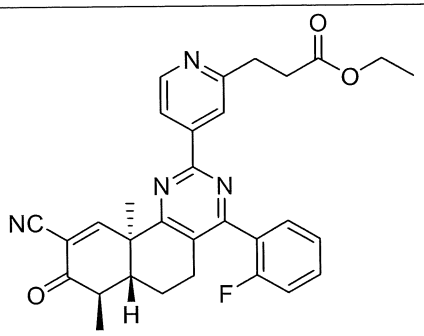
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T136		132	25	518
T137		114	9	274

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T138		108	167	641
T139		162	104	222
T140		179	26	451

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T141		236	22	557
T142		143	77	217

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T143		210	94	538
T144		117	72	299
T145		44	15	337

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T146		49	10	447
T147		287	54	>2000
T148		259	77	1758

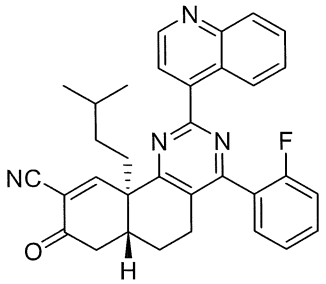
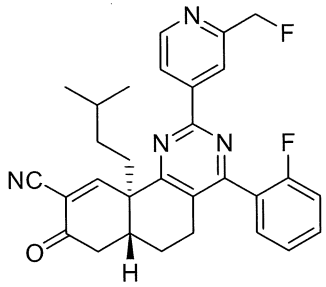
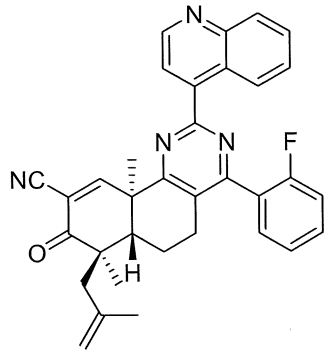
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T149		45	14	330
T150		>2000	N/A	>2000
T151		100	54	1111

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T152		81	46	323
T153		102	52	282
T154		119	65	469

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T155		100	71	267
T156		112	54	333
T157		83	23	304

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T158		36	16	315
T159		32	22	337
T160		95	22	418

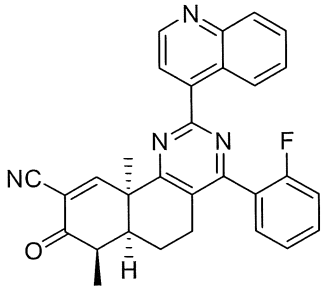
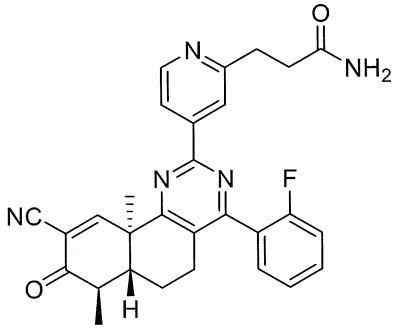
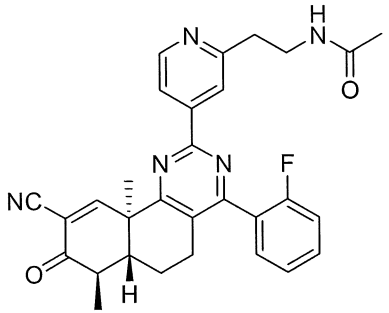
Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T161		134	N/A	158
T162		129	50	601
T163		179	N/A	312

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T164		201	352	1059
T165		274	65	863
T166		141	31	878

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T167		251	106	493
T168		156	32	1239
T169		118	35	540

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T170		245	147	1222
T171		263	120	1474
T172		189	N/A	998

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T173		717	N/A	>2000
T174		190	N/A	>2000
T175		484	329	>2000

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T176		834	455	>2000
T177		151	N/A	491
T178		113	130	444

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T179		115	27	649
T180		61	21	494
T181		158	N/A	518

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T182		37	44	892
T183		94	70	1868
T184		293	N/A	1832

Hợp chất ID	Hợp chất	IC_{50} RORγ (nM)	IC_{50} hIL17 (nM)	ARE 2× NRF2 (nM)
T185		>2000	N/A	>2000
T186		382	195	>2000
T187		277	N/A	>2000

* * * * * * * * * * * * * * * * *

Tất cả các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả và yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được điều chế và thực hiện mà không cần thử nghiệm quá mức trong ngữ cảnh sáng chế này. Mặc dù bản mô tả này có thể tập trung vào một số phương án hoặc có thể được mô tả theo các phương án được ưu tiên, sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng các biến thể và sửa đổi có thể được áp dụng cho các hợp chất, chế phẩm và phương pháp mà không trệch khỏi tinh thần, phạm vi và khái niệm của sáng chế. Tất cả các biến thể và sửa đổi rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được coi là nằm trong tinh thần, phạm vi và khái niệm của sáng chế như được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Các tài liệu tham khảo sau đây đến phạm vi mà các tài liệu này cung cấp quy trình dùng làm ví dụ hoặc các chi tiết khác bổ sung cho các quy trình hoặc các chi tiết được nêu trong bản mô tả này, được đưa cụ thể vào đây bằng cách viện dẫn.

Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, tái bản lần thứ 2, Academic Press, New York, 2012.

Bolli, *và đồng tác giả*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 13:955-959, 2003.

Bradshaw, *và đồng tác giả*, *Advanced Synthensis ans Catalysts*, 351:2482-2490, 2009.

Bronner, *và đồng tác giả*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2016, Published Online Ahead of Print

Fujiwara, *và đồng tác giả*, *J. Immunol.*, 193(5):2565-73, 2014.

Gaffen, *và đồng tác giả*, *Nature Reviews Immunology*, 14(9):585-600, 2014.

Garigipati, *Tetrahedron Letters*, 31(14):1969-1972, 1990.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl và Wermuth Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Lu *và đồng tác giả*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

Miosse và Kolls, *Nature Reviews*, 11(10):763-776, 2012.

Reagan-Shaw *và đồng tác giả, FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008.

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, tái bản lần thứ 7, Wiley,* 2013.

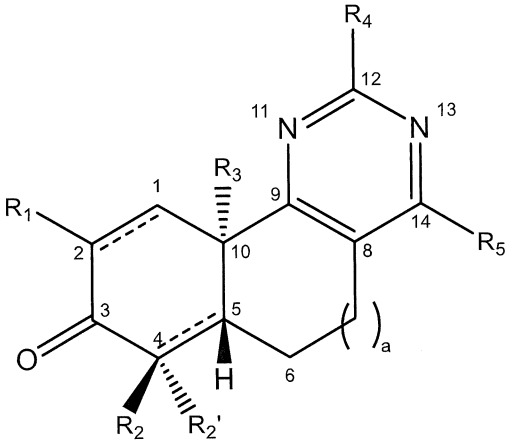
Waite và Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012:1-10, 2011.

Yang, *và đồng tác giả*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10):493-500, 2014.

Zhang, *và đồng tác giả*, *Acta Pharmacologica Sinica*, 36:71-87, 2015.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



(I)

trong đó:

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 1 và 2 là liên kết đơn, liên kết đôi được epoxy hóa, hoặc liên kết đôi;

liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

a là 0, 1, hoặc 2;

R_1 là xyano, heteroaryl$_{(C\leq 8)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq 8)}$, $-CF_3$, hoặc $-C(O)R_a$; trong đó:

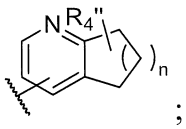
R_a là hydroxy, amino, hoặc alkoxy$_{(C\leq 8)}$, alkylamino$_{(C\leq 8)}$, dialkylamino$_{(C\leq 8)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq 8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc $-$alkandiyl$_{(C\leq 8)}-$xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' không có mặt, là hydro, hoặc alkyl$_{(C\leq 12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, alkynyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, heteroaryl$_{(C\leq 12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq 12)}$, axyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của các nhóm này; với điều kiện là khi liên kết giữa các nguyên tử cacbon 4 và 5 là liên kết đôi thì R_2' không có mặt;

R_3 là alkyl$_{(C\leq 12)}$, alkenyl$_{(C\leq 12)}$, aryl$_{(C\leq 12)}$, aralkyl$_{(C\leq 12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này;

R_4 là amino, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, amido$_{(C\leq18)}$, amido được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là –H, –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $–NH_2$, $–NO_2$, –CN, –SH, $–S(O)_2OH$, hoặc $–S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkoxy$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkylamino$_{(C\leq8)}$, –C(O)–dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc

$–X_2–(CH_2)_p–R_4'''$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkoxy$_{(C\leq8)}$, –C(O)–alkylamino$_{(C\leq8)}$, –C(O)–dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, isopropoxy, $–OS(O)_2C_6H_4CH_3$, alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkoxy$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$,

axyloxy$_{(C\leq12)}$, alkylamino$_{(C\leq12)}$, dialkylamino$_{(C\leq12)}$, alkylsulfonylamino$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười ba nhóm cuối, hoặc

$$-OY_1-A_1;$$

trong đó:

Y_1 là alkandiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl được thế$_{(C\leq8)}$; và

A_1 là xycloalkyl$_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được thế$_{(C\leq8)}$; hoặc

$$-Y_2-C(O)NR_c-A_2;$$

trong đó:

Y_2 là arendiyl$_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl được thế$_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

A_2 là aralkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl được thế$_{(C\leq12)}$; hoặc

$$-A_3R_d;$$

trong đó:

A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

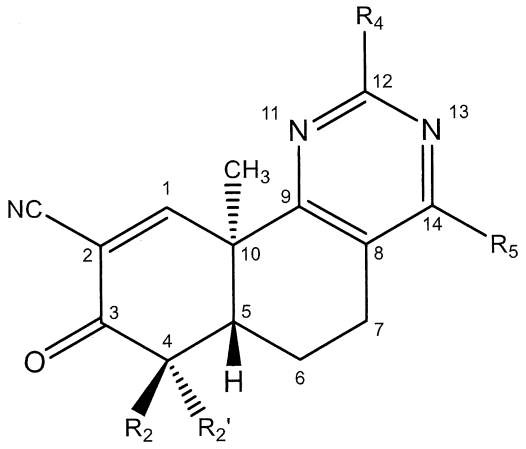
R_e là hydro, alkyl$_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq6)}$; và

R_d là axyl$_{(C\leq12)}$, hoặc axyl được thế$_{(C\leq12)}$;

với điều kiện là khi các nguyên tử cacbon 4 và 5 được nối bằng liên kết đôi, thì R_2' và nguyên tử hydro tại nguyên tử cacbon 5 không có mặt;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, còn được xác định là:



(III)

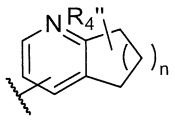
trong đó:

R_2 là hydro hoặc alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, aryl$_{(C\leq12)}$, aralkyl$_{(C\leq12)}$, heteroaryl$_{(C\leq12)}$, heteroaralkyl$_{(C\leq12)}$, axyl$_{(C\leq12)}$,

hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này, hoặc −alkandiyl$_{(C\leq8)}$−xycloalkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc kiểu được thế của nhóm này;

R_2' là hydro, alkyl$_{(C\leq12)}$, xycloalkyl$_{(C\leq12)}$, alkenyl$_{(C\leq12)}$, alkynyl$_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của bốn nhóm cuối;

R_4 là amino, xycloalkyl$_{(C\leq18)}$, xycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$, aryl$_{(C\leq18)}$, aryl được thế$_{(C\leq18)}$, heteroaryl$_{(C\leq18)}$, heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$, hoặc heteroxycloalkyl$_{(C\leq18)}$, heteroxycloalkyl được thế$_{(C\leq18)}$ hoặc



;

trong đó:

n là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4'' là −H, −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, −CN, −SH, $-S(O)_2OH$, hoặc $-S(O)_2NH_2$, hoặc alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, alkylamino$_{(C\leq8)}$, dialkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; hoặc $-X_2-(CH_2)_p-R_4'''$;

trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là alkyl$_{(C\leq8)}$, xycloalkyl$_{(C\leq8)}$, aryl$_{(C\leq8)}$, heteroaryl$_{(C\leq8)}$, heteroxycloalkyl$_{(C\leq8)}$, axyl$_{(C\leq8)}$, amido$_{(C\leq8)}$, alkoxy$_{(C\leq8)}$, axyloxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkoxy$_{(C\leq8)}$, −C(O)−alkylamino$_{(C\leq8)}$, −C(O)−dialkyl-amino$_{(C\leq8)}$, alkylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, arylsulfonyl$_{(C\leq8)}$, alkoxysulfonyl$_{(C\leq8)}$,

hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này; và

R_5 là amino, hydroxy, isopropoxy, $-OS(O)_2C_6H_4CH_3$, $alkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkyl_{(C\leq12)}$, $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$, $aryl_{(C\leq12)}$, $aralkyl_{(C\leq12)}$, $heteroaryl_{(C\leq12)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq12)}$, $axyl_{(C\leq12)}$, $axyloxy_{(C\leq12)}$, $alkylamino_{(C\leq12)}$, $dialkylamino_{(C\leq12)}$, $alkylsulfonylamino_{(C\leq12)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số mười ba nhóm cuối, hoặc

$-OY_1-A_1$;

trong đó:

Y_1 là $alkandiyl_{(C\leq8)}$ hoặc alkandiyl $được\ thế_{(C\leq8)}$; và

A_1 là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl $được\ thế_{(C\leq8)}$; hoặc

$-Y_2-C(O)NR_c-A_2$;

trong đó:

Y_2 là $arendiyl_{(C\leq8)}$ hoặc arendiyl $được\ thế_{(C\leq8)}$;

R_c là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl $được\ thế_{(C\leq6)}$; và

A_2 là $aralkyl_{(C\leq12)}$ hoặc aralkyl $được\ thế_{(C\leq12)}$; hoặc

$-A_3R_d$;

trong đó:

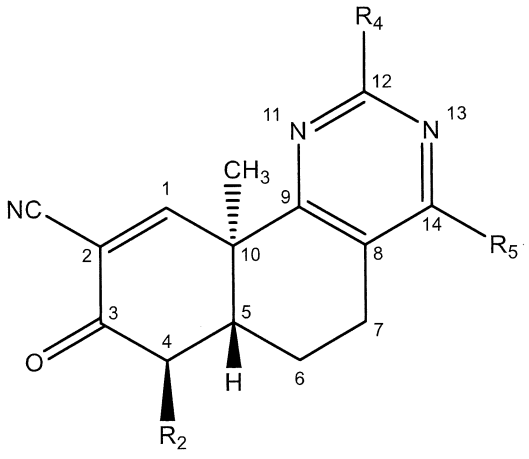
A_3 là $-O-$ hoặc $-NR_e-$, trong đó

R_e là hydro, $alkyl_{(C\leq6)}$, hoặc alkyl $được\ thế_{(C\leq6)}$; và

R_d là $axyl_{(C\leq12)}$, hoặc axyl $được\ thế_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, còn được xác định là:



(VII)

trong đó:

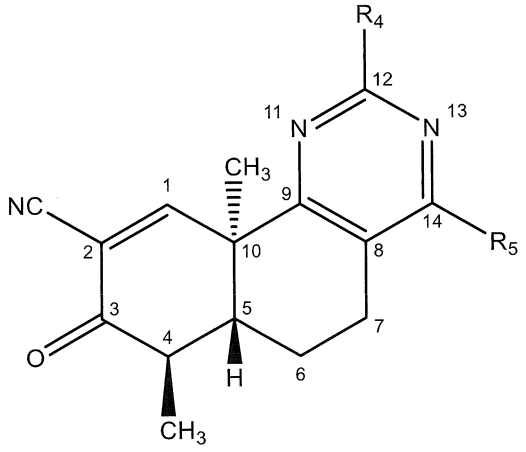
R_2 là hydro, alkyl$_{(C\leq12)}$, hoặc alkyl được thế$_{(C\leq12)}$;

R_4 là heteroaryl$_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$; và

R_5 là aryl$_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, còn được xác định là:



(IX)

trong đó:

R_4 là heteroaryl$_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$; và

R_5 là aryl$_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được thế$_{(C\leq12)}$;

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó liên kết giữa nguyên tử cacbon 1 và nguyên tử cacbon 2 là liên kết đôi.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó liên kết giữa nguyên tử cacbon 4 và nguyên tử cacbon 5 là liên kết đơn.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó a là 1.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là xyano.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 là alkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được thế$_{(C\leq12)}$.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R_2 là metyl, etyl, propyl, hoặc 3-hydroxypropyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2' là hydro, alkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được thế$_{(C\leq12)}$.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là alkyl$_{(C\leq12)}$ hoặc alkyl được thế$_{(C\leq12)}$.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R_3 là metyl.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là heteroaryl$_{(C\leq18)}$ hoặc heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_4 là nhóm heteroaryl$_{(C\leq12)}$ hoặc heteroaryl được thế$_{(C\leq12)}$ trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử khác loại trên nhân thơm là nguyên tử nitơ.

16. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_4 là heteroaryl$_{(C\leq18)}$.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó R_4 là 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 4-(2-xyclopropyl)-pyridinyl, 5-(2-xyclopropyl)-pyridinyl, 4-(2-morpholino)-pyridinyl, 4-(2-phenyl)-pyridinyl, 3-(5-metyl)-pyridinyl, 3-(6-metyl)-pyridinyl, 4-(2-metyl)-pyridinyl, 4-(3-metyl)-pyridinyl, 3-pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, 3-(*N*-metyl)-pyrolo[2,3-*b*]pyridinyl, 5-isoquinolinyl, 2-isoquinolinyl, 1-isoquinolinyl, 4-(3-phenyl)-pyridinyl, 5-(2-phenyl)-pyridinyl, 4-(3,5-dimetyl)-isoxazolyl, 3-(4-metyl)-pyridinyl, 4-(6-metyl)-pyrimidinyl, 6-(4-metyl)-pyrimidinyl, 4-pyridazinyl, 2-quinazolinyl, 4-quinazolinyl, 2-quinolinyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 5-quinolinyl, 6-quinolinyl, 8-quinolinyl, 4-isoquinolinyl, 3-(8-metyl)-quinolinyl, 4-(2-metyl)-quinolinyl, 4-(2-isopropyl)-quinolinyl, 4-(6-metyl)-quinolinyl, 4-(7-metyl)-quinolinyl, 4-(8-metyl)-quinolinyl, 2-(*N*-metyl)-indolyl, 5-(2,4-dimetyl)-thiazolyl, hoặc 3-(5-metyl)-oxadiazolyl.

18. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_4 là heteroaryl được thế$_{(C\leq18)}$.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R_4 là 4-(2-triflometyl)-pyridinyl, 4-(3-flo)-pyridinyl, 4-(2-metoxy)-pyridinyl, 4-(2-hydroxymetyl)-pyridinyl, 4-(2-axetylamino)-pyridinyl, 4-(2-flometyl)-pyridinyl, 4-(2-axetamidyletyl)-pyridinyl, 4-(2-flometyl)-quinolinyl, 4-(2-axetoxymetyl)-quinolinyl, 4-(2-formyl)-quinolinyl, 4-(6-flo)-quinolinyl, 4-(7-flo)-quinolinyl, 4-(8-flo)-quinolinyl, 4-(6,8-diflo)-quinolinyl, 4-(6-flo-2-metyl)-quinolinyl, hoặc 4-(8-flo-2-metyl)-quinolinyl.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là aryl$_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được thế$_{(C\leq12)}$.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là $--X_2-(CH_2)_p-R_4'''$; trong đó:

X_2 là arendiyl$_{(C\leq12)}$, arendiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl$_{(C\leq12)}$, heteroxycloalkandiyl được thế$_{(C\leq12)}$, heteroarendiyl$_{(C\leq12)}$, hoặc heteroarendiyl được thế$_{(C\leq12)}$;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

R_4''' là $alkyl_{(C\leq8)}$, $xycloalkyl_{(C\leq8)}$, $aryl_{(C\leq8)}$, $heteroaryl_{(C\leq8)}$, $heteroxycloalkyl_{(C\leq8)}$, $axyl_{(C\leq8)}$, $amido_{(C\leq8)}$, $alkoxy_{(C\leq8)}$, $axyloxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkoxy_{(C\leq8)}$, $-C(O)-alkylamino_{(C\leq8)}$, $-C(O)-dialkylamino_{(C\leq8)}$, $alkylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $arylsulfonyl_{(C\leq8)}$, $alkoxysulfonyl_{(C\leq8)}$, hoặc kiểu được thế của nhóm bất kỳ trong số các nhóm này.

22. Hợp chất theo điểm 21, trong đó X_2 là $heteroarendiyl_{(C\leq12)}$ hoặc heteroarendiyl được $thế_{(C\leq12)}$.

23. Hợp chất theo điểm 21, trong đó R_4''' là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$ hoặc xycloalkyl được $thế_{(C\leq8)}$.

24. Hợp chất theo điểm 23, trong đó R_4''' là $xycloalkyl_{(C\leq8)}$.

25. Hợp chất theo điểm 24, trong đó R_4''' là xyclopropyl.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là $aryl_{(C\leq12)}$ hoặc aryl được $thế_{(C\leq12)}$.

27. Hợp chất theo điểm 26, trong đó R_5 là $aryl_{(C\leq12)}$.

28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó R_5 là phenyl, 4-metylphenyl, 3-isopropylphenyl, 4-isopropylphenyl, 1,3-biphenyl, hoặc 1,4-biphenyl.

29. Hợp chất theo điểm 26, trong đó R_5 là aryl được $thế_{(C\leq12)}$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

30. Hợp chất theo điểm 26, trong đó R_5 là aryl được $thế_{(C\leq12)}$.

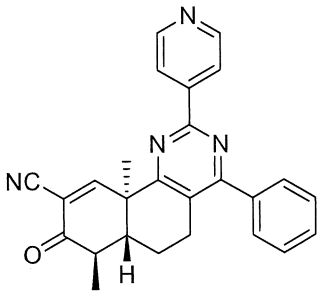
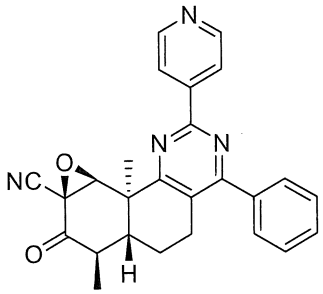
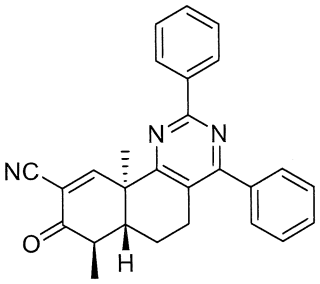
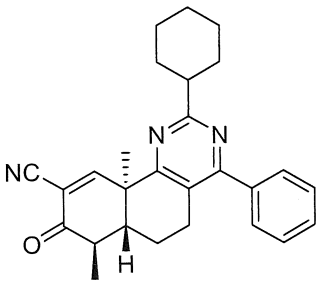
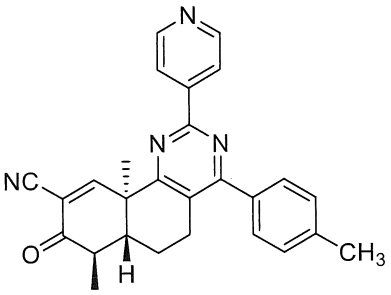
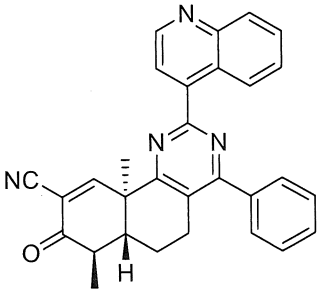
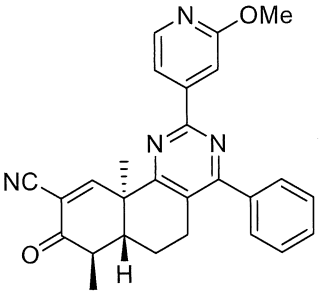
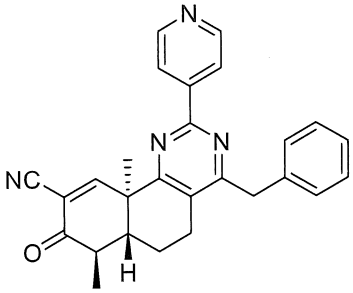
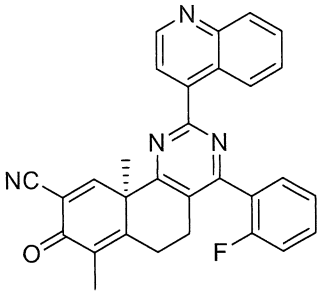
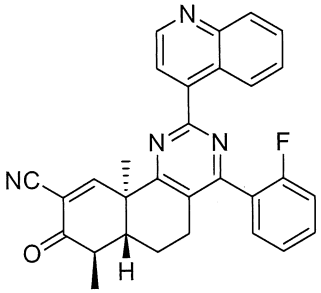
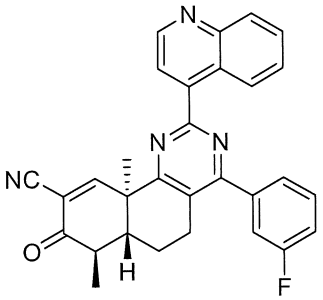
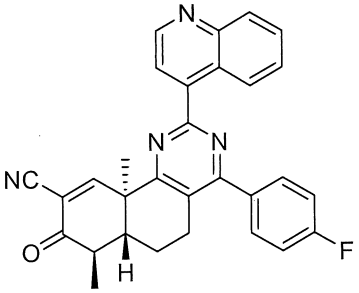
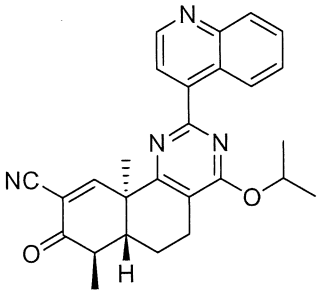
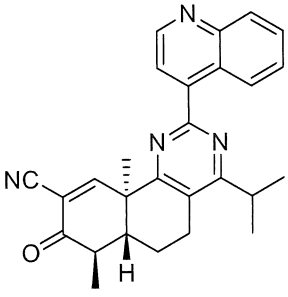
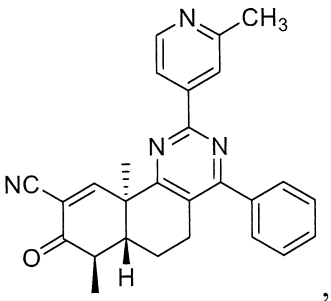
31. Hợp chất theo điểm 26, trong đó R_5 là 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2,4-diflophenyl, 4-hydroxymetylphenyl, 3-triflometylphenyl, 4-triflometylphenyl, 4-metoxyphenyl, 4-clophenyl, hoặc 3,4-diclophenyl.

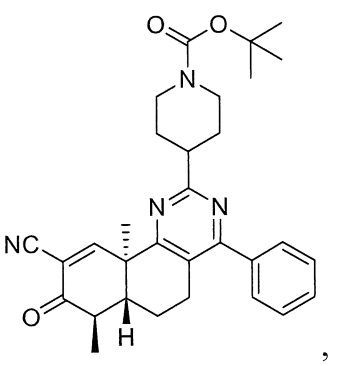
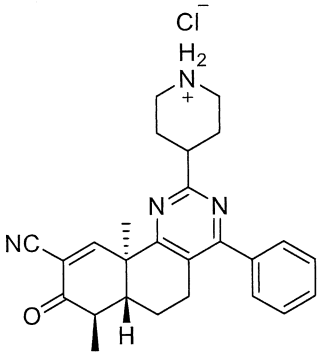
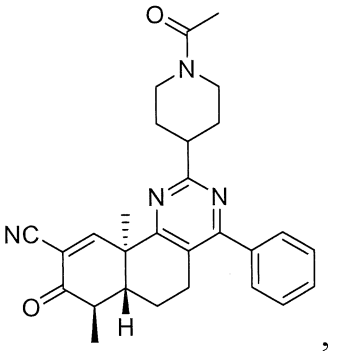
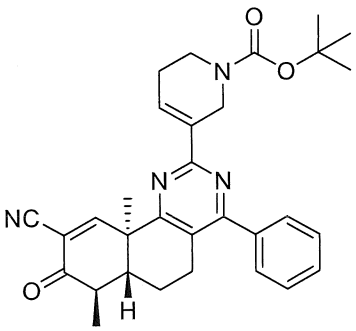
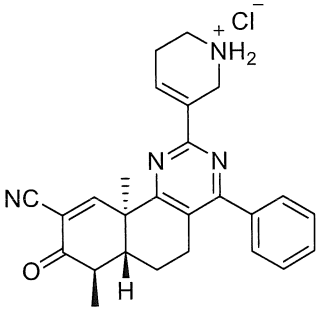
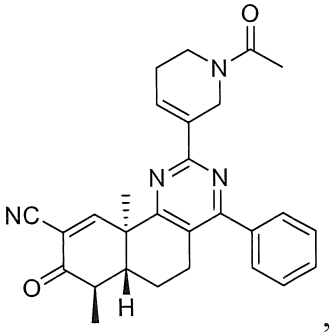
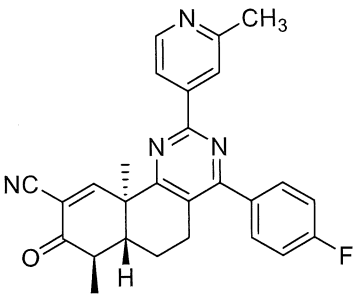
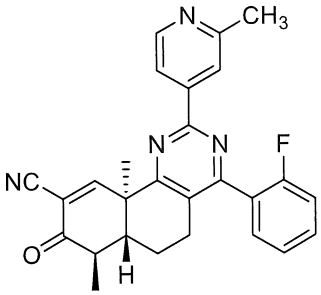
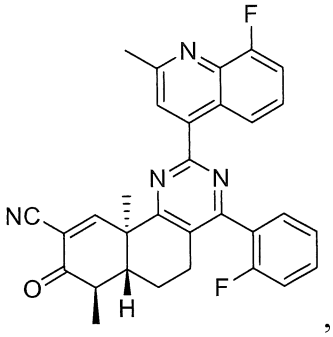
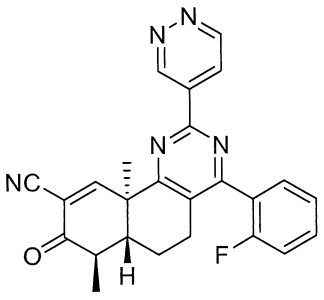
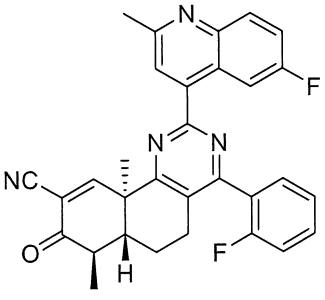
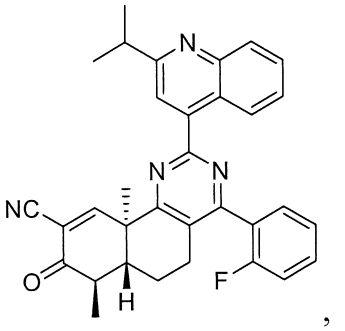
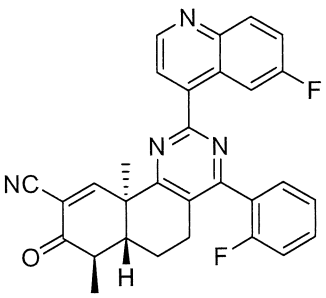
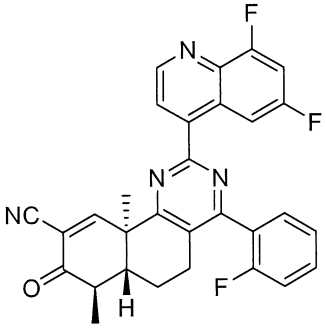
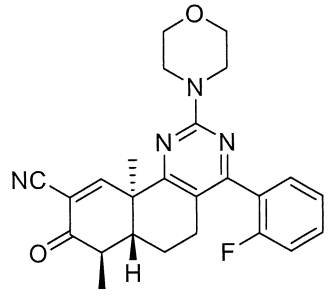
32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là $xycloalkoxy_{(C\leq12)}$ hoặc xycloalkoxy được $thế_{(C\leq12)}$.

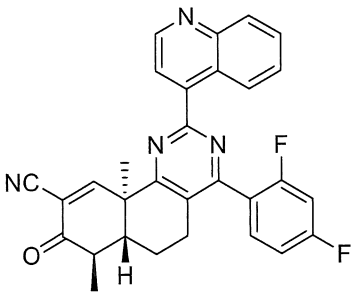
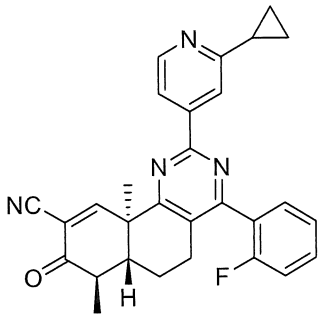
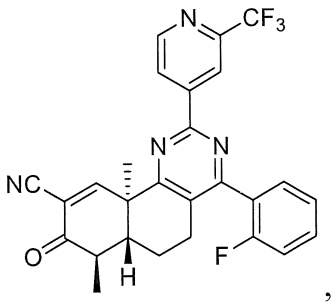
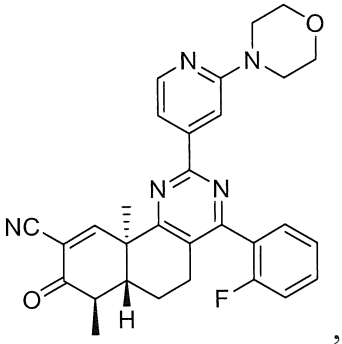
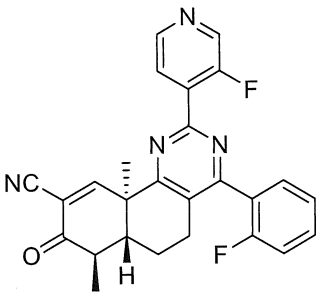
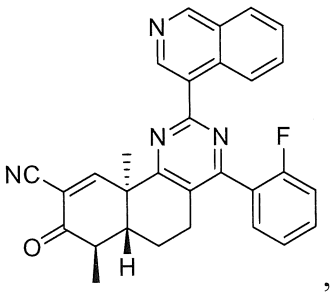
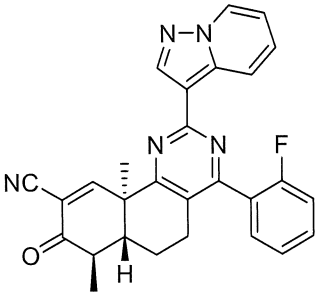
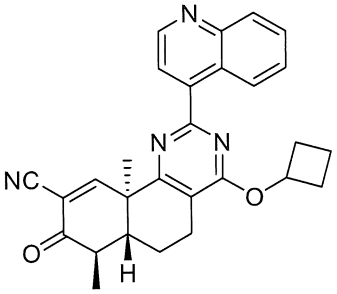
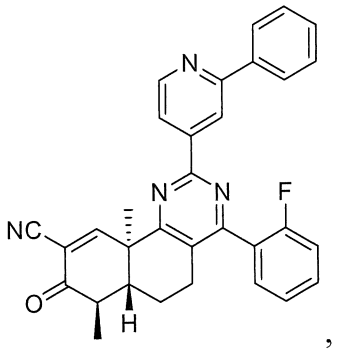
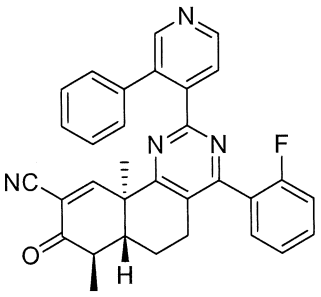
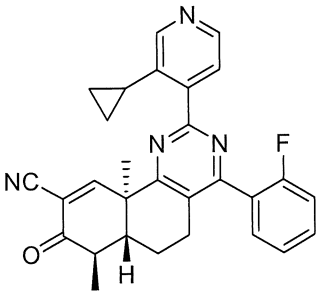
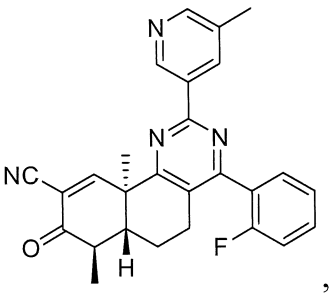
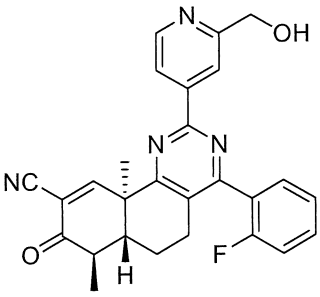
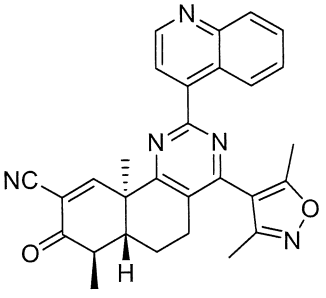
33. Hợp chất theo điểm 32, trong đó R_5 là xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, hoặc xyclohexyloxy.

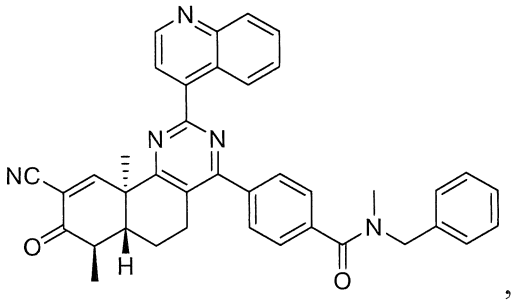
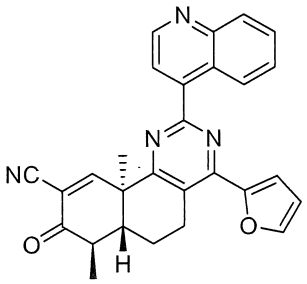
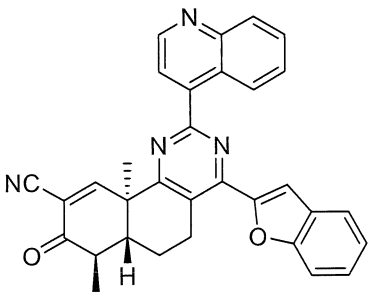
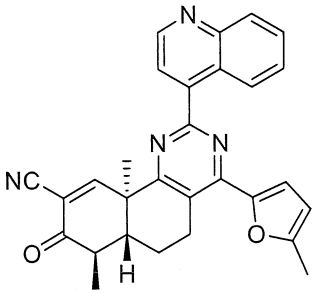
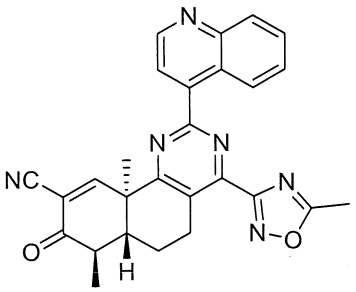
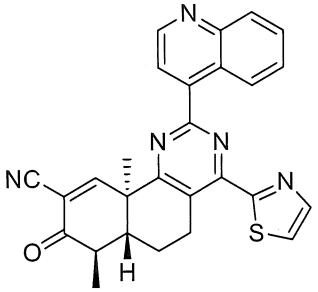
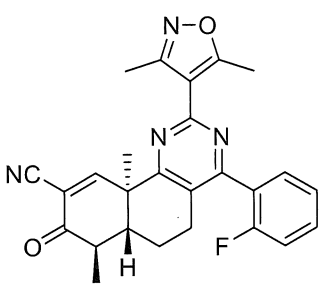
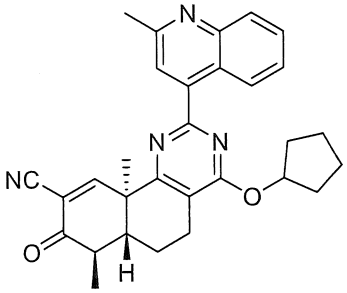
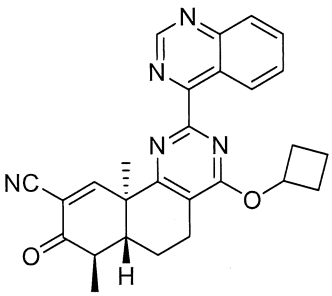
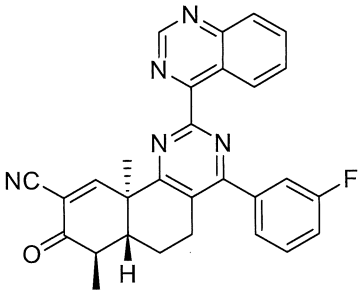
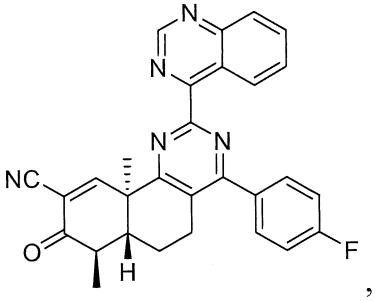
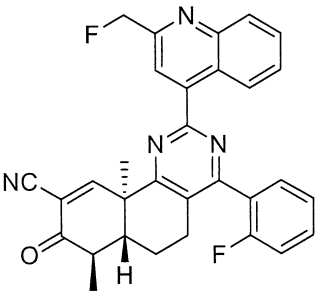
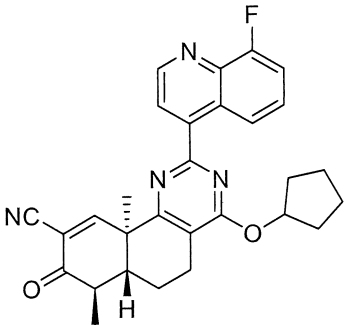
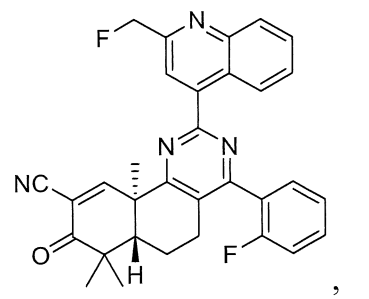
34. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là $heteroaryl_{(C\leq12)}$ hoặc heteroaryl được $thế_{(C\leq12)}$.

35. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này còn được xác định là:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

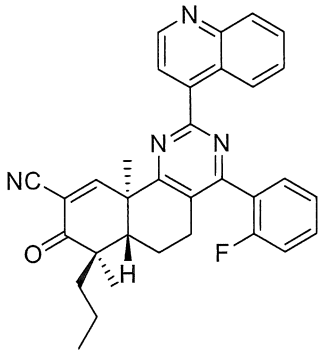
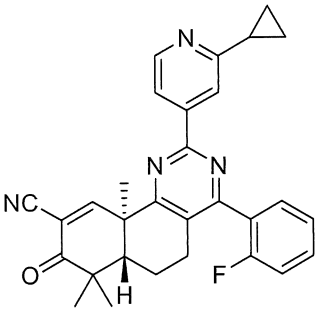
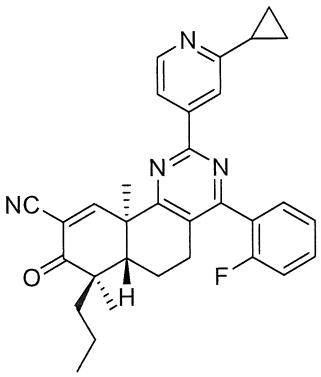
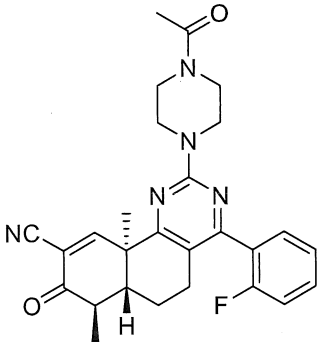
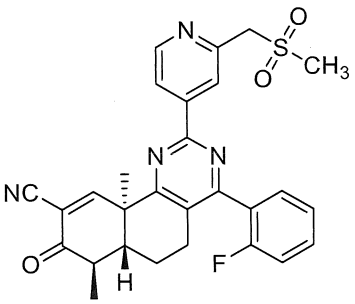
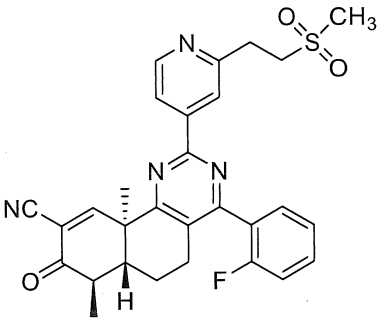
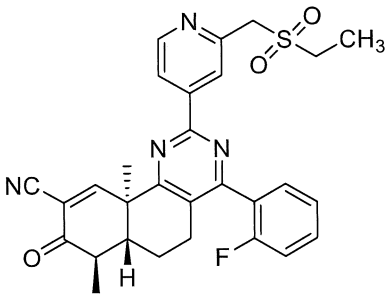
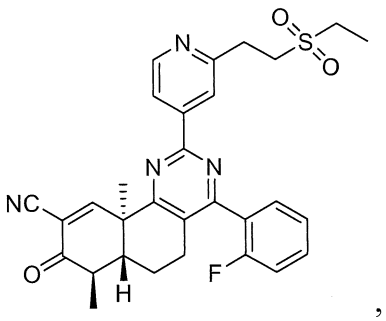
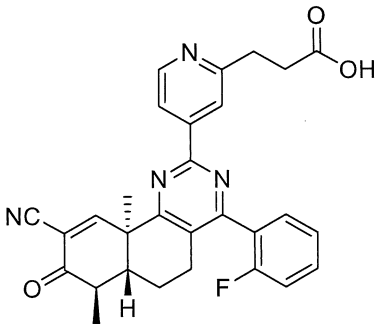
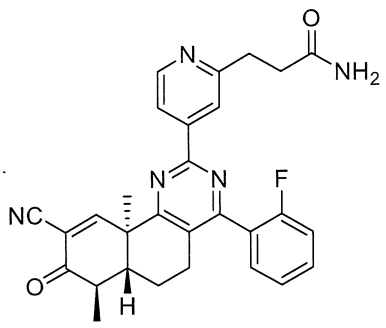
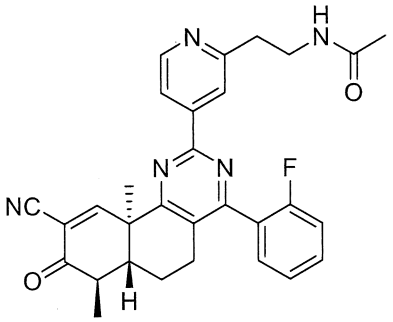
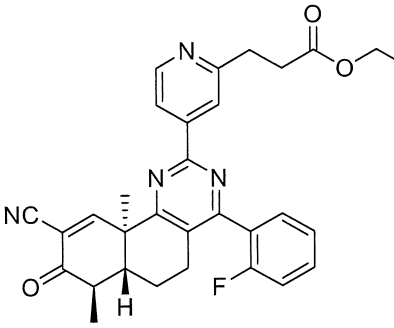

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

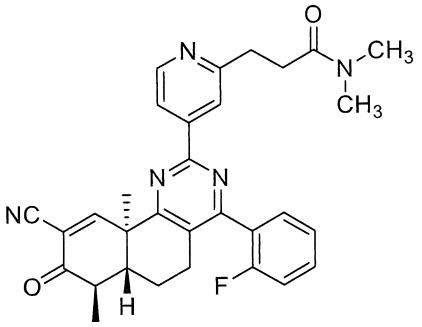
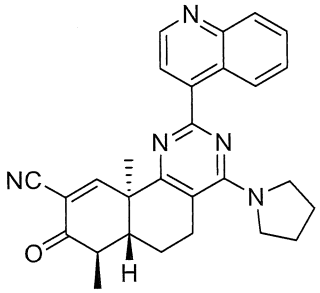
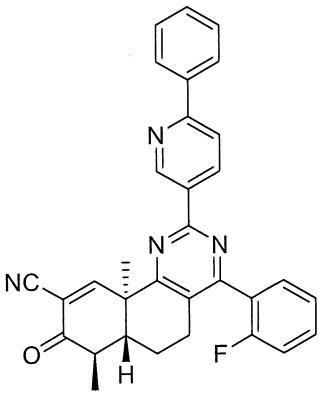
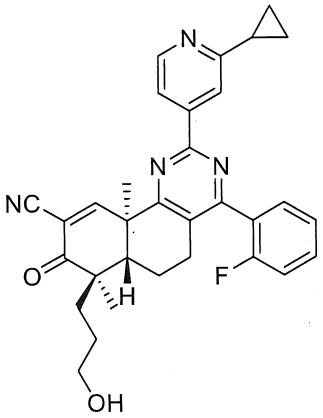
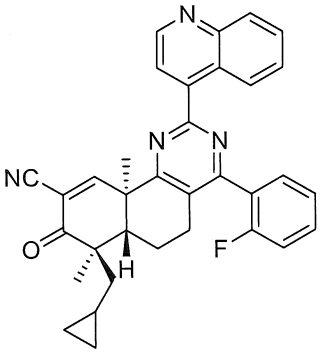
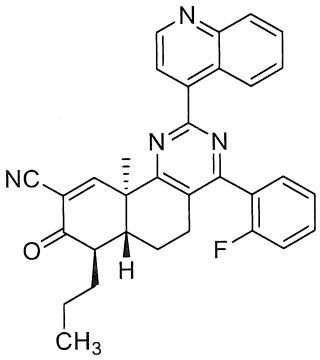
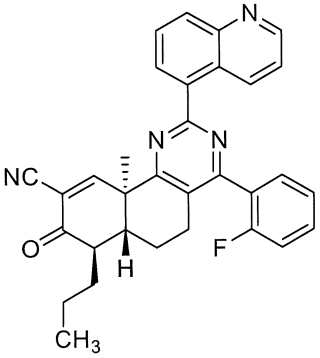
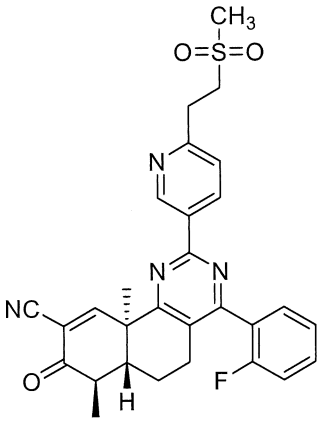
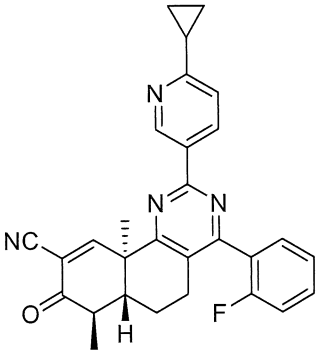
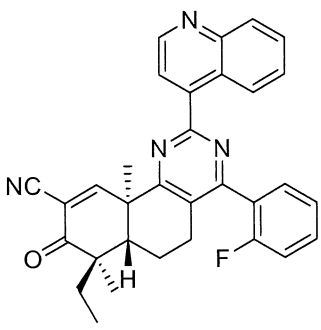
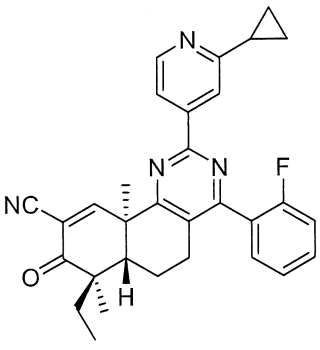
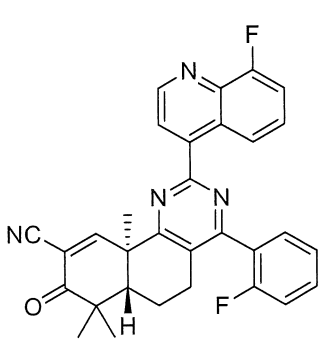
,

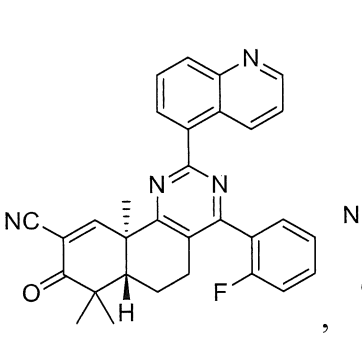
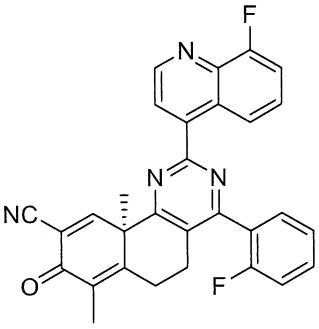
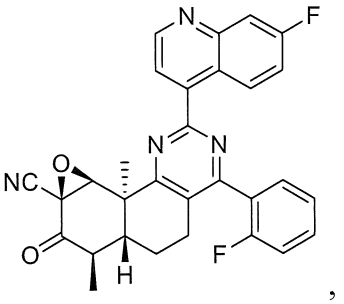
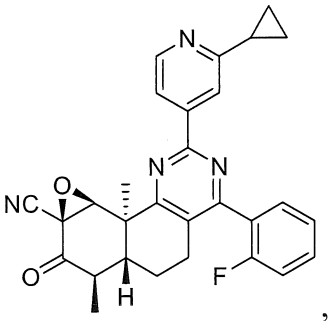
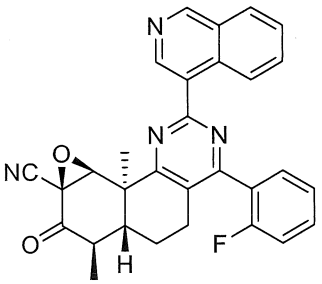
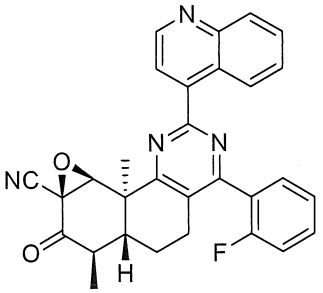
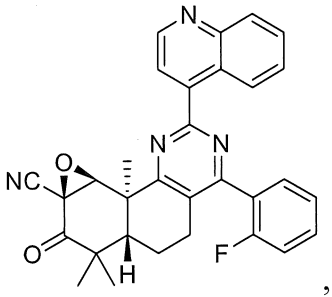
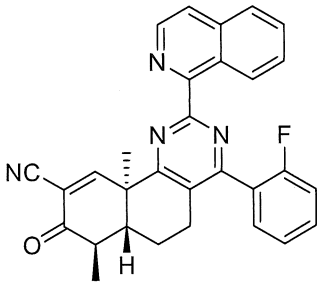
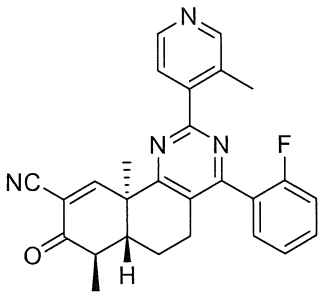
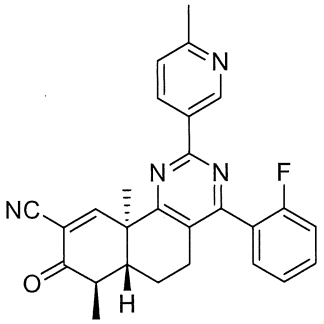
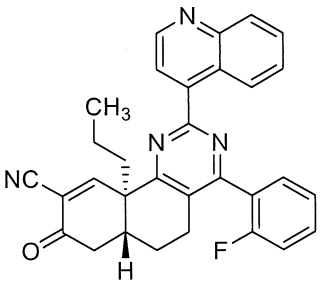
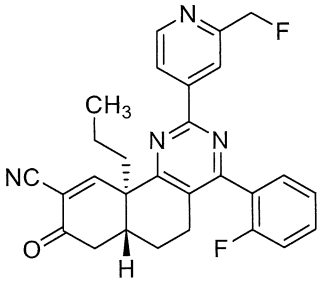
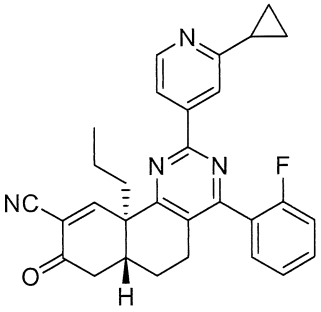
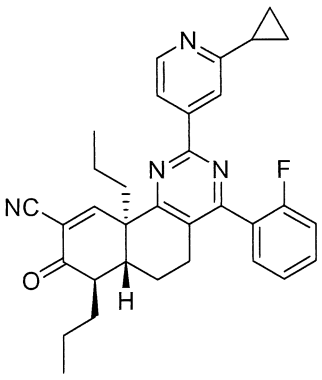
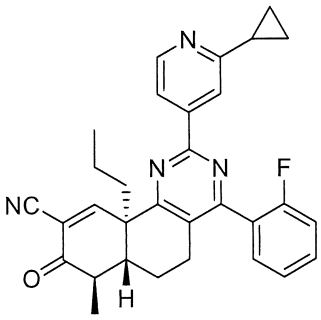
,

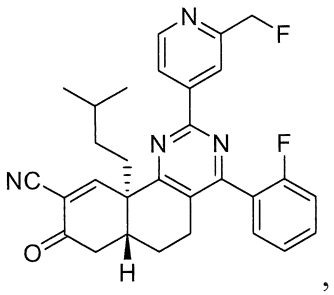
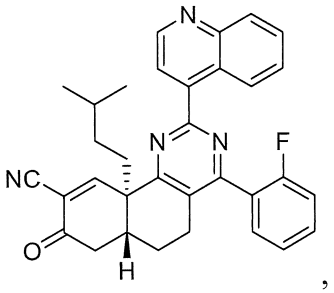
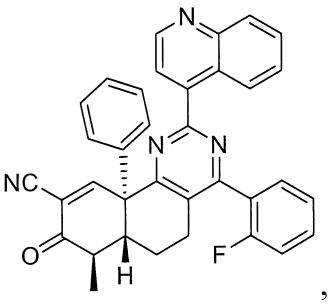
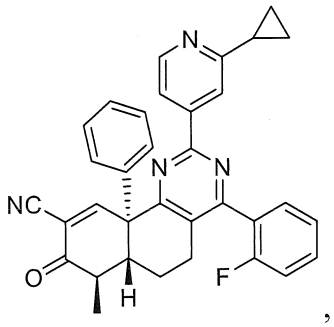
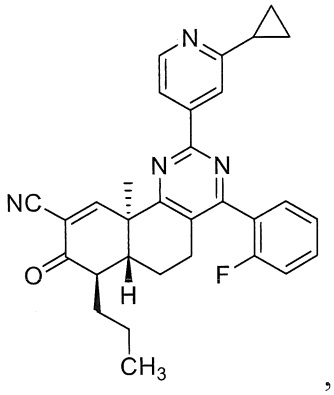
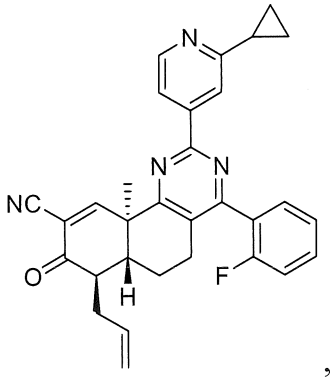
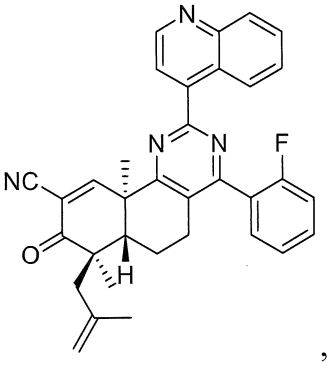
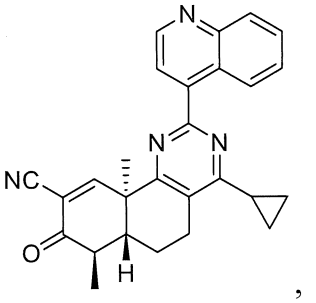
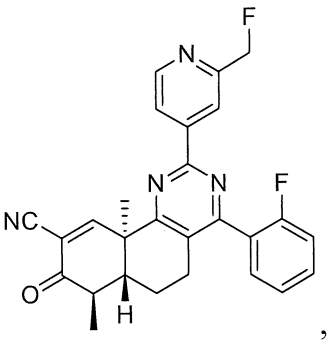
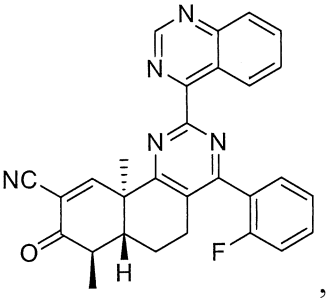
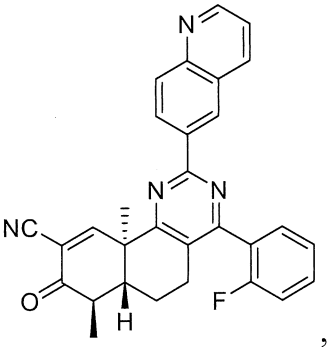
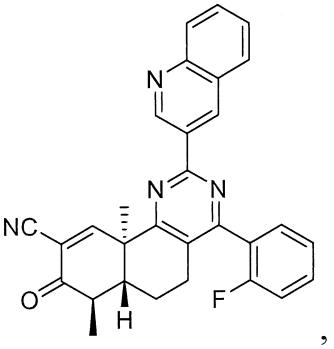
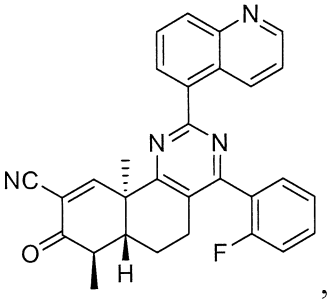
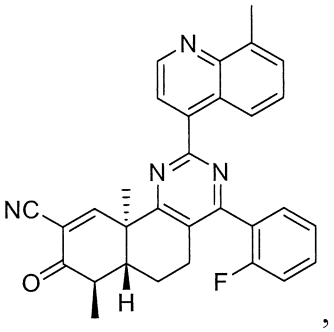
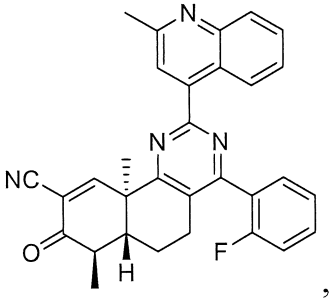

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

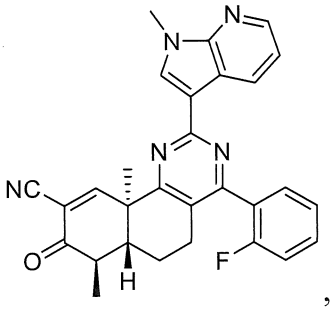
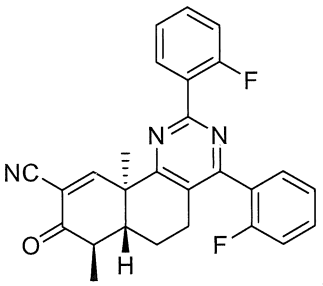
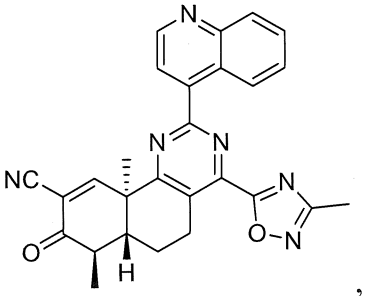
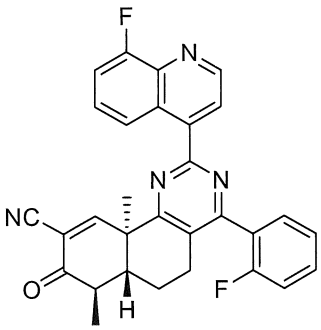
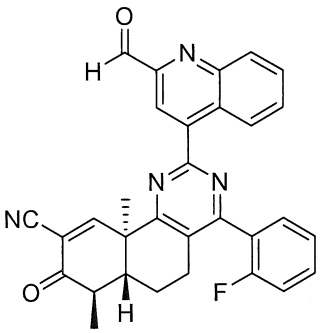
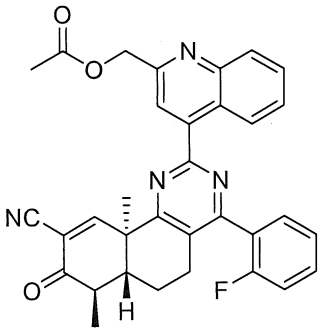
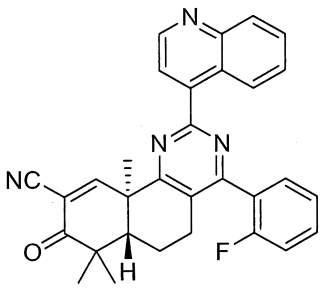
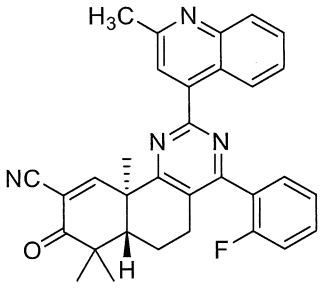
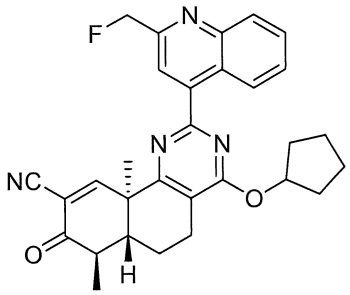
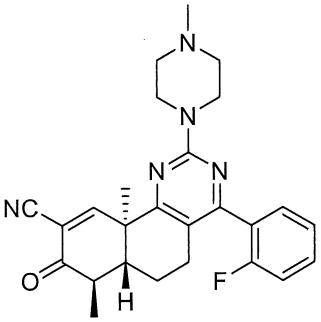
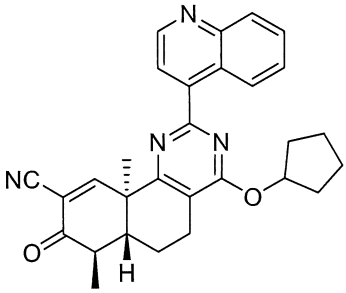
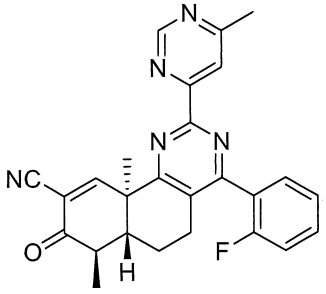
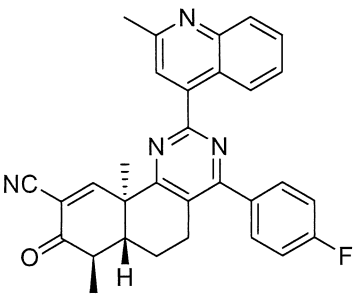
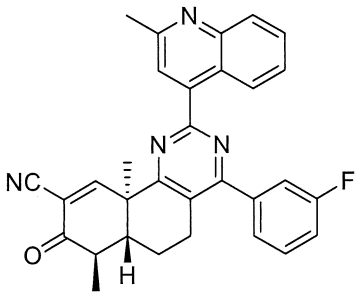
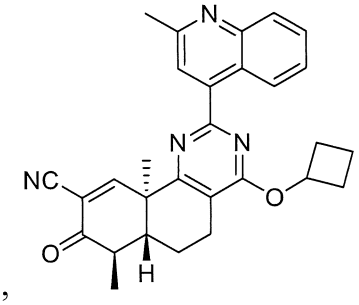
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

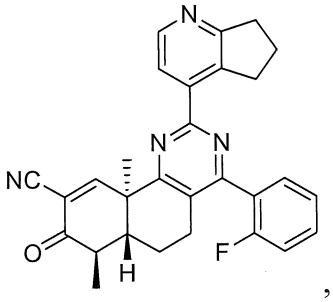
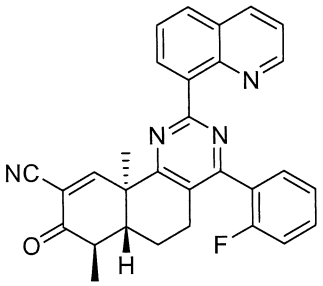
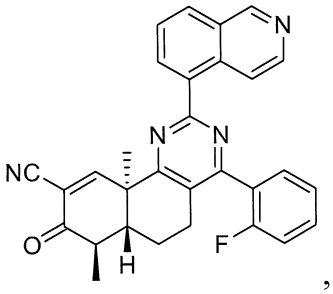
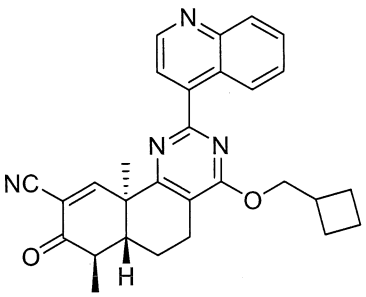
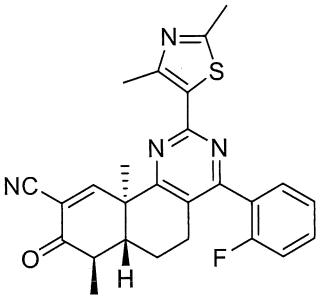
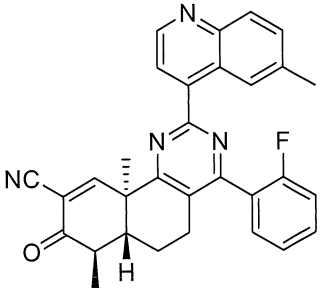
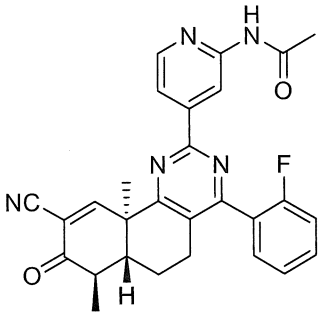
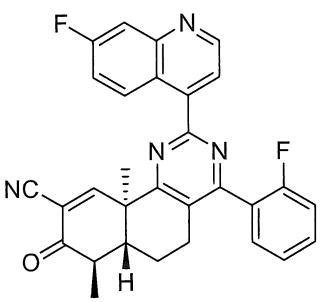
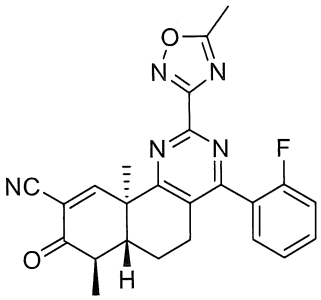
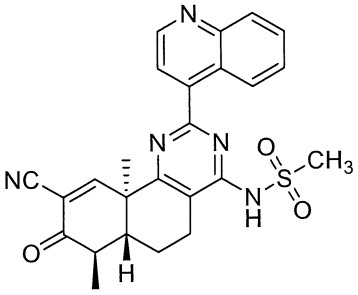
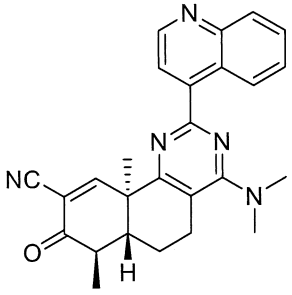
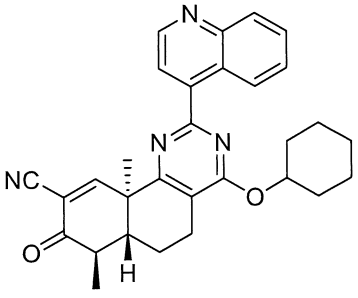
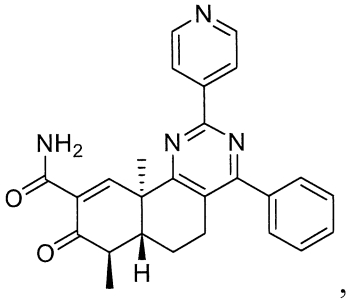
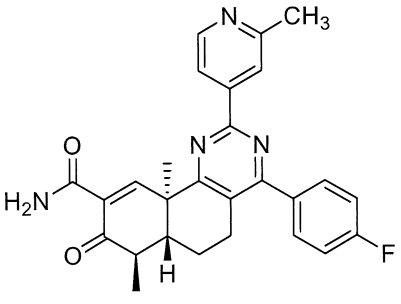
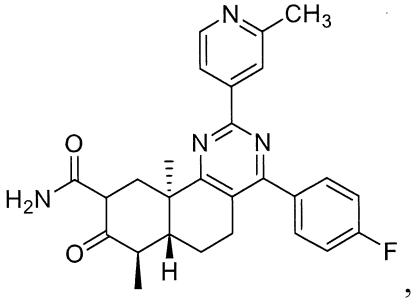

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

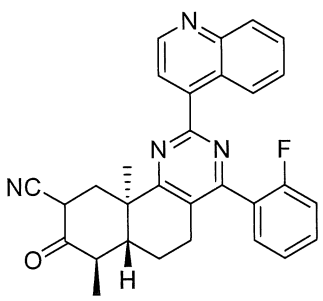
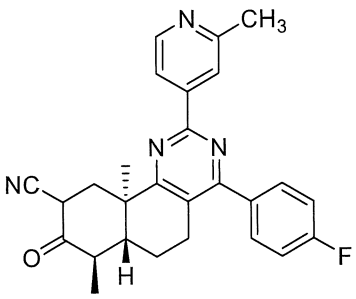
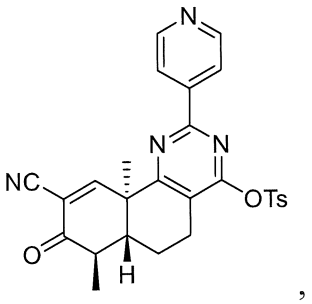
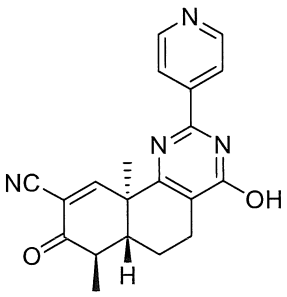
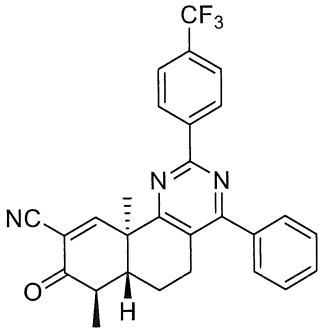
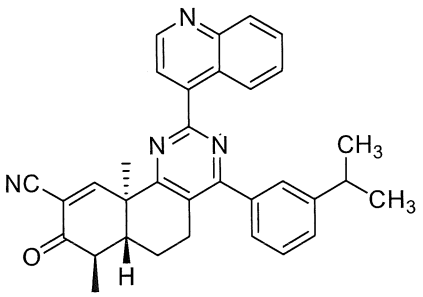
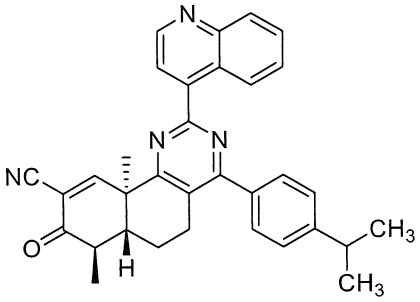
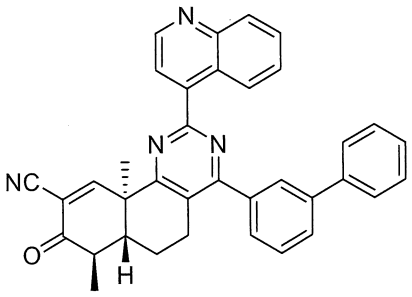
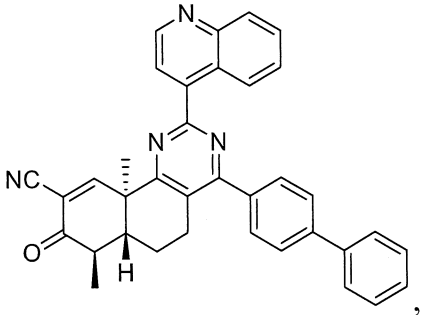
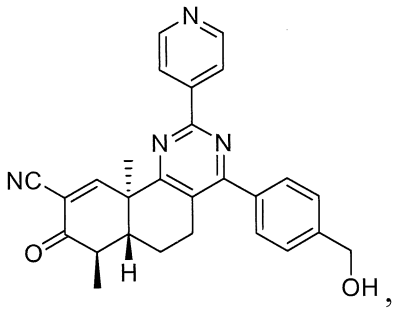
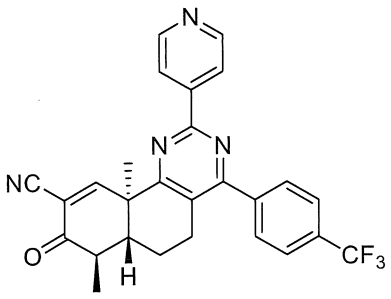
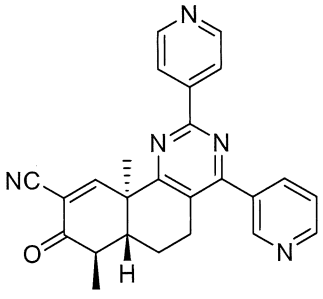
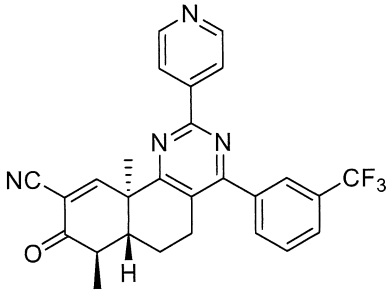

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

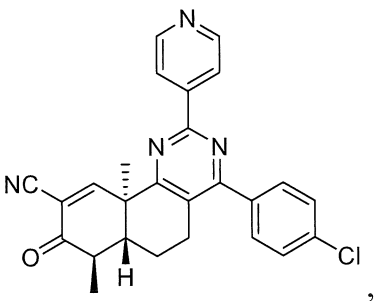
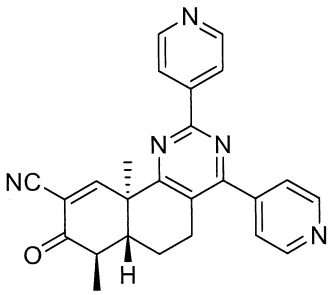
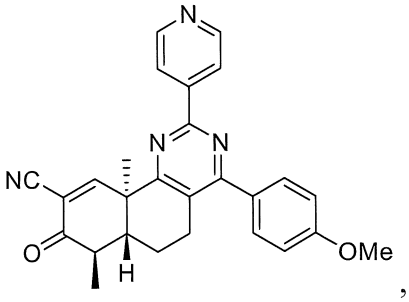
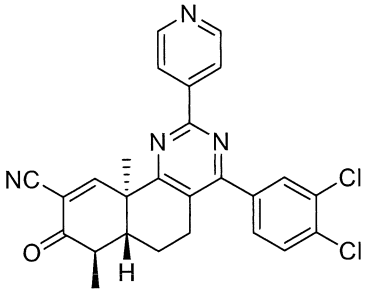
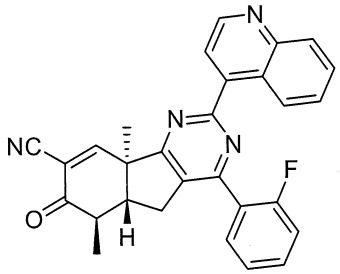
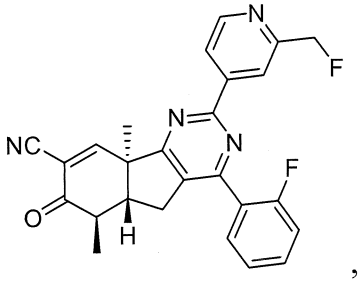
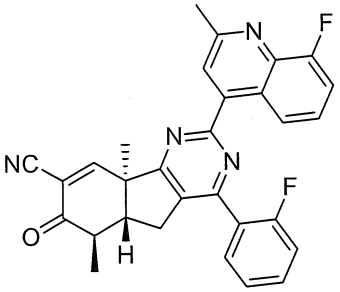
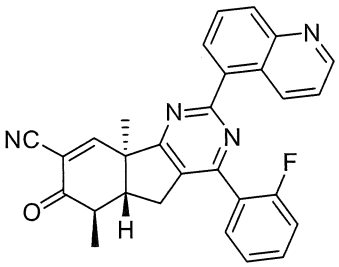
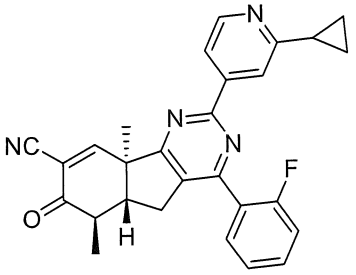
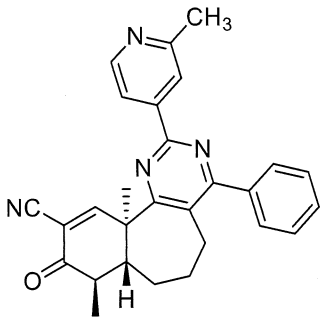
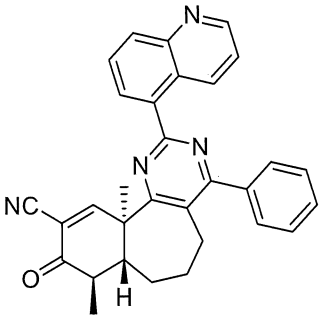
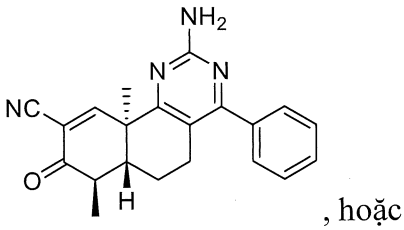
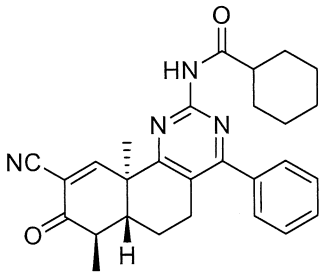
,

,

,

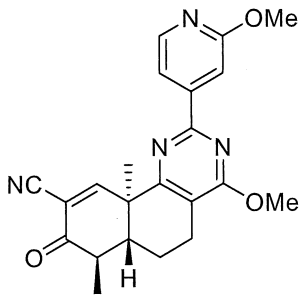
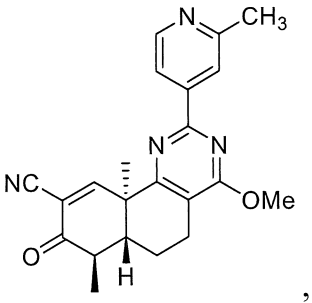
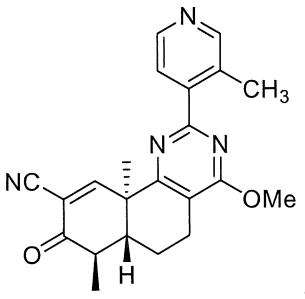
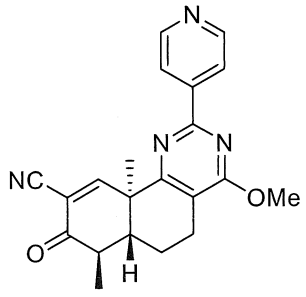
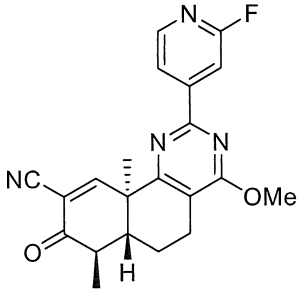
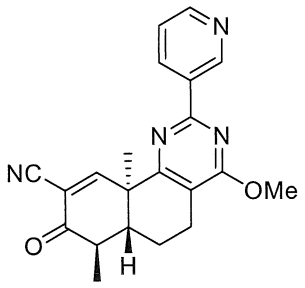
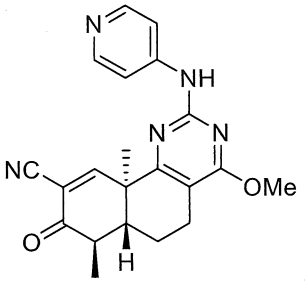
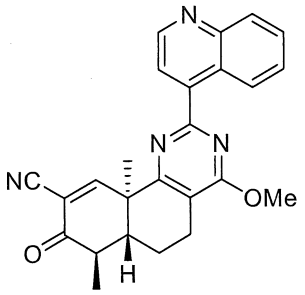
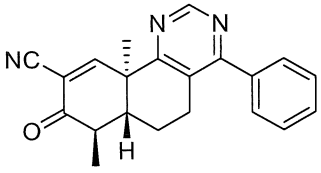
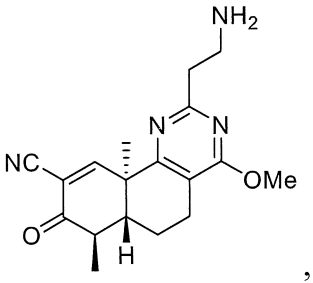
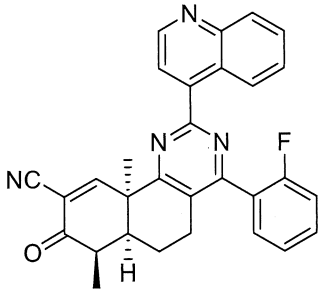
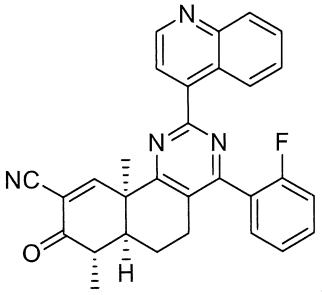

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

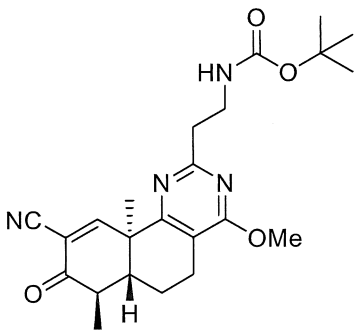














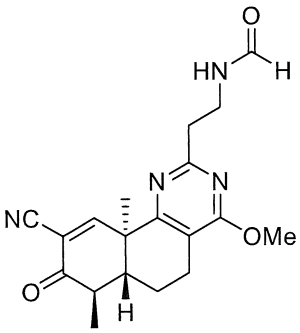

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

,

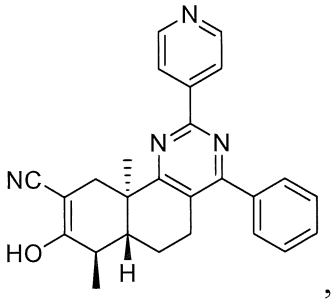
hoặc muối dược dụng của nó.

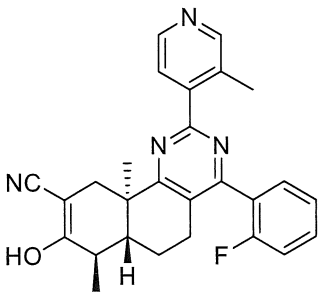
36. Hợp chất có công thức:

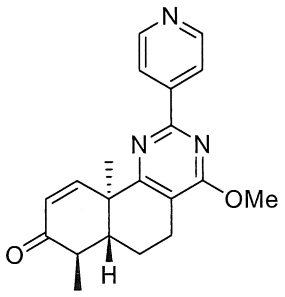

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

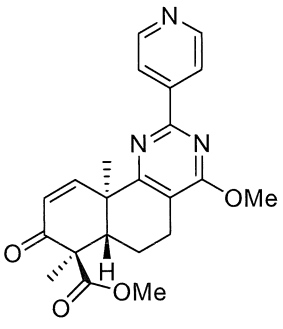


,


,


,


,


, hoặc


;

hoặc muối dược dụng của nó.

37. Chế phẩm dược chứa:

(A) hợp chất theo điểm 1; và

(B) tá dược.

38. Chế phẩm dược theo điểm 37, trong đó chế phẩm dược này được xây dựng công thức bào chế để dùng qua đường miệng, dùng qua đường tiêm, hoặc dùng tại chỗ.

39. Chế phẩm dược theo điểm 38, trong đó chế phẩm dược này được xây dựng công thức bào chế để dùng trong động mạch, dùng trong cơ, dùng trong màng bụng, hoặc dùng trong tĩnh mạch.

40. Chế phẩm dược theo điểm 38, trong đó chế phẩm dược này được xây dựng công thức bào chế để dùng tại chỗ cho da hoặc cho mắt.