



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0048763

(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61P 29/00; A61P 35/00; (13) B
A61P 37/00; A61K 31/53; A61P 31/00

(21) 1-2020-05764

(22) 11/04/2019

(86) PCT/EP2019/059289 11/04/2019

(87) WO2019/197546 17/10/2019

(30) 62/656,041 11/04/2018 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/03/2021 396A

(73) 1. QURIENT CO., LTD. (KR)

C-801, 242, Pangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13487, Republic of Korea

2. LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (DE)

Otto-Hahn-Straße 15, 44227 Dortmund, Germany

(72) NAM, Kiyeon (KR); KIM, Jaeseung (KR); JEON, Yeejin (KR); YU, Donghoon (KR); SEO, Mooyoung (KR); PARK, Dongsik (KR); EICKHOFF, Jan (DE); ZISCHINSKY, Gunther (AU); KOCH, Uwe (DE).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLO-TRIAZIN VÀ/HOẶC PYRAZOLO-PYRIMIDIN ĐƯỢC DÙNG VÀ ĐƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2020-05764

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin và pyrazolo[1,5-a]pyrimidin và/hoặc muối được dụng của chúng, sử dụng các dẫn xuất này làm hoạt chất được dụng, đặc biệt là để phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh tế bào, bệnh viêm nhiễm, bệnh miễn dịch, bệnh tim mạch và nhiễm khuẩn. Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một trong số dẫn xuất pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin và pyrazolo[1,5-a]pyrimidin và/hoặc muối được dụng của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin và pyrazolo[1,5-a]pyrimidin và/hoặc muối được dụng của chúng, sử dụng các dẫn xuất này làm hoạt chất được dụng, đặc biệt là cho phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh tế bào, bệnh viêm nhiễm, bệnh miễn dịch, bệnh tim mạch và nhiễm khuẩn. Hơn nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một trong số dẫn xuất pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazin và pyrazolo[1,5-a]pyrimidin và/hoặc muối được dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thành viên họ kinaza phụ thuộc xyclin (Kinaza phụ thuộc xyclin - CDK) kích hoạt sự di chuyển qua chu trình tế bào đang được xem là đích trị liệu hấp dẫn, đặc biệt là đối với ung thư. Các thành viên họ CDK kiểm soát các quá trình khác như phiên mã và xử lý ARN đã và đang ít được chú ý cho đến nay, mặc dù bằng chứng thử nghiệm về sự tham gia của chúng vào các quá trình bệnh lý khác nhau đang xuất hiện. Cùng với việc kiểm soát chu trình tế bào, phức hợp CDK/xyclin cũng đã được xác định là thành phần bảo tồn của cơ chế phiên mã ARN polymeraza II (Pol II) (*Bregman et al.*, 2000, *Front Biosci.* 5:244–257). Hiện đã biết có 20 CDK của động vật có vú. Trong khi CDK7 - 13 được liên kết với quá trình phiên mã, thì chỉ CDK 1, 2, 4 và 6 cho thấy sự liên kết có thể chứng minh được với chu trình tế bào. Duy nhất trong số các CDK của động vật có vú là CDK7 đã hợp nhất các hoạt tính của kinaza, điều chỉnh cả sự tiến triển lẫn quá trình phiên mã của chu trình tế bào (*Desai et al.*, 1995, *Mol. Cell Biol.* 15, 345-350).

Yếu tố phiên mã chung TFIIF được tinh chế từ tế bào động vật có vú bao gồm mười tiểu đơn vị, bảy trong số đó (p62, p52, p44, p34, XPD, XPB và TTDA) tạo thành phức hợp lõi. Ba tiểu đơn vị (xyclin H, MAT1 và CDK7) từ kinaza hoạt hóa CDK (CAK), được liên kết với lõi của TFIIF thông qua tiểu đơn vị XPD (helicaza trên cơ sở ATP) của phức hợp. Trong quá trình bắt đầu phiên mã, hoạt động helicaza của TFIIF mở ra AND khởi động lõi, trong khi CDK7 phosphoryl

hóa miền đầu tận cùng C (CTD) của Pol II ở serin 5 và 7 (Akhtar et al., 2009, Mol. Cell 34, 387-393) cũng như các yếu tố phiên mã khác kiểm soát quá trình chuyển đổi từ giai đoạn đầu sang giai đoạn kéo dài (Larochelle et al., 2012, Nat. Strut. Mol. Biol. 19, 1108-1115). Do đó, CDK7 là yếu tố cần thiết cho quá trình phiên mã, điều này cho thấy CDK7 là đích cho liệu pháp chữa ung thư, đặc biệt là ung thư phụ thuộc vào quá trình phiên mã.

CDK7 từ lâu đã được khẳng định là có vai trò thiết yếu trong quá trình trao đổi chất và khả năng tồn tại của tế bào. Các chất ức chế CDK phiên mã điều hòa ngược một lượng lớn các protein chống chết theo chương trình tồn tại trong thời gian ngắn, như các tế bào tủy-1 bệnh bạch cầu protein chống chết theo chương trình (Mcl-1), u lympho tế bào B kéo dài thêm (Bcl-xL) và XIAP (IAP liên kết X), D-xyclin, c-Myc, Mdm-2 (dẫn đến sự ổn định của p53), protein p21^{waf1} có quá trình phiên mã được gây ra qua trung gian bởi yếu tố nhân-kappa B (NF-kB) và VEGF gây ra bởi tình trạng thiếu oxy (Shapiro GI. 2006, *J Clin Oncol*; 24(11):1770-83). Chất ức chế kinaza phụ thuộc vào xyclin không chọn lọc phiên mã flavopiridol gây ra sự chết theo chương trình ở nhiều tế bào u tủy thông qua quá trình ức chế phiên mã và điều hòa giảm Mcl-1. Các phát hiện này đã hỗ trợ các định đề trước đây rằng CDK7 có thể là đích có giá trị cho các loại thuốc điều trị bệnh ác tính và các bệnh liên quan đến chu trình tế bào (Lolli G and Johnson LN. 2005. *Cell Cycle* 4:572-577).

Chức năng của CDK7 là chất điều hòa quá trình phiên mã chung và CDK7 là đích điều trị cho nhiều bệnh và hội chứng có liên quan đến các đột biến trong vùng điều hòa và trong các yếu tố phiên mã, đồng yếu tố, chất điều hòa nhiễm sắc và ARN không mã hóa. Các đột biến này có thể góp phần gây ra ung thư, bệnh tự miễn, rối loạn thần kinh, hội chứng chậm phát triển, bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch, và bệnh béo phì, trong số các bệnh khác. Một số yếu tố phiên mã kiểm soát việc tạm dừng giải phóng và kéo dài ARN polymeraza II và, khi sự biểu hiện hoặc chức năng của chúng bị thay đổi, có thể tạo ra các tế bào khối u mạnh (c-Myc) hoặc một số dạng tính tự miễn. (AIRE) (Tong Ihn Lee and Richard A. Young, *Cell*, 2013, 152:1237-1251). Do đó, sự ức chế hoạt tính kinaza CDK7 của người có khả năng

dẫn đến hoạt tính chống tăng sinh thông qua chức năng trong quá trình tiến triển chu trình tế bào và điều hòa phiên mã bằng cách ức chế một số yếu tố phiên mã liên quan đến gen gây ung thư thông qua sự ức chế quá trình phiên mã chung. Điều quan trọng hơn là CDK7 đã được chứng minh là điều hòa sự biểu hiện theo cấp số nhân của các yếu tố phiên mã gây ung thư mạnh hơn so với các gen bảo vệ khác trong tế bào ung thư. Do đó, sự ức chế CDK7 có thể ảnh hưởng khác biệt đến việc phiên mã của một số gen gây ung thư và gen giữ nhà, do đó cửa sổ trị liệu có thể được đảm bảo. Vì lý do này, sự điều hòa phiên mã và sự ức chế được lý thông qua sự ức chế phiên mã chung thích hợp bởi CDK7 có thể được áp dụng để điều trị rối loạn tăng sinh, bao gồm ung thư. Với vai trò là chất điều hòa chung của quá trình phiên mã, CDK7 là đích trị liệu để điều trị cho các bệnh như viêm nhiễm, sao chép vi rút như HIV, EBV, ung thư và bệnh phì đại tim.

Sự biểu hiện của gen HIV-1 được điều hòa bởi một protein chuyển hóa virut(Tat), gây ra sự kéo dài phiên mã của sự lặp lại dài song song của HIV-1. Sự gây ra này đòi hỏi quá trình phosphoryl hóa tăng sự lặp lại của miền đầu tận cùng C của ARN polymeraza II. Để đạt được quá trình phosphoryl hóa tăng, Tat kích thích các kinaza CTD liên quan đến các yếu tố phiên mã chung của phức hợp khởi động, cụ thể là CDK7 liên kết với TFIIH (Nekhai et al.; Biochem J. (2002) 364, 649-657). Các tác giả sáng chế của US 615968 cũng mô tả rằng Tat liên kết với CDK7 và sự tương tác này làm tăng khả năng của CAK để phosphoryl hóa CTD. Các tác giả của US 615968 tiết lộ thêm rằng hoạt tính phiên mã của Tat phụ thuộc vào hoạt tính kinaza của CDK7. Ngoài ra, Young Kyeung Kim và các đồng tác giả kết luận rằng việc tuyển dụng và hoạt hóa TFIIH là bước giới hạn tỷ lệ cho sự xuất hiện của HIV từ độ trễ (Young Kyeung Kim, EMBO (2006) 25, 3596-3604).

Mức CDK7 và CDK9, cũng như các thành phần khác của phức hợp kinaza, MAT-1/xyclin H được điều chỉnh tăng trong quá trình lây nhiễm cytomegalovirut ở người. Ngoài ra, có sự gia tăng các hoạt tính kinaza của CDK7 và CDK9 (Tamrakar et al., Journal of Virology, 2005, 79; 15477-15493).

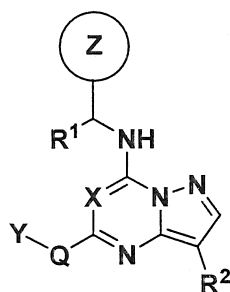
Nhiều loại thuốc kháng vi-rút hướng đích các protein của vi-rút. Các loại thuốc này có nhược điểm là virut thường phát triển kháng lại các loại thuốc này.

Thuốc kháng vi-rút hướng đích các protein tế bào cần thiết cho quá trình của vi-rút, như CDK7, có thể khắc phục được nhược điểm này. Các loại thuốc này có thể có hiệu quả hơn nữa trong việc điều trị một số loại virus không liên quan và tác dụng của chúng phải phụ thuộc vào các thuốc kháng virus truyền thống. Chất ức chế CDK7, có chức năng kép là hoạt hóa kinaza bằng CDK và điều hòa phiên mã rất hiệu quả trong việc điều trị một số loại virus.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và/hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng làm hoạt chất dược dụng, đặc biệt là cho phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh tế bào, bệnh viêm nhiễm, bệnh miễn dịch, bệnh tim mạch và nhiễm khuẩn, cũng như chế phẩm chứa ít nhất một trong số các hợp chất này và/hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần hoạt dược.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất pyrazolo-triazin hoặc pyrazolo-pyrimidin được xác định bằng công thức chung I:



Công thức I

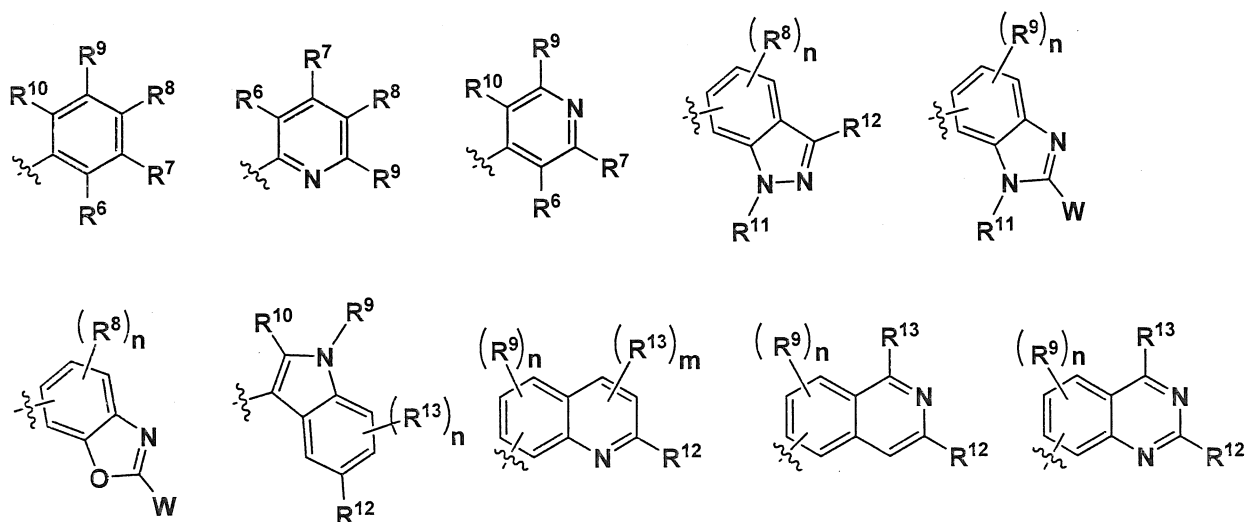
trong đó:

X, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CH và N;

Q hoặc có mặt hoặc độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm -NH-, -NH(CH₂)-, -NH(CH₂)₂-, -NH(C=O)-, -NHSO₂-, -O-, -O(CH₂)-, -(C=O)-, -(C=O)NH- và -(C=O)(CH₂)-;

Y, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm C₃-C₈ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, và C₁-C₆ alkyl, trong đó C₁-C₆ alkyl được thế bằng một hoặc hai trong số -OR⁵, -N(R⁵)R⁵, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl, C₃-C₈

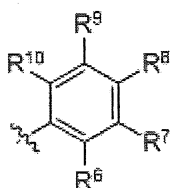
Z là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm A sau;



Nhóm A

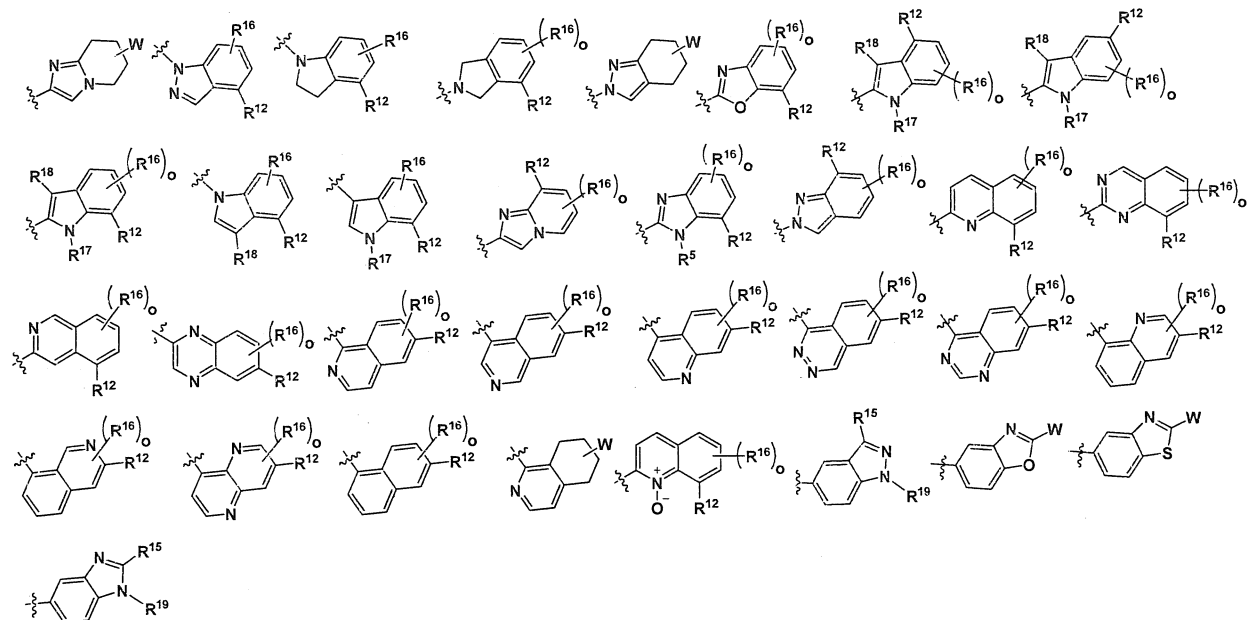
Trong đó $n = 1, 2$, hoặc 3 ; $m = 1$, hoặc 2 ;

R^6 và R^7 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-NH(C=O)R^{14}$, $-NHR^{14}$, $-OR^{14}$ và cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B sau, với



với điều kiện, khi Z là

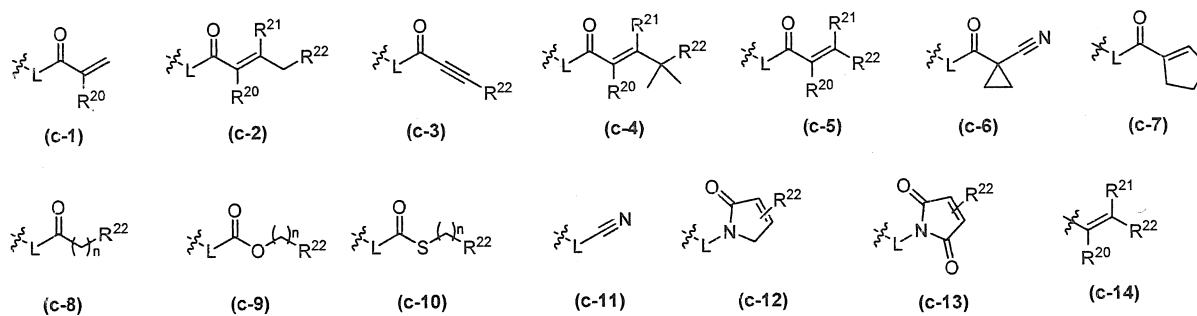
, một trong số R^6 và R^7 không phải là H;



Nhóm B

trong đó, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ 1, 2 và 3;

W là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm C sau;



Nhóm C

L không có mặt hoặc, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O- và -NH-;

trong đó n, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ 1, 2 và 3;

R^8 , R^9 và R^{10} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-\text{OR}^5$, $-\text{CN}$ và C_1 - C_6 alkyl được thế bằng -OH, $-\text{OR}^5$ hoặc $-\text{NHR}^5$;

R^{11} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl và W, như được xác định trên đây;

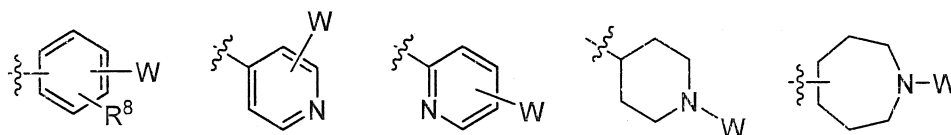
R^{12} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ hydro và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{11} là W, R^{12} là hydro;

R^{13} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{CN}$ và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{13} là W, R^{12} là hydro;

R^{14} là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm D;



Nhóm D

R^{15} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ hydro và W, như được xác định trên đây;

R^{16} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{CN}$ và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{16} là W, R^{12} là hydro;

R^{17} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^{18} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-NH_2$, $-OR^5$ và $-CN$;

R^{19} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{19} là W, R^{15} là hydro;

R^{20} và R^{21} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-OR^5$, heteroxyclyl và $-CN$;

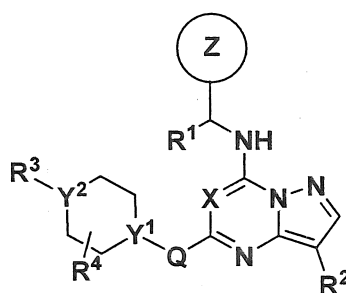
R^{22} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl, $-N(R^5)_2$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}CH_2(CO)NH_2$, heteroxyclyl, $-OR^5$ và $-CN$;

hoặc chất đồng phân đối quang, dạng đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang, raxemat của các hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất chất đồng phân đối quang, dạng đồng phân lập thể, hỗn hợp của chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang, đồng phân của các hợp chất nêu trên và muối được dụng của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức chung Ia:



Công thức Ia

trong đó:

X, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CH và N;

Y¹, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CH, C(OH) và N;

Y², độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CH, C(OH) và N;

Q không có mặt hoặc, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -NH-, -NH(CH₂)-, -NH(C=O)-, -NHSO₂-, -O-, -O(CH₂)-, -(C=O)- và -(C=O)(CH₂)-;

R¹, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và metyl;

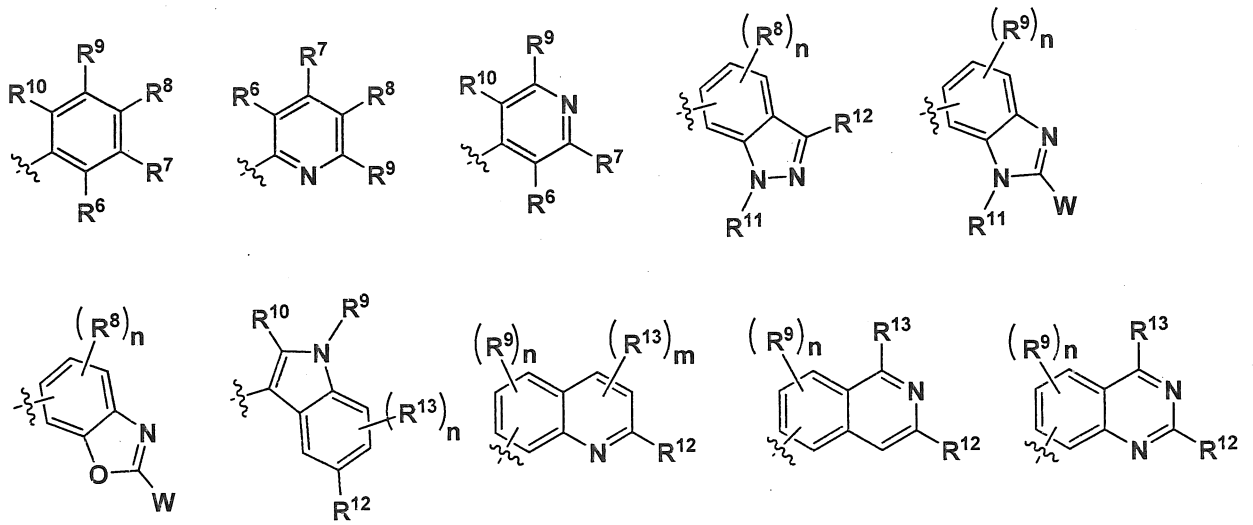
R², trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ xycloalkyl, -CN, -(C=O)CH₃ và C₁-C₃ haloalkyl, nhóm bất kỳ trong số đó tùy ý được thế;

R³, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, halogen, -N(R⁵)₂, -NH(C=O)R⁵, -(C=O)NH₂, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkyl được thế bằng -OH hoặc -NH₂;

R⁴, trong mỗi trường hợp, không có mặt hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OH, -OR⁵, -NH₂, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkyl được thế bằng -OH hoặc -NH₂;

R⁵, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ haloalkyl;

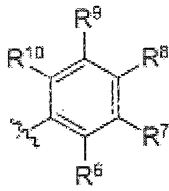
Z là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm A sau;



Nhóm A

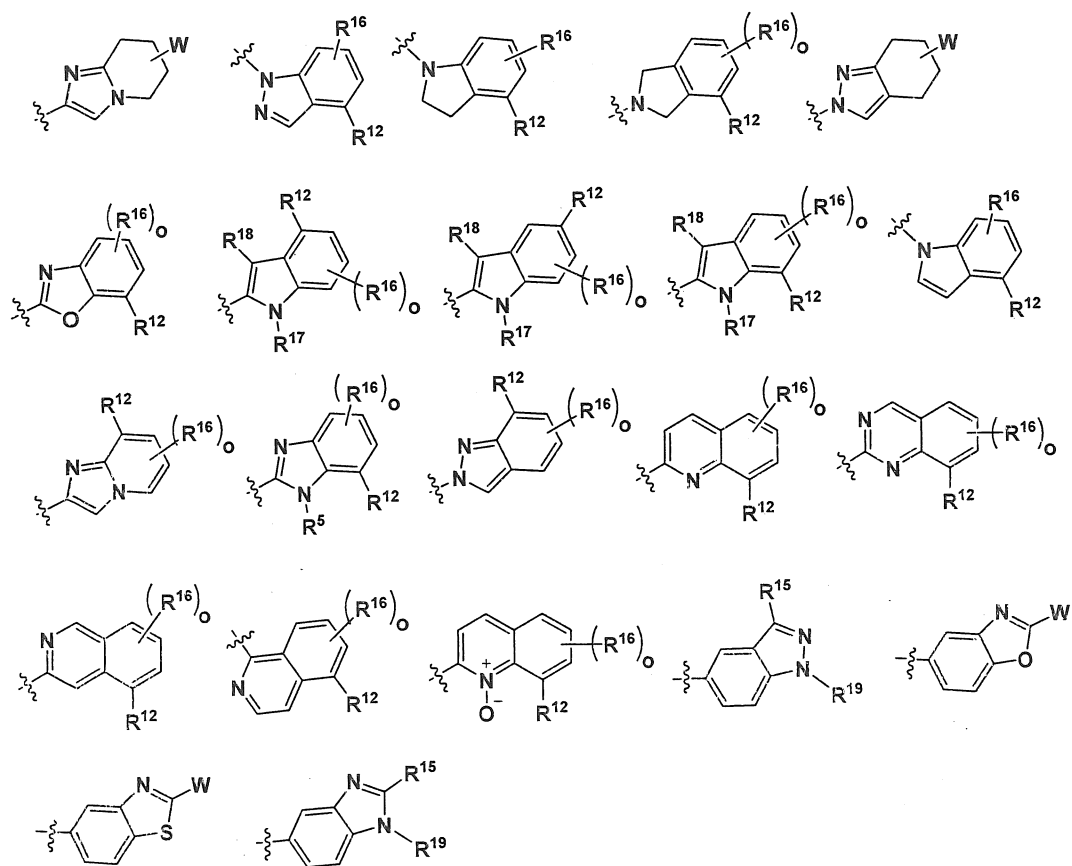
trong đó $n = 1, 2$, hoặc 3 ; $m = 1$, hoặc 2 ;

R^6 và R^7 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-NH(C=O)R^{14}$, $-NHR^{14}$, $-OR^{14}$ và cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B sau, với



với điều kiện, khi Z là

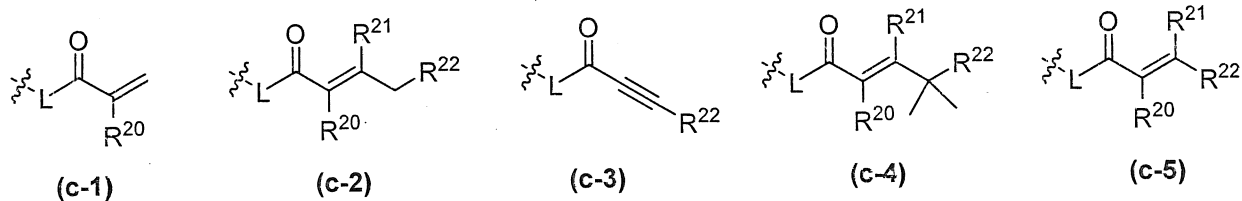
, một trong số R^6 và R^7 không phải là H;



Nhóm B

trong đó $o = 1, 2$ hoặc 3 ;

W là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm C sau;



Nhóm C

L không có mặt hoặc, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O- và -NH-;

R^8 , R^9 và R^{10} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-OR^5$, $-CN$ và C_1 - C_6 alkyl được thế bằng -OH, $-OR^5$ hoặc $-NHR^5$;

R^{11} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl,

C_3 - C_{10} xycloalkyl và W, như được xác định trên đây;

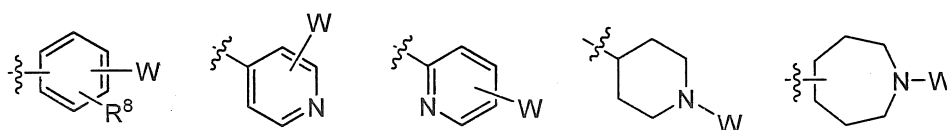
R^{12} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ hydro và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{11} là W, R^{12} là hydro;

R^{13} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-NH_2$, $-OR^5$, $-CN$ và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{13} là W, R^{12} là hydro;

R^{14} là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm D;



Nhóm D

R^{15} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ hydro và W, như được xác định trên đây;

R^{16} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-NH_2$, $-OR^5$, $-CN$ và W, như được xác định trên đây;

Trong đó nếu R^{16} là W, R^{12} là hydro;

R^{17} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^{18} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-NH_2$, $-OR^5$ và $-CN$;

R^{19} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl và W, như được xác định trên đây;

Trong đó, nếu R^{19} là W, R^{15} là hydro;

R^{20} và R^{21} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, $-OR^5$, dị vòng và $-CN$;

R^{22} , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl, $-N(R^5)_2$, $-NR^{19}R^{20}$, dị vòng, $-OR^5$ và $-CN$.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I hoặc công thức Ia nêu trên,

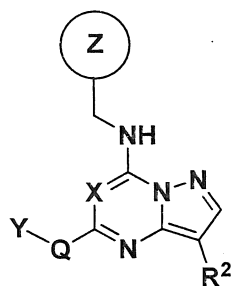
ít nhất một trong số Z , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} và R^{19} là W , như được xác định trên đây cho công thức chung I, hoặc là cấu trúc chứa W , như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I hoặc công thức Ia nêu trên chính xác một trong số Z , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} và R^{19} là W , như được xác định trên đây cho công thức chung I, hoặc là cấu trúc chứa W , như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án, ít nhất một trong số Z , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} và R^{19} là W , như được xác định trên đây, hoặc là cấu trúc chứa W , như được xác định trên đây cho công thức chung Ia.

Theo một phương án, chính xác một trong số Z , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} và R^{19} là W , như được xác định trên đây, hoặc là cấu trúc chứa W , như được xác định trên đây cho công thức chung Ia.

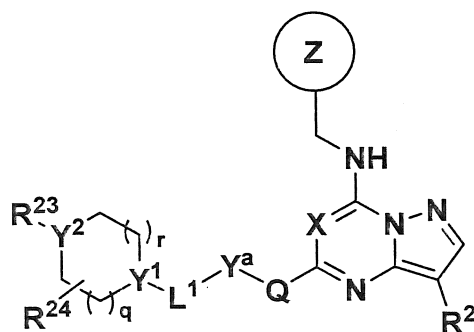
Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên, R^1 là hydro và hợp chất có công thức chung II:



Công thức II

trong đó X , Y , Z , R^2 và Q là như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức chung III:



Công thức III

trong đó X, Z, R² và Q là như được xác định trên đây cho công thức chung I, và Y^a hoặc có mặt hoặc độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl được thế bằng một hoặc hai trong số C₁-C₆ alkyl, -OR⁵, -N(R⁵)R⁵, và halogen, heteroaryl được thế bằng một hoặc hai trong số C₁-C₆ alkyl, -OR⁵, -N(R⁵)R⁵ và halogen, heterocyclyl được thế bằng một hoặc hai trong số R²³ và R²⁴;

R²³ hoặc có mặt hoặc độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OR⁵, halogen, -N(R⁵)R⁵, -NH(C=O)R⁵, -(C=O)NH₂, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkyl được thế bằng -OH hoặc -NH₂;

R²⁴, độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, -OR⁵, -N(R⁵)R⁵, (=O), aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkyl được thế bằng -OH hoặc -NH₂;

trong đó R⁵ là như được xác định trong điểm 1;

L¹ hoặc có mặt hoặc độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm -NH-, -NH(CH₂)-, -NH(C=O)-, -NHSO₂-, -O-, -O(CH₂)-, -(C=O)-, -(C=O)NH- và -(C=O)(CH₂)-;

Y¹, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CH, C(OH) và N;

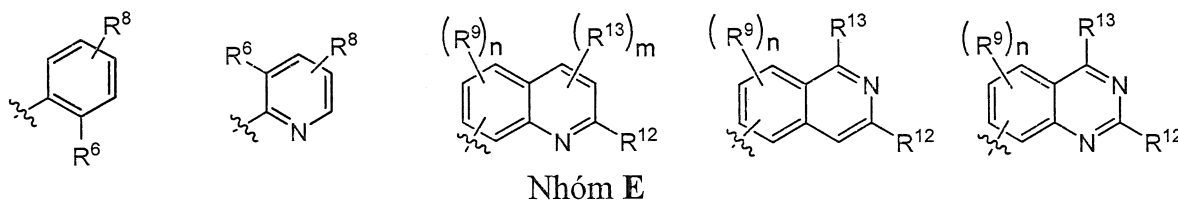
Y², độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CH, C(OH), O và N;

q, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ 0, 1 và 2;

r, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I hoặc công thức chung Ia nêu trên

Z là Z¹, và Z¹ là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm E sau;



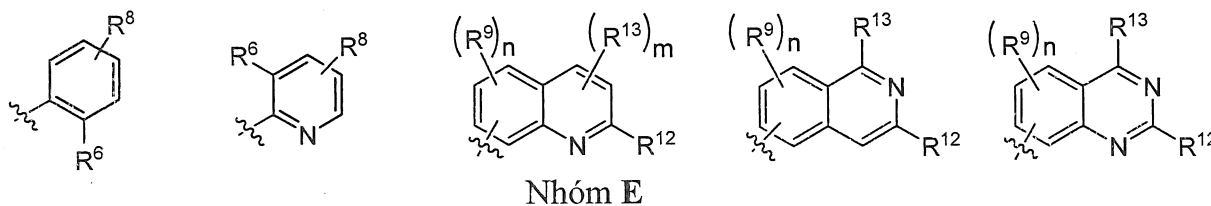
trong đó m, độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ 1 và 2; và

n như được xác định trên đây cho công thức chung I;

R^8 , R^9 , R^{12} và R^{13} là như được xác định trên đây cho công thức chung I;

R^6 là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung Ia nêu trên,
Z là Z^1 , và Z^1 là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm E sau;

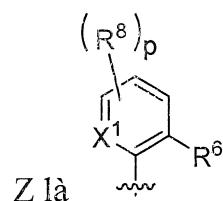


trong đó $n = 1, 2$, hoặc 3 ; $m = 1$ hoặc 2 ;

R^8 , R^9 , R^{12} và R^{13} là như được xác định trên đây; và

R^6 là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B như được xác định trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I hoặc công thức chung Ia nêu trên,



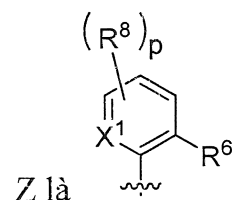
p , độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ $0, 1, 2$ và 3 ;

X^1 , độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CR^8 và N ;

R^6 là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B, như được xác định trên đây cho công thức chung I; và

R^8 như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung Ia nêu trên,



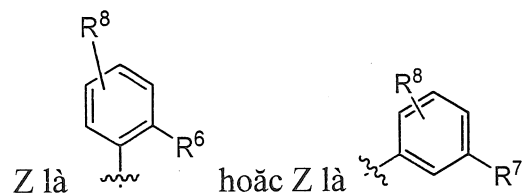
p bằng $0, 1, 2$ hoặc 3

X^1 , độc lập trong mỗi trường hợp, được chọn từ CR^8 và N ;

R^6 là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B, như được xác định trên đây; và

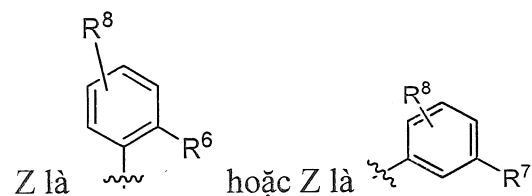
R^8 như được xác định trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I hoặc công thức chung Ia nêu trên,



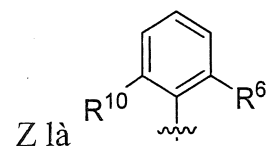
trong đó $R^6 - R^8$ là như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung Ia nêu trên,



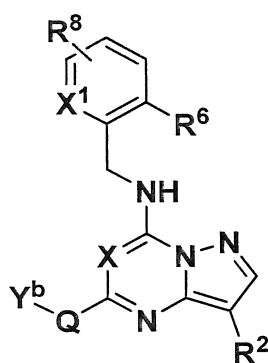
trong đó $R^6 - R^8$ là như được xác định trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên,



trong đó R^6 và R^{10} là như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức chung IV:

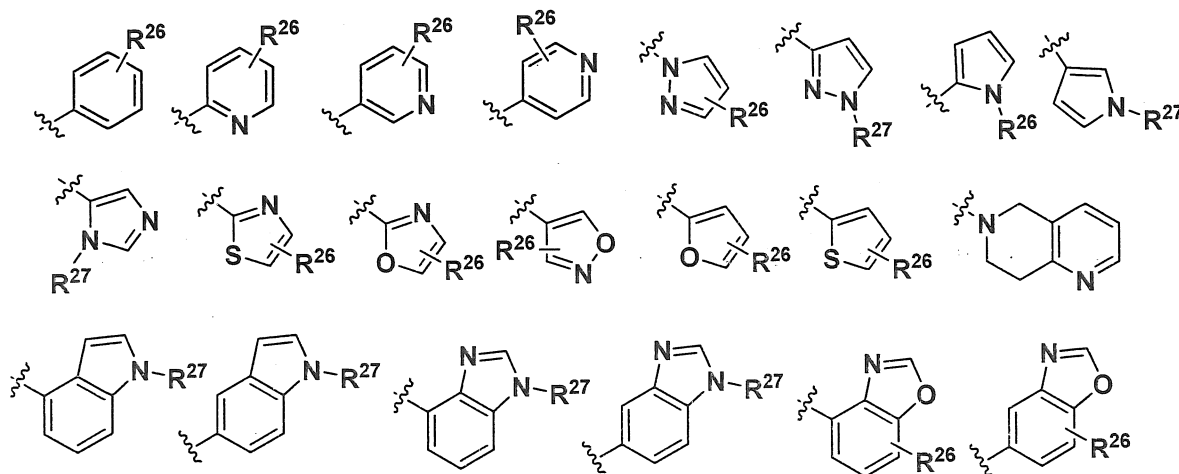


Công thức IV

trong đó X, X¹, R⁶, R⁸ và Q là như được xác định trên đây cho công thức chung I,
và

X¹ như được xác định trên đây;

trong đó Y^b là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm F sau;



Nhóm F

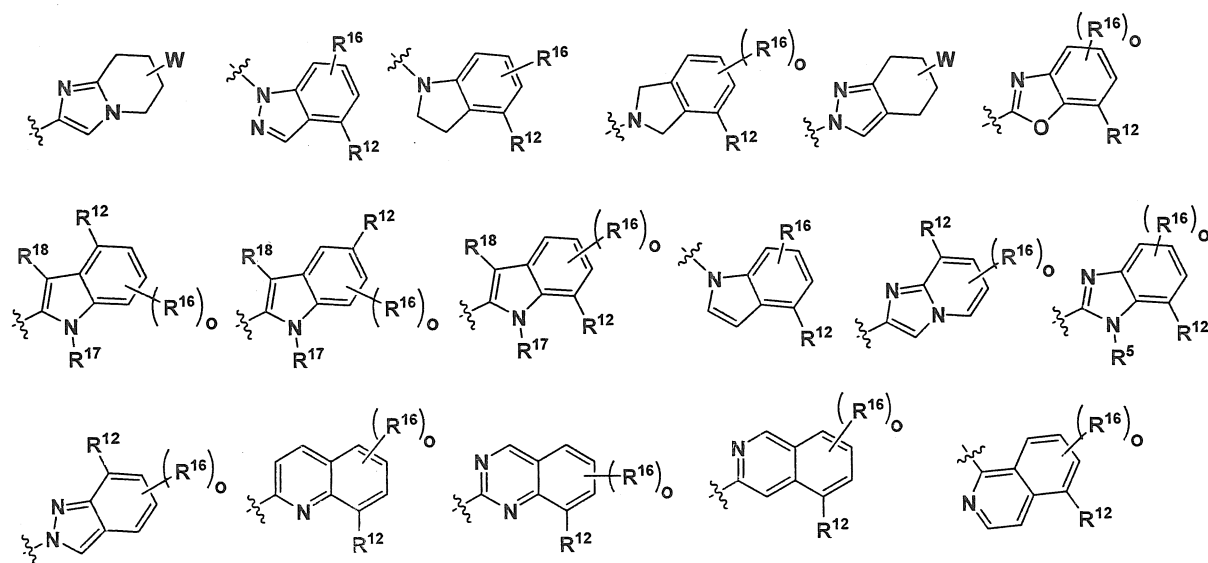
R²⁶ và R²⁷ hoặc có mặt hoặc độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OR⁵, halogen, -N(R⁵)R⁵, -NH(C=O)R⁵, -(C=O)NH₂, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C₁-C₆ alkyl và C₁-C₆ alkyl được thế bằng -OH hoặc -NH₂; trong đó R⁵ như được xác định trên đây cho công thức chung I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên,
R² là C₁-C₆ alkyl.

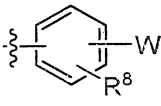
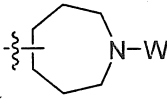
Theo một phương án của hợp chất có công thức chung Ia nêu trên,
R² là C₁-C₆ alkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên hoặc công thức chung Ia nêu trên,

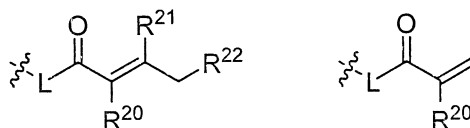
R⁶ và R⁷, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ -NH(C=O)R¹⁴, -NHR¹⁴, -OR¹⁴, cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm B' sau:



Nhóm B'

trong đó R¹⁴ được chọn từ nhóm bao gồm  và , trong đó R⁵, R⁸, R¹², R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ và W là như được xác định trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung I nêu trên hoặc công thức chung Ia nêu trên,



W được chọn từ nhóm bao gồm (c-2) ... và (c-1)

R²⁰ – R²² và L là như được xác định trên đây.

Theo một phương án của hợp chất có công thức chung Ia nêu trên hoặc công thức chung III nêu trên,

Y¹ là N, Y² là CH, và R³ là –N(R⁵)₂, R⁵ là như được xác định trên đây.

Theo một phương án, sáng chế cũng đề xuất muối được dụng của hợp chất theo sáng chế, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất được chọn từ các cấu trúc 1 – 88, như được liệt kê thêm dưới đây trong Bảng 7.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất

theo sáng chế như được xác định trong bản mô tả này, dưới dạng hoạt chất, cùng với ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế như được xác định trong bản mô tả này, để dùng làm hoạt dược hoặc hoạt chất được dụng, trong đó tốt hơn là hoạt dược hoặc hoạt chất được dụng này có hoạt tính ức chế đối với kinaza phụ thuộc cyclin 7 (CDK7).

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế, như được xác định trong bản mô tả này, để dùng trong phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến quá trình ức chế sự chết theo chương trình, hoạt tính phiên mã bất thường và/hoặc sự ngừng chu trình tế bào bởi hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của một hoặc một số kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), đặc biệt là kinaza phụ thuộc cyclin 7 (CDK7), trong đó bệnh được chọn từ bệnh tăng sinh, nhiễm khuẩn, bao gồm bệnh cơ hội, bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn, và bệnh viêm nhiễm.

Theo một phương án, bệnh liên quan đến quá trình ức chế sự chết theo chương trình, hoạt tính phiên mã bất thường và/hoặc sự ngừng chu trình tế bào bởi hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của một hoặc một số kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), đặc biệt là kinaza phụ thuộc cyclin 7 (CDK7), là bệnh liên quan đến, kèm theo bởi, gây ra bởi và/hoặc gây cảm ứng bởi sự rối loạn chức năng và/hoặc sự tăng chức năng CDK7. Theo một phương án, bệnh liên quan đến quá trình ức chế sự chết theo chương trình, hoạt tính phiên mã bất thường và/hoặc sự ngừng chu trình tế bào bởi hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của một hoặc một số kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), đặc biệt là kinaza phụ thuộc cyclin 7 (CDK7), là bệnh tăng sinh. Theo một phương án, bệnh tăng sinh này là ung thư.

Theo một phương án, ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư biểu mô tuyến, khối u ác tính màng mạch, bệnh bạch cầu cấp tính, u xơ thần kinh thính giác, ung thư biểu mô ống cột, ung thư biểu mô hậu môn, u bào hình sao, ung thư biểu mô tế bào nền, ung thư tụy, khối u Desmoid, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô cuống phổi, ung thư vú phụ thuộc và không phụ thuộc vào estrogen, ung thư hệ

bạch huyết Burkitt, ung thư hoàng thể, ung thư biểu mô khối u nguyên phát không
 xác định (hội chứng CUP), ung thư đại trực tràng, ung thư ruột non, khối u ruột
 non, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô màng trong dạ con, u màng não thất,
 dạng ung thư biểu mô, khối u Ewing, khối u dạ dày-ruột, ung thư dạ dày, ung thư
 đại trực tràng, ung thư biểu mô đại trực tràng, ung thư tử cung, ung thư cổ, cổ tử
 cung, u nguyên bào thần kinh đệm, khối u phụ khoa, khối u tai, mũi và họng, khối u
 máu, bệnh bạch cầu tế bào lông, ung thư niệu đạo, ung thư da, ung thư da tinh
 hoàn, khối u não (khối u thần kinh đệm), khối u ác tính não, ung thư tinh hoàn, khối
 u tuyến yên, hạch dạng ung thư, sacom Kaposi, ung thư thanh quản, khối u tế bào
 mầm, ung thư xương, ung thư biểu mô đại trực tràng, khối u đầu và cổ (khối u của
 vùng tai, mũi và họng), ung thư biểu mô ruột kết, u sọ hầu, ung thư khoang miệng
 (ung thư ở vùng miệng và trên môi), ung thư của hệ thần kinh trung ương, ung thư
 gan, khối u ác tính gan, bệnh bạch cầu, khối u mí mắt, ung thư phổi, ung thư hệ
 bạch huyết, ung thư dạ dày, khối u ác tính, chứng tạo u tân sản ác tính, khối u ác
 tính đường dạ dày-ruột, ung thư biểu mô vú, ung thư trực tràng, u nguyên bào tủy,
 khối u ác tính, u màng não, ung thư hệ bạch huyết Hodgkin/không Hodgkin, khối u
 sùi dạng nấm, ung thư mũi, u xơ thần kinh, u nguyên bào thần kinh, ung thư thận,
 ung thư biểu mô tế bào thận, u thần kinh đệm ít nhánh, ung thư biểu mô thực quản,
 ung thư biểu mô tủy xương và ung thư biểu mô tạo xương, u xương ác tính, ung thư
 biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô tuyến tụy, ung thư dương vật, u tương bào,
 ung thư tuyến tiền liệt, ung thư hầu, ung thư biểu mô trực tràng, khối u ác tính ở
 mắt, ung thư âm đạo, ung thư biểu mô tuyến giáp, ung thư thực quản, ung thư hệ
 bạch huyết tế bào T, khối u tuyến ức, ung thư biểu mô ống, khối u mắt, ung thư
 niệu đạo, khối u tiết niệu, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp xâm lấn, ung thư âm
 hộ, mụn cóc, khối u mô mềm, sacom mô mềm, u nguyên bào thận, ung thư biểu mô
 cổ, ung thư lưỡi, ung thư biểu mô ống dẫn trứng xâm lấn, ung thư biểu mô tiểu thùy
 xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn trứng tại chỗ, ung thư biểu mô thùy con tại chỗ,
 ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, u tuyến
 cuống phổi, u nguyên bào phổi, u trung biểu mô, khối u thần kinh đệm cuống não,
 u thần kinh đệm dưới đồi, u bào hình sao tiểu não, u bào hình sao não trước, khối u

biểu bì thần kinh, khối u tuyến tủy, sacom tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư biểu mô tuyến hậu môn, khối u tế bào lớn, khối u khung xương chậu, khối u niệu quản, ung thư thận dạng nhú di truyền, ung thư thận dạng nhú lẻ tẻ, khối u ác tính nội nhãn cầu, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật, ung thư biểu mô đường mật tế bào gan hỗn hợp, ung thư biểu mô tế bào vảy, khối u ác tính, ung thư da tế bào Merkel, ung thư da khối u lành tính, ung thư hạ hầu, ung thư mũi-hầu, ung thư miệng-hầu, ung thư khoang miệng, ung thư tế bào vảy, khối u ác tính khoang miệng, ung thư hệ bạch huyết liên quan đến AIDS, ung thư hệ bạch huyết tế bào T của da, ung thư hệ bạch huyết của hệ thần kinh trung ương, u mô bào xơ ác tính, sacom bạch huyết, sacom cơ vân, bệnh mô ác tính, sacom nguyên bào sợi, sacom mạch máu ác tính, u nguyên bào mạch máu, sacom u cơ trơn (LMS), ung thư biểu mô tuyến vú ở chó, và ung thư biểu mô tuyến vú ở mèo.

Theo một phương án, nhiễm khuẩn này, bao gồm bệnh cơ hội, được chọn từ AIDS, nhiễm khuẩn Adenovirut, bệnh nang sán chó tổ ong (AHD), bệnh do amip gây ra, bệnh nhiễm ấu trùng giun, bệnh nhiễm ấu trùng giun Anisakis, bệnh than, nhiễm khuẩn do Babesia, nhiễm khuẩn do Balantidium, nhiễm khuẩn Baylisascaris, bệnh sốt óc (bệnh sán máng), nhiễm khuẩn Blastocystis hominis, bệnh Lyme do nhiễm khuẩn Borrelia, chứng ngộ độc thịt, bệnh tiêu chảy Brainerd, nhiễm khuẩn Brucella, bệnh viêm não thể bọt ở bò (BSE), bệnh viêm nấm Candida, nhiễm giun Capillaris, hội chứng mệt mỏi mãn tính (CFS), bệnh Chagas, thủy đậu, nhiễm khuẩn Chlamydia pneumoniae, bệnh dịch tả, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh Creutzfeldt-Jakob (CJD), bệnh sán lá gan nhỏ, bệnh ấu trùng di chuyển ở da (CLM), bệnh nấm Coccidioidomycosis, chứng đỏ mắt, bệnh do Cocksackievirut A16 (Cox A16), bệnh nấm Cryptococcus, nhiễm khuẩn Cryptosporidium, bệnh sốt Tây sông Nile, bệnh nhiễm ký sinh trùng Cyclospora, nhiễm ấu trùng sán lợn hệ thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn Cytomegalovirut, bệnh sốt xuất huyết, nhiễm khuẩn Dipylidium caninum, bệnh sốt xuất huyết Ebola (EHF), bệnh bạch cầu phế nang (AE), bệnh viêm não, nhiễm khuẩn Entamoeba coli, nhiễm khuẩn Entamoeba dispar, nhiễm khuẩn Entamoeba hartmanni, nhiễm khuẩn Entamoeba polecki, nhiễm khuẩn giun tròn, nhiễm khuẩn Enterovirut (Bại liệt/không bại liệt), nhiễm

virut Epstein Barr, nhiễm khuẩn *Escherichia coli*, nhiễm khuẩn do thực phẩm, bệnh lở mồm long móng, bệnh viêm da do nấm, bệnh nhiễm nấm, bệnh viêm dạ dày-ruột, bệnh liên cầu lợn Nhóm A, bệnh liên cầu lợn Nhóm B, bệnh Hansen (bệnh phong), hội chứng phổi do Hantavirut, nhiễm chảy đầu (bệnh chảy rận), nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*, bệnh về máu, nhiễm virut Hendra, bệnh viêm gan (HCV, HBV), bệnh do Herpes Zoster (bệnh giò leo), nhiễm khuẩn HIV, bệnh sốt rái hời ở người, nhiễm virut cúm hợp bào ở người, bệnh cúm, nhiễm nấm lan tỏa Isosporiasis, bệnh sốt Lassa, bệnh Leishmania, bệnh Leishmania nội tạng (VL), bệnh sốt rét, bệnh sốt xuất huyết Marburg, bệnh sởi, bệnh viêm động mạch, nhiễm khuẩn phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC), nhiễm khuẩn *Naegleria*, nhiễm khuẩn bệnh viện, nhiễm khuẩn *Amebae* đường ruột không gây bệnh, bệnh mù sông, bệnh sán lá gan nhỏ, nhiễm khuẩn virut gây u nhú, nhiễm khuẩn Parvovirut, bệnh dịch hạch, bệnh phổi do nấm *Pneumocystis* (PCP), nhiễm khuẩn Polyomavirut, bệnh sốt Q, bệnh dại, nhiễm vi rút hợp bào hô hấp (RSV), bệnh sốt thấp khớp, bệnh sốt thung lũng Rift, nhiễm khuẩn Rotavirut, nhiễm khuẩn giun tròn, nhiễm khuẩn *Salmonella*, bệnh ghẻ, bệnh lỵ, bệnh zô-na, chứng ngủ say, bệnh đậu mùa, bệnh nhiễm khuẩn cầu chuỗi, nhiễm khuẩn sán xơ mít, bệnh uốn ván, hội chứng sốc nhiễm độc, bệnh lao phổi, tá tràng, nhiễm khuẩn tả biển, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn phẩy, bệnh sốt xuất huyết do virut, mụn cóc, nhiễm khuẩn qua nước, nhiễm khuẩn virut Bệnh thủy đậu-Zoster, bệnh ho gà và sốt vàng.

Theo một phương án, bệnh miễn dịch và/hoặc bệnh tự miễn được chọn từ bệnh hen, bệnh đái tháo đường, bệnh thấp khớp, AIDS, thải loại mô và cơ quan cấy ghép, bệnh viêm mũi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh loãng xương, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm xoang, lupus ban đỏ, nhiễm trùng tái phát, bệnh viêm da do di truyền/eczema và dị ứng nghề nghiệp, dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc, phản ứng phản vệ nghiêm trọng, phản vệ, biểu hiện của bệnh dị ứng, suy giảm miễn dịch nguyên phát, trạng thái thiếu hụt kháng thể, chứng suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào, chứng suy giảm miễn dịch kết hợp nghiêm trọng, hội chứng DiGeorge, hội chứng IgE cao (HIES), hội chứng Wiskott-Aldrich (WAS), chứng thất điều-giãn mạch, ung thư qua trung gian miễn dịch, khuyết tật tế bào bạch cầu, bệnh tự miễn,

bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh đái tháo đường qua trung gian miễn dịch hoặc Typ 1, bệnh viêm thận tiểu cầu qua trung gian miễn dịch, bệnh cứng da, bệnh thiếu máu ác tính, chứng rụng tóc, bệnh pemphigus, bệnh pemphigus thể thông thường, bệnh nhược cơ, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh vẩy nến, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Hashimoto, bệnh viêm bì cơ, hội chứng Goodpasture (GPS), bệnh nhược cơ (MG), bệnh viêm mắt giao cảm, viêm màng mạch nhỏ Phakogene, bệnh viêm gan nặng theo chu kỳ, chứng xơ gan mật nguyên phát, bệnh thiếu máu tan máu tự miễn, và bệnh Werlhof.

Theo một phương án, bệnh viêm nhiễm được gây ra, được gây cảm ứng, được khơi mào và/hoặc được tăng cường bởi vi khuẩn, virus, prion, vật ký sinh, nấm, và/hoặc gây ra bởi các tác nhân kích thích, chấn thương, chuyển hóa, dị ứng, tự miễn dịch hoặc vô căn.

Theo một phương án, bệnh viêm nhiễm được chọn từ nhóm bao gồm hoặc gồm bệnh viêm nhiễm hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh viêm khớp, bệnh viêm nhiễm mạch máu, bệnh viêm nhiễm tai giữa, bệnh viêm ruột, bệnh viêm nhiễm da, bệnh viêm màng bồ đào, và bệnh viêm nhiễm thanh quản.

Theo một phương án, bệnh viêm nhiễm được chọn từ bệnh viêm nhiễm hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh viêm khớp, bệnh viêm nhiễm mạch máu, bệnh viêm nhiễm tai giữa, bệnh viêm ruột, bệnh viêm nhiễm da, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh viêm nhiễm thanh quản, trong đó tốt hơn là bệnh viêm nhiễm được chọn từ nhóm bao gồm áp xe, bệnh viêm giác mạc do *acanthamoeba*, mụn trứng cá, bệnh do khuẩn tia, bệnh viêm da cấp tính, bệnh nhiễm trùng thanh quản của người lớn, bệnh biểu mô sắc tố nhau thai đa ổ cấp tính, tổn thương cấp tính (nhiệt), bệnh hoại tử vớng mạc cấp tính, bệnh viêm tai giữa cấp tính, chứng rối loạn tảo, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh phù mạch máu do amyloid, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh nhiễm độc nấm, bệnh viêm da do di truyền, bệnh giả dị ứng, tự kháng thể trong viêm mạch máu, rối loạn do vi khuẩn, chứng viêm thanh quản do vi khuẩn, bệnh viêm màng não do vi khuẩn, bệnh Behçet (BD), bệnh màng mạch hình chim, bệnh Gilchrist, bệnh Borna, nhiễm khuẩn *Brucella*, bệnh viêm dây thanh, chứng

viêm túi thanh mạc, bệnh viêm nấm Candida, bệnh viêm não và dây cột sống ở chó cảnh, bệnh viêm não và dây cột sống ở chó cảnh ở động vật chưa trưởng thành, bệnh sốt xuất huyết ở chó, bệnh viêm não và dây cột sống do virus herpes ở chó, u biểu bì tai giữa, bệnh u hạt mãn tính (CGD), bệnh viêm da mãn tính, bệnh viêm não và dây cột sống tái phát mãn tính, bệnh viêm tai giữa mãn tính, bệnh pemphigoid có sẹo ở mắt (OCP), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên thông thường, u hạt, bệnh Crohn, bệnh nấm Cryptococcus, bệnh viêm bì cơ, bệnh bạch hầu, bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa (DLE), bệnh viêm mạch máu do thuốc, thuốc hoặc phản ứng quá mẫn, bệnh nhiễm khuẩn encephalitozoonosis, bệnh viêm não và màng não tăng bạch cầu ưa eosin, hồng ban đa dạng (EM), virus gây bệnh bạch cầu ở mèo, virus gây thiếu hụt miễn dịch ở mèo, bệnh viêm phúc mạc truyền nhiễm ở mèo, bệnh bại liệt ở mèo, bệnh não xốp ở mèo, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh viêm màng bồ đào loạn sắc tố móng mắt Fuchs, chứng trào ngược dạ dày-thực quản, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh loét mũi truyền nhiễm, hội chứng tăng nhãn áp, bệnh viêm dây thần kinh hạt lậu, bệnh viêm não và màng não thể hạt (GME), nhiễm virus herpes simplex, bệnh nấm mô, bệnh vô căn, rối loạn viêm nhiễm vô căn, các rối loạn do miễn dịch và vô căn, nhiễm khuẩn của vật chủ bị suy giảm miễn dịch, bệnh viêm gan truyền nhiễm ở chó, bệnh viêm thanh quản do hít phải, bệnh viêm thận kẽ, bệnh viêm da tiếp xúc kích ứng, bệnh viêm khớp dạng thấp vị thành niên, bệnh Kawasaki, bệnh viêm não do virus La Crosse, áp xe thanh quản, bệnh viêm thanh quản, bệnh Leishmania, bệnh viêm màng bồ đào do thấu kính, bệnh phong, bệnh trùng xoắn móc câu, bệnh bạch cầu, bệnh lichen phẳng, bệnh lupus ban đỏ, ung thư hệ bạch huyết, bệnh viêm động mạch, bệnh viêm màng não ở chó săn xám, bệnh viêm động mạch/viêm não và màng não hỗn tạp, bệnh viêm đa ống vi thể, bệnh viêm màng mạch đa ổ, bệnh viêm não tủy đa tiêu điểm ở động vật trưởng thành, bệnh đa xơ cứng, chứng khó đọc căng cơ (MTD), bệnh về nấm (nấm), bệnh về nấm của hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh viêm não hoại tử, bệnh hoại tử, bệnh viêm não ở chó già, bệnh mù sông, bệnh viêm não và dây cột sống ký sinh trùng, bệnh nhiễm ký sinh trùng, bệnh viêm quy đầu Pars, bệnh viêm não do parvovirus, bệnh viêm thanh quản trẻ em, dị ứng do ô nhiễm và thiết bị xông, bệnh viêm đa cơ,

bệnh viêm não do virus distemper sau tiêm vắc xin ở chó cảnh, bệnh do prion protein, nhiễm nấm protothecosis, bệnh viêm não-bệnh viêm não và dây cột sống ở nguyên sinh động vật, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm não ở chó pug, tổn thương do chiếu xạ, bệnh viêm thanh quản do chiếu xạ, chứng hoại tử xương hàm do chiếu xạ, bệnh viêm đa sụn tái diễn, hội chứng Reiter, bệnh viêm võng mạc sắc tố, khối u ác tính ở mắt, bệnh viêm khớp dạng thấp, rối loạn do Rickettsia, bệnh sốt màng não miền núi, bệnh ngộ độc Salmon (SPD), bệnh ký sinh trùng Sarcocystis, bệnh u hạt, bệnh sán máng, bệnh cứng da, bệnh xơ cứng mũi, bệnh viêm màng cứng tĩnh mạch, bệnh chó run rẩy, hội chứng Sjogren, bệnh viêm thanh quản co thắt, bệnh xoắn khuẩn (bệnh giang mai), bệnh viêm da xốp bào, bệnh nhiễm nấm, bệnh viêm động mạch-viêm màng não đáp ứng với steroid, hội chứng Stevens-Johnson (SJS, EM thể nặng), bệnh viêm thanh thiệt, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh nhiễm giun Syngamia, bệnh giang mai, bệnh viêm mạch máu hệ thống ở bệnh u hạt, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm gân (chứng viêm gân), bệnh viêm thần kinh mạch máu (bệnh Buerger), bệnh viêm não virus do ve truyền ở chó, ly thượng bì hoại tử nhiễm độc (TEN), bệnh giun đũa chó mèo, bệnh nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma, chấn thương, bệnh viêm thanh quản do chấn thương, bệnh giun xoắn, bệnh ngủ trâu, bệnh lao phổi, bệnh sốt thổ, bệnh viêm loét đại tràng, mày đay (nổi mề đay), bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm mạch máu và bệnh ác tính, bệnh viêm mạch máu và bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm mạch máu trong bệnh lý viêm cơ vô căn, bệnh viêm mạch máu của hệ thần kinh trung ương, bệnh viêm mạch máu thứ cấp do nhiễm khuẩn, nấm, và ký sinh trùng, rối loạn do virus, chứng viêm thanh quản do virus, bệnh bạch bì, chứng lạm dụng tiếng nói, chứng xuất huyết dây thanh, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), u hạt Wegener, và bệnh Whipple.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến quá trình ức chế sự chết theo chương trình, hoạt tính phiên mã bất thường và/hoặc sự ngừng chu trình tế bào bởi hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của một hoặc một số kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), đặc biệt là kinaza phụ thuộc cyclin 7 (CDK7), trong đó bệnh được chọn từ bệnh tăng sinh, nhiễm

khuẩn, bao gồm bệnh cơ hội, bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn, và bệnh viêm nhiễm, trong đó phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị bệnh dùng hợp chất theo sáng chế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, bệnh nhân cần điều trị bệnh là động vật có vú. Theo một phương án, bệnh nhân cần điều trị bệnh là người. Theo phương án khác, bệnh nhân cần điều trị bệnh là động vật không phải là người.

Theo một phương án, bệnh được ngăn ngừa hoặc điều trị trong phương pháp này là như được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế như được xác định trong bản mô tả này để sản xuất thuốc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến quá trình ức chế sự chết theo chương trình, hoạt tính phiên mã bất thường và/hoặc sự ngừng chu trình tế bào bởi hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của một hoặc một số kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), đặc biệt là kinaza phụ thuộc cyclin 7 (CDK7), trong đó bệnh được chọn từ bệnh tăng sinh, nhiễm khuẩn, bao gồm bệnh cơ hội, bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn, và bệnh viêm nhiễm, như được xác định trong bản mô tả này.

Các dấu hiệu, khía cạnh và chi tiết có lợi hơn nữa của sáng chế được thể hiện rõ ràng từ các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc, phần mô tả, các ví dụ và hình vẽ.

Hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hiệu quả cao CDK7 threonin/serin kinaza và/hoặc phức hợp của nó, CDK7/MAT1/CycH. Các hợp chất theo sáng chế thích hợp để dùng làm hoạt chất được dụng. Các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị các rối loạn liên quan đến, đi kèm bởi, gây ra bởi và/hoặc gây cảm ứng bởi CDK7 và phức hợp của nó, đặc biệt là sự tăng chức năng hoặc rối loạn chức năng của chúng. Do đó, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị các bệnh liên quan đến CDK7 hoặc các rối loạn và phức hợp CDK7 gây ra các rối loạn này.

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều trị các rối loạn liên quan đến, đi kèm bởi, gây ra bởi và/hoặc gây cảm ứng bởi CDK7 và phức hợp của nó, đặc biệt là sự tăng chức năng hoặc rối loạn chức năng của chúng. Các hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng để sản xuất thuốc

hoặc được phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa CDK7 và phức hợp của nó gây ra các rối loạn này.

Cụ thể, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng trong các phương án đó theo sáng chế, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa nhóm W, như được xác định trên đây, chúng có thể liên kết cộng hóa trị với nhóm -SH- của các gốc xystein trong kinaza phức thuộc xylin, cụ thể là CDK7, do đó tạo ra liên kết cộng hóa trị và và một sản phẩm cộng giữa hợp chất và kinaza và do đó ức chế kinaza. Điều này liên quan cụ thể đến các phương án trong đó ít nhất một trong số Z, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶ và R¹⁹ là W, như được xác định trên đây, hoặc là cấu trúc chứa W, như được xác định trên đây.

Hơn nữa, nó liên quan đến các phương án trong đó chính xác một trong số Z, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶ và R¹⁹ là W, như được xác định trên đây, hoặc là cấu trúc chứa W, như được xác định trên đây. Điều này là do tất cả các cấu trúc W như được xác định trên đây chứa một liên kết đôi hoặc ba cho phép phản ứng với nhóm sulfhydryl trong kinaza và cho phép tạo ra sản phẩm cộng giữa hợp chất và kinaza. Mặc dù gắn kết cộng hóa trị của hợp chất phù hợp với sáng chế, kinaza được ức chế. Thuật ngữ “chính xác một”, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nó chỉ là một (và không nhiều hơn) trong số các nhóm/gốc là W hoặc cấu trúc chứa W, như được xác định trên đây.

Thuật ngữ "được thay thế tùy ý" như được sử dụng ở đây có nghĩa là để chỉ ra nguyên tử hydro có mặt và được gắn vào nguyên tử thành viên trong nhóm, hoặc một vài nguyên tử hydro như vậy, có thể được thay bằng nhóm thích hợp, như halogen bao gồm florua, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, metylhydroxyl, COOMe, C(O)H, COOH, OMe, hoặc OCF₃;

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, béo no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ các đồng phân bất kỳ của hexyl alkyl và pentyl alkyl cũng như n-, iso-, sec-, và t-butyl, n- và isopropyl, propyl mạch vòng, etyl và metyl.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, béo, mạch thẳng, hoặc mạch nhánh chứa một liên kết đôi cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ thuật ngữ “C₂-C₆ alkenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các đồng phân của hexenyl và pentenyl cũng như 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, và etenyl (hoặc vinyl).

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng riêng hoặc kết hợp với thuật ngữ bất kỳ khác trong bản mô tả để chỉ nhóm, như hydrocarbon mạch vòng tùy ý được thế hoặc không được thế, có từ ba đến tám nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định khác. Do đó, ví dụ thuật ngữ “C₃-C₈ xycloalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một halogen. Ví dụ về nhóm “haloalkyl” mạch thẳng hoặc mạch nhánh hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, và t-butyl độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Thuật ngữ “haloalkyl” nên được hiểu là bao gồm các phần tử thế như -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂-F, -CH₂-CF₃, và tương tự.

Thuật ngữ “heteroalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng nguyên tử khác loại như, O, N, hoặc S. Ví dụ, khi nguyên tử cacbon của nhóm alkyl được gắn vào phân tử gốc được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroaryl thu được tương ứng là nhóm alkoxy (ví dụ, -OCH₃, v.v.), amin (ví dụ, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, v.v.), hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ, -SCH₃, v.v.). Khi nguyên tử cacbon không tận cùng của nhóm alkyl không được gắn vào phân tử gốc được thay thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, hoặc S) thì nhóm heteroaryl thu được tương ứng là alkyl ete (ví dụ, -CH₂CH₂-O-CH₃, v.v.), alkyl amin (ví dụ, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, v.v.), hoặc thioalkyl ete (ví dụ, -CH₂-S-CH₃).

Thuật ngữ “halogen” được dùng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “phenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm phenyl tùy ý

được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “benzyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm benzyl tùy ý được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng trong bản mô tả để chỉ (i) vòng dị thơm có 5 và 6 cạnh tùy ý được thế và (ii) hệ hai vòng dung hợp có 9 và 10 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm, trong đó vòng dị thơm hoặc hệ hai vòng dung hợp này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit và mỗi S trên vòng không phải là vòng thơm tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂. Vòng dị thơm có 5 và 6 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, và thiadiazolyl. Hệ hai vòng dung hợp có 9 và 10 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, naphthyridinyl, isobenzofuranyl, benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinnolinyl, quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzotriazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, indazolyl, indolinyl, isoindolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, và 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinyl.

Thuật ngữ “dị vòng” được dùng trong bản mô tả để chỉ (i) hệ một vòng no và không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế và không thơm chứa ít nhất một nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, (ii) hệ hai vòng tùy ý được thế chứa từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại, và (iii) hệ ba vòng tùy ý được thế, trong đó mỗi vòng trong (ii) hoặc (iii) độc lập được dung hợp, hoặc tạo cầu với vòng hoặc các vòng còn lại và mỗi vòng là vòng no hoặc không no nhưng không thơm, và mỗi nguyên tử khác loại trong (i), (ii), và (iii) độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit và mỗi S tùy ý được oxy hóa thành S(O) hoặc S(O)₂. Dị vòng no có 4 đến 8 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, azetidiny, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydrothienyl, pyrazolidinyl, hexahydropyrimidinyl, thiazinanyl, thiazepanyl, azepanyl, diazepanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, và azaxyclooctyl. Dị vòng không no thích hợp bao gồm dị vòng tương ứng với dị vòng no nêu trên trong đó liên kết đơn được thay thế bằng liên kết đôi. Cần hiểu rằng các vòng và hệ vòng cụ thể thích hợp để sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn bởi các vòng và hệ vòng nêu trên. Các vòng và hệ vòng này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế.

Muối được dụng

Ví dụ về muối cộng hợp được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối cộng hợp axit hữu cơ và vô cơ không độc, như axetat có nguồn gốc từ axit acetic, aconat có nguồn gốc từ axit aconitic, ascorbat có nguồn gốc từ axit ascorbic, benzensulfonat có nguồn gốc từ axit benzensulfonic, benzoat có nguồn gốc từ axit benzoic, xinnamat có nguồn gốc từ axit xinnamic, xitrat có nguồn gốc từ axit xitric, embonat có nguồn gốc từ axit embonic, enantat có nguồn gốc từ axit enanthic, format có nguồn gốc từ axit formic, fumarat có nguồn gốc từ axit fumaric, glutamat có nguồn gốc từ axit glutamic, glycolat có nguồn gốc từ axit glycolic, hydroclorua có nguồn gốc từ axit hydrocloric, hydrobromua có nguồn gốc từ axit hydrobromic, lactat có nguồn gốc từ axit lactic, maleat có nguồn gốc từ axit maleic, malonat có nguồn gốc từ axit malonic, mandelat có nguồn gốc từ axit mandelic, metansulfonat có nguồn gốc từ axit metan sulphonie, naphtalen-2-sulphonat có nguồn gốc từ axit naphtalen-2-sulphonie, nitrat có nguồn gốc từ axit nitric, perchlorat có nguồn gốc từ axit perchloric, phosphat có nguồn gốc từ axit phosphoric, phthalat có nguồn gốc từ axit phthalic, salixylat có nguồn gốc từ axit salixylic, sorbat có nguồn gốc từ axit sorbic, stearat có nguồn gốc từ axit stearic, succinat có nguồn gốc từ axit succinic, sulphat có nguồn gốc từ axit sulphuric, tartrat có nguồn gốc từ axit tartaric, toluen-p-sulphonat có nguồn gốc từ axit p-toluen sulphonie, và các muối tương tự. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các axit khác, như axit oxalic, có thể không xem là axit được dụng, nhưng có thể hữu ích trong điều chế muối hữu ích làm hợp chất trung gian trong điều chế

hợp chất theo sáng chế và muối cộng hợp axit được dùng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng bazơ tự do tương ứng của nó.

Muối kim loại của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối kim loại kiềm, như muối natri của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm carboxy.

Hợp chất hóa học theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hoặc dạng solvat cùng với dung môi được dùng, như nước, etanol, và dung môi tương tự. Dạng solvat cũng có thể bao gồm dạng hydrat, như monohydrat, dihydrat, hemihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và hydrat tương tự. Nói chung, dạng solvat được xem là tương đương với dạng không được solvat hóa nhằm mục đích của sáng chế.

Các khía cạnh khác của sáng chế được minh họa và làm ví dụ bằng các sơ đồ, ví dụ, bảng và mô tả quy trình sau đây, chúng được đưa ra chỉ nhằm minh họa, mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Phạm vi bảo hộ đối với sáng chế này chỉ được giới hạn ở các điểm yêu cầu bảo hộ.

Bảng

Tham chiếu hiện được tạo thành các bảng, trong đó:

Bảng 1 thể hiện dữ liệu hoạt tính trong thử nghiệm enzyme CDK1, CDK2, CDK5 và CDK7 đối với các hợp chất được chọn của sáng chế. Mức ức chế được biểu thị là IC_{50} với các ký hiệu sau: A = IC_{50} nhỏ hơn 100 nM; B = IC_{50} lớn hơn 100 nM, nhưng nhỏ hơn 1,000 nM; C = IC_{50} lớn hơn 1.000 nM. Bảng 1 cũng thể hiện dữ liệu hoạt tính chọn lọc trong CDK1/CDK7, CDK2/CDK7 và CDK5/CDK7 đối với các hợp chất được chọn của sáng chế. Hoạt tính chọn lọc được biểu thị dưới dạng CDK1/CDK7*, CDK2/CDK7** và CDK5/CDK7*** với các ký hiệu sau: A = lớn hơn 500 lần; B = nhỏ hơn 500 lần, nhưng lớn hơn 50 lần; C = nhỏ hơn 50 lần.

Bảng 2 thể hiện dữ liệu hoạt tính của thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào H460 đối với các hợp chất được chọn của sáng chế. Mức ức chế được biểu thị là IC_{50} với các ký hiệu sau: A = IC_{50} nhỏ hơn 1 μ M; B = IC_{50} lớn hơn 1 μ M, nhưng nhỏ hơn 10 μ M; C = IC_{50} lớn hơn 10 μ M.

Bảng 3 thể hiện dữ liệu hoạt tính của thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào MV4-11 đối với các hợp chất được chọn của sáng chế. Mức ức chế được biểu

thì là IC_{50} với các ký hiệu sau: $A = IC_{50}$ nhỏ hơn 1 μM ; $B = IC_{50}$ lớn hơn 1 μM , nhưng nhỏ hơn 10 μM ; $C = IC_{50}$ lớn hơn 10 μM .

Bảng 4 thể hiện dữ liệu hoạt tính của thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào A2780 đối với các hợp chất được chọn của sáng chế. Mức ức chế được biểu thị là IC_{50} với các ký hiệu sau: $A = IC_{50}$ nhỏ hơn 1 μM ; $B = IC_{50}$ lớn hơn 1 μM , nhưng nhỏ hơn 10 μM ; $C = IC_{50}$ lớn hơn 10 μM .

Bảng 5 thể hiện dữ liệu hoạt tính của thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào OVCAR-3 đối với các hợp chất được chọn của sáng chế. Mức ức chế được biểu thị là IC_{50} với các ký hiệu sau: $A = IC_{50}$ nhỏ hơn 1 μM ; $B = IC_{50}$ lớn hơn 1 μM , nhưng nhỏ hơn 10 μM ; $C = IC_{50}$ lớn hơn 10 μM .

Bảng 6 tóm tắt các hợp chất 1-88 về cấu trúc và đặc tính tương ứng của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế hiện được mô tả thêm bằng cách tham chiếu đến phần Ví dụ thực hiện sáng chế sau đây mà chỉ nhằm minh họa, mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Thử nghiệm enzyme đối với CDK1, CDK2, CDK5 và CDK7

Phương thức thử nghiệm gắn kết enzyme đối với CDK1, CDK2, CDK5 và CDK7

Hoạt tính ức chế của hợp chất tương ứng đối với CDK kinaza dưới giá trị K_m của ATP đã được thử nghiệm dựa trên thử nghiệm LANCE® Ultra kinaza trên cơ sở FRET (Perkin Elmer), sử dụng chất nền peptit được gắn nhãn ULIGHT™ và kháng thể kháng phospho-đánh dấu Europium thích hợp. Các hợp chất thử nghiệm được tạo ra bằng dung dịch DMSO, và sau đó pha loãng liên tục 4 lần cho 8 liều được chuẩn bị bằng cách sử dụng bộ xử lý chất lỏng tự động (POD™ 810, Labcyte) và 80nL/giếng dung dịch hợp chất đã được pha loãng được bổ sung vào các đĩa 384 giếng (Greiner, Cat# 784075). Và sau đó, 68nM peptit ULIGHT-MBP (Perkin Elmer, Cat # TRF0109-M) và 5ul/giếng ATP (Sigma, Cat # A7699) được bổ sung vào đĩa. Sau khi ly tâm 1 phút ở 1000 vòng/phút, phức hợp CDK/xyclin tinh khiết được bổ

sung vào với các nồng độ tương ứng như sau. 24 μ M cho CDK1/xyclin B (Invitrogen, Cat # PR4768C), 22 μ M cho CDK2/xyclin A (Invitrogen, Cat # PV6290), 10 μ M cho CDK5/p25 (Invitrogen, Cat # PR8543B) và 400 μ M cho CDK7/xyclin H/MNAT1 (Invitrogen, Cat # PR6749B) được bổ sung vào mỗi đĩa tương ứng cho CDK1, CDK2, CDK5 và CDK7. Ủ ở 23°C trong 60 phút và sau đó cho hỗn hợp protein cơ bản chống phospho-Myelin được dán nhãn Eu (PE, Cat # TRF0201-M) và EDTA (Invitrogen, Cat # 15575038) trong dung dịch đệm phát hiện Lance Detection Buffer (Perkin Elmer, Cat # CR97100) được bổ sung vào mỗi giếng. Sau khi ủ thêm ở 23°C trong 60 phút, các chất thử nghiệm được đo độ phát huỳnh quang bằng cách sử dụng Envision leader (Perkin Elmer, Mỹ) [Laze làm ánh sáng kích thích; APC 615 nm và Europium 665 làm bộ lọc phát xạ thứ nhất và thứ hai]. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm XL Fit.

Ví dụ 2: Thử nghiệm về khả năng sống sót của tế bào H460, MV4-11, A2780 và OVCAR-3

Nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T ở người, MV4-11 (ATCC, Cat# CRL-9591), dòng tế bào NSCLC (ung thư phổi không tế bào nhỏ) H460 (ATCC, Cat# HTB-177), A2780 (ECACC, Cat#93112519) và OVCAR-3(ATCC, Cat# HTB-161) được lấy từ ATCC. Các tế bào được nuôi trong môi trường RPMI-1640 (Invitrogen, Cat # 22400-089) được bổ sung FBS 10% (Invitrogen, Cat # 10099141) và penixilin/streptomycin 1% (Invitrogen, Cat # 15070063) và được nuôi cấy ở 37°C, 5% CO₂ trong buồng được làm ẩm. Tất cả các dòng tế bào đều được kiểm tra mycoplasma (*Mycoplasma* là một nhóm vi khuẩn, trong đó, một số loại trong nhóm có khả năng gây bệnh ở người và động vật) thường xuyên

Phương thức thử nghiệm về khả năng sống sót của tế bào H460, MV4-11, A2780 và OVCAR-3

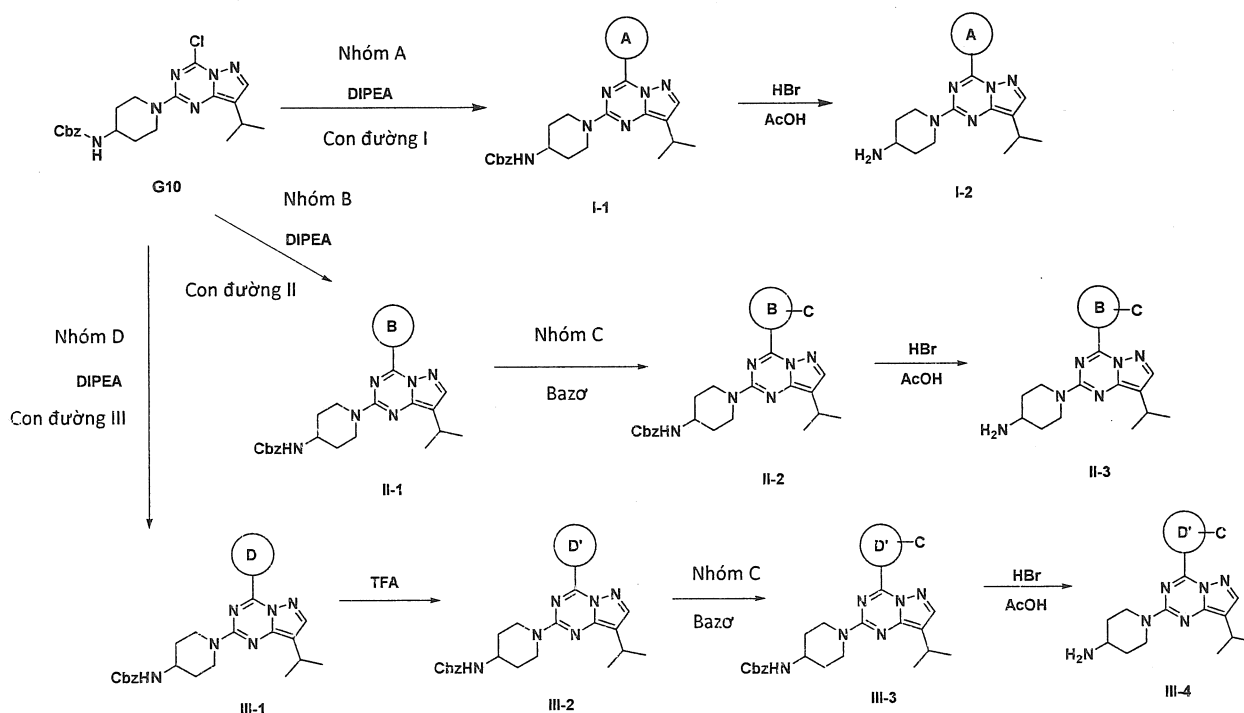
Để tác dụng chất ức chế CDK7 nhằm ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư đích, thử nghiệm khả năng sống sót được tiến hành trong khoảng thời gian 72 giờ. Tóm lại, dòng tế bào ứng viên được mạ trong đĩa 96 giếng với mật độ tế

bào tương ứng như sau. 1×10^4 tế bào/giếng cho MV4-11, 5×10^3 cho H460 và OVCAR-3, và 1×10^3 cho A2780. Sau 24 giờ, các tế bào được xử lý với các nồng độ khác nhau của hợp chất (nằm trong khoảng từ 0,0015 μ M đến 10 μ M). Dung môi DMSO không có hợp chất dùng làm đối chứng và nồng độ DMSO cuối cùng không được cao hơn 0,1%. Sau 72 giờ ủ ở lồng ủ 37°C , 5% CO_2 , các tế bào được phân tích về khả năng sống sót bằng cách sử dụng thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào CellTiter-Glo Luminscent (Promega, Cat # G7570). Tất cả các thử nghiệm về khả năng sống sót đều được thực hiện lặp đôi và sự phát quang được đọc bằng cách sử dụng chương trình Envision (Perkin Elmer, USA). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm XLfit.

Ví dụ 3: Sự thoái hóa của khung chung pyrazolo-triazin

Các hợp chất đã trình bày được tạo ra theo các phương pháp nêu dưới đây (Sơ đồ 1-37). Các dẫn xuất tạo thành được kiểm tra về liên kết enzym và hoạt tính tế bào (H460, MV4-11, A2780 và OVCAR-3), bằng cách sử dụng các thử nghiệm mô tả trên đây (Ví dụ 1 và 2) và kết quả được tóm tắt trong Bảng 1-5. Các hợp chất tổng hợp 1-88 được trình bày trong Bảng 6.

Sơ đồ 1: Con đường tổng hợp chung 1



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức I-2, II-3 và III-4 được thể hiện trong Sơ đồ 1.

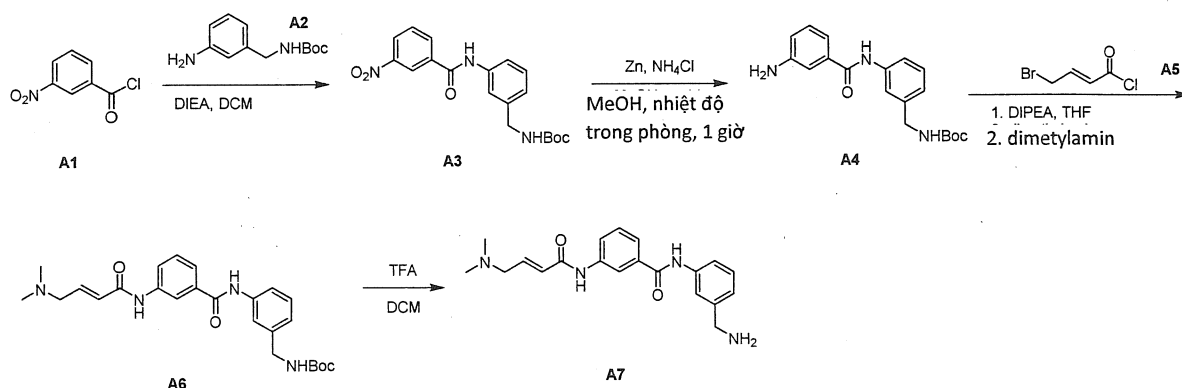
Con đường I: Hợp chất G10 có thể được xử lý bằng nhóm A với sự có mặt của DIPEA để thu được hợp chất I-1. Hợp chất I-1 có thể được xử lý bằng HBr/AcOH để thu được hợp chất có công thức I-2.

Con đường II: Hợp chất G10 có thể được xử lý bằng nhóm B với sự có mặt của DIPEA để thu được hợp chất II-1. Hợp chất II-1 có thể được xử lý bằng nhóm C như được xác định trong điểm 1 với sự có mặt của DIPEA và axyl clorua để thu được hợp chất II-2. Hợp chất II-2 có thể được xử lý bằng HBr/AcOH để thu được hợp chất có công thức II-3.

Con đường III: Hợp chất G10 có thể được xử lý bằng nhóm D với sự có mặt của DIPEA để thu được hợp chất III-1. Hợp chất III-1 có thể được xử lý bằng TFA để thu được hợp chất III-2. Hợp chất III-2 có thể được xử lý bằng nhóm C như được xác định trong điểm 1 với sự có mặt của DIPEA và axyl clorua để thu được hợp chất III-3. Hợp chất III-3 có thể được xử lý bằng HBr/AcOH để thu được hợp chất có công thức III-4.

Các sơ đồ tổng hợp chung của nhóm A

Sơ đồ 2: Con đường tổng hợp đối với A7



Quy trình tổng hợp hợp chất A3

3-Nitrobenzoyl clorua A1 (2,20 g, thô) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A2 (2,64 g), DIPEA (3,07 g, 23,7 mmol) trong DCM (40,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong 16 giờ trong môi trường N₂. Phép TLC cho thấy một đốm mới được tạo ra. Dung dịch phản ứng được rửa bằng nước (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A3 (1,96 g) dưới dạng bột màu trắng nhò.

Quy trình tổng hợp hợp chất A4

Bột Zn (3,10 g, 47,40 mmol) và NH₄Cl (2,54 g, 47,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A3 (1,76 g) trong MeOH (40,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong 1 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A4 (875 mg) dưới dạng gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất A6

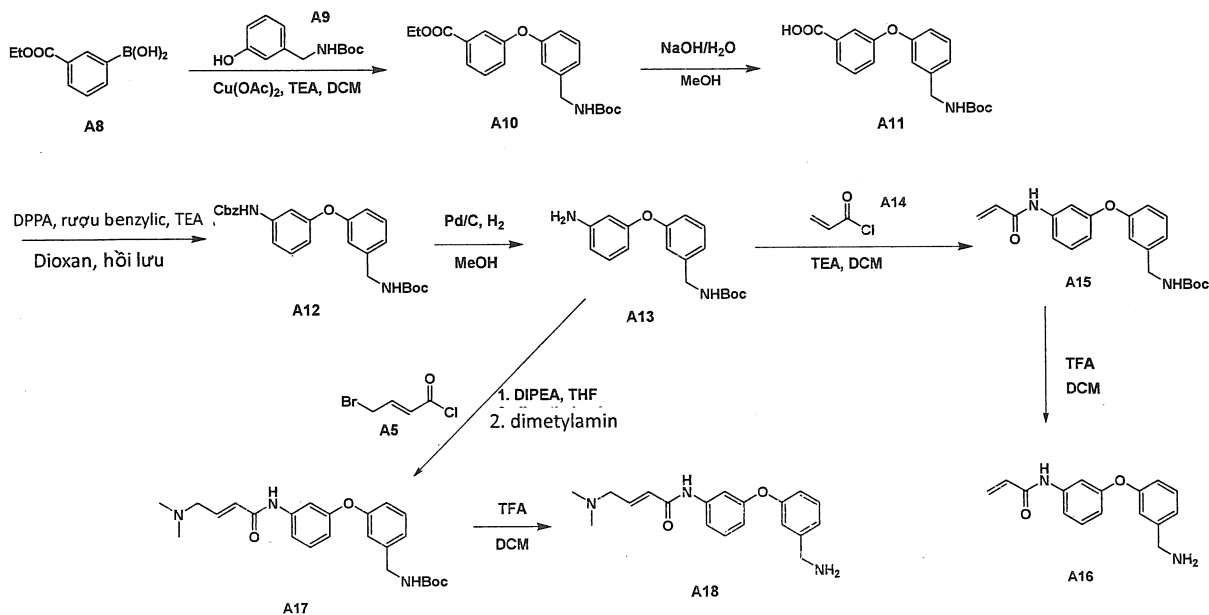
Dung dịch chứa hợp chất A5 (500 mg, 2,72 mmol) trong THF khan (1,0 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất A4 (775 mg, 2,27 mmol)

và DIPEA (601 mg, 4,65 mmol) trong THF khan (10 mL) ở 15°C. Sau khi được khuấy ở 15°C trong 10 phút, dimethylamin (2 M trong THF, 7,57 mL) được bổ sung vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 15°C trong 20 phút. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10 mL) và tiếp theo được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng gôm màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A6 (337 mg) dưới dạng gôm màu nâu sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A7

TFA (500 uL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A6 (168 mg) trong DCM (2 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 10°C trong 2 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa DCM (10 mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10 mL). Lớp hữu cơ và lớp nước được cô dưới áp suất giảm để thu được 130 mg hợp chất thô A7. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 3: Con đường tổng hợp đối với A16 và A18



Quy trình tổng hợp hợp chất A10

Hợp chất A9 (3,65 g, 18,8 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3,42 g, 18,8 mmol) và TEA (3,81 g, 37,6 mmol, 5,22 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A8 (2,80 g, 12,5 mmol) trong DCM khan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 1 ngày. Phép TLC cho thấy hợp chất A13 được phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước (20 mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được gôm màu nâu sáng. Gôm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A10 (629 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A11

NaOH (1 M, 3,36 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A10 (625 mg, 1,68 mmol) trong MeOH (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 17 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước (5 mL) và được trung hòa bằng dung dịch HCl trong nước (1 M, 3,40 mL), tiếp theo được chiết bằng DCM (10 mL x 2). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A11 (483 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A12

DPPA (339 mg, 1,23 mmol, 267 uL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A11 (383 mg, 1,12 mmol), rượu benzylic (969 mg, 8,96 mmol, 931,67 uL), TEA (453 mg, 4,48 mmol, 621 uL) trong dioxan (10 mL). Dung dịch phản ứng được đun nóng hồi lưu trong 2 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước (30 mL) và DCM (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL x 2), nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A12 (1,20 g, thô) dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng hợp hợp chất A13

Pd/C (100 mg, mức thấm ướt 50%, Pd 10%) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A12 (1,10 g, thô) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H_2 trong 3 lần, tiếp theo được khuấy ở 15°C trong 16 giờ trong môi trường H_2 (15 psi). Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng Celite. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A13 (210 mg) dưới dạng dầu không màu.

Quy trình tổng hợp hợp chất A15

Acryl clorua A14 (61,0 mg, 0,674 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất A13 (140 mg, 0,445 mmol), TEA (64 mg, 0,63 mmol) trong DCM (2 mL) ở 20°C . Dung dịch phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ trong môi trường N_2 . Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng DCM (10 mL x 2). Dịch chiết gom lại được rửa bằng nước (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng gồm màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A15 (131 mg) dưới dạng gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất A16

Hợp chất A15 (130mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất A7 để thu được 90 mg hợp chất A16 dưới dạng gồm màu nâu.

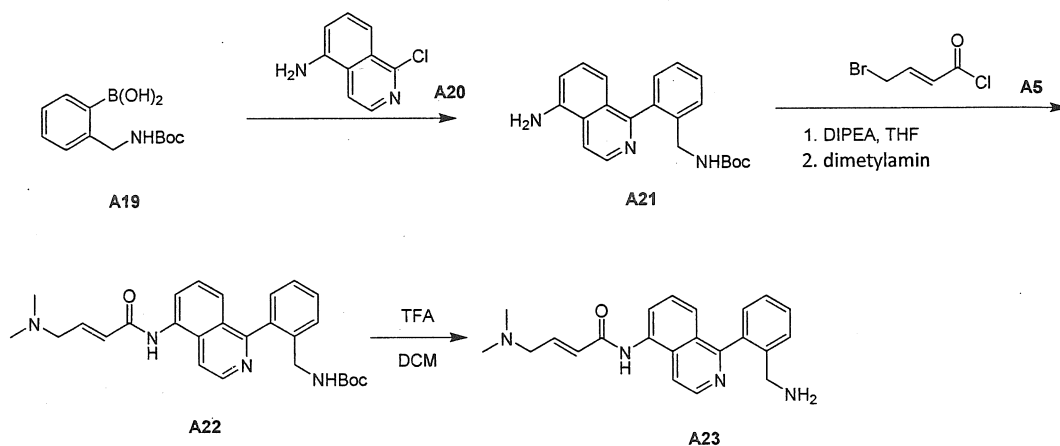
Quy trình tổng hợp hợp chất A17

Dung dịch chứa hợp chất A5 (147 mg, 0,801 mmol) trong THF khan (1,0 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất A13 (210 mg, 0,668 mmol) và DIPEA (177 mg, 1,37 mmol) trong THF khan (5 mL) ở 15°C. Sau khi được khuấy ở 15°C trong 30 phút, phép LCMS cho thấy sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10 mL) và tiếp theo được chiết bằng DCM (10 mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng gồm màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A17 (183 mg) dưới dạng gồm màu nâu sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A18

Hợp chất A17 (180mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất A7 để thu được 133 mg hợp chất A18 dưới dạng gồm màu nâu.

Sơ đồ 4: Con đường tổng hợp đối với A23



Quy trình tổng hợp hợp chất 21

Cs_2CO_3 (547 mg, 1,68 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (123 mg, 0,168 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A20 (300 mg, 1,68 mmol) và hợp chất A19 (506 mg, 2,02 mmol) trong dioxan (5 mL) và H_2O (1 mL) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 100°C và được khuấy trong 1,5 giờ để thu được huyền phù màu đen. Phép LCMS và TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất A21 (240 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A22

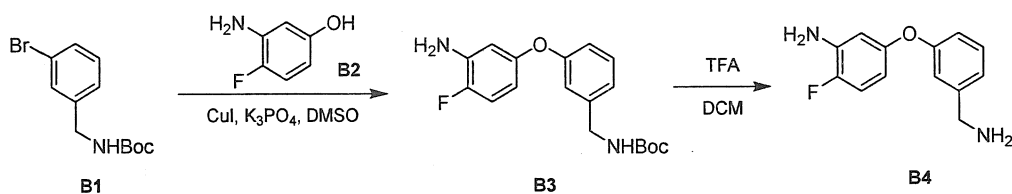
Hợp chất A21 (408mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất A6 để thu được 184 mg hợp chất A22 dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất A23

Hợp chất A22 (184mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất A7 để thu được 160 mg hợp chất A23 dưới dạng dầu màu vàng.

Các sơ đồ điều chế chung của nhóm B

Sơ đồ 5: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B4



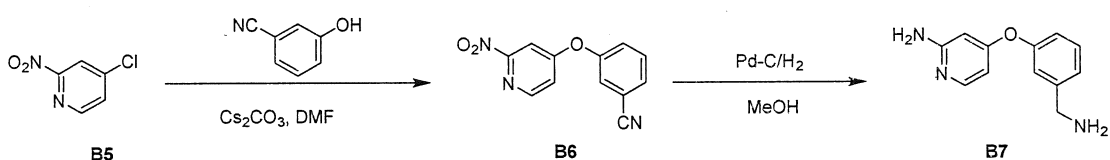
Quy trình tổng hợp hợp chất B3

CuI (150 mg, 0,787 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B1 (2,48 g, 8,66 mmol), hợp chất B2 (1,00 g, 7,87 mmol), axit pyridin-2-carboxylic (194 mg, 1,57 mmol) và K_3PO_4 (3,34 g, 15,7 mmol) trong DMSO (15 mL), hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng N_2 trong 3 lần và được khuấy ở 90°C trong 17 giờ để thu được dung dịch sẫm màu. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (100 mL), được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2), dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B3 (860 mg) dưới dạng dầu màu vàng sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B4

TFA (3 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B3 (860 mg, 2,59 mmol) trong DCM (7 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong môi trường N_2 trong 1 giờ để thu được dung dịch màu nâu. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B4 (800 mg) dưới dạng dầu màu nâu.

Sơ đồ 6: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B7



Quy trình tổng hợp hợp chất B6

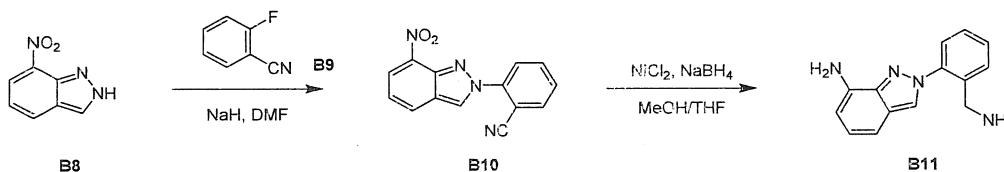
3-Xyanophenol (3,16 g, 26,5 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất B5 (4,00 g, 25,2 mmol) và Cs_2CO_3 (16,4 g, 50,5 mmol) trong DMF (50 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 17 giờ để thu được huyền phù màu nâu. Phép LCMS thô (thời gian duy trì RT: 1,384 phút) cho thấy phản ứng đã được

hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (400 mL), một ít chất rắn màu trắng xuất hiện, được lọc, bánh lọc được rửa bằng nước (30 mL x 3) để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được 1,00 g hợp chất B6 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B7

$\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,83 g, 5,21 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B6 (850 mg, 3,52 mmol) và Pd/C (170 mg, Pd 10%) trong MeOH (10 mL), hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng N_2 trong 3 lần và được khuấy ở 20°C trong quả cầu H_2 (15 psi) trong 1 giờ để thu được huyền phù màu nâu. Phép LCMS thô cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 700 mg hợp chất B7 dưới dạng gồm màu vàng.

Sơ đồ 7: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B11



Quy trình tổng hợp hợp chất B10

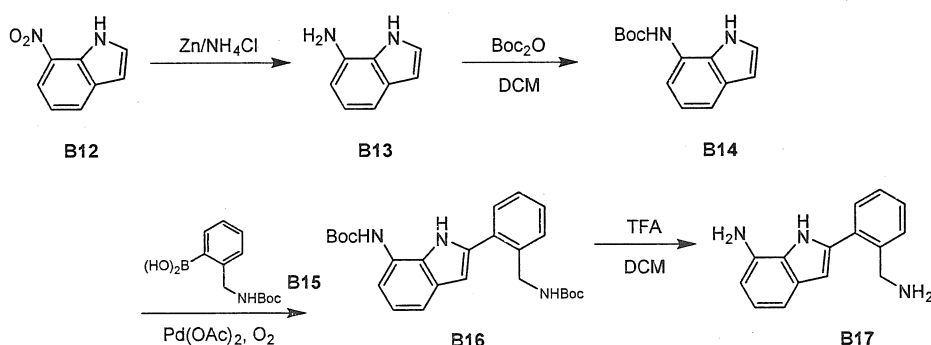
7-nitro-2H-indazol B8 (5,19 g, 31,8 mmol) được bổ sung làm nhiều phần vào dung dịch chứa NaH (1,73 g, 43,4 mmol) trong DMF (100 mL) ở 20°C , hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 20°C , tiếp theo 2-fluorobenzonitril B9 (3,50 g, 28,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ nữa ở 130°C để thu được huyền phù màu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (500 mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách nghiền thành bột để thu được hợp chất B10 (1,80 g) dưới dạng chất rắn màu đen.

Quy trình tổng hợp hợp chất B11

Raney-Ni (64,8 mg, 0,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B10 (200 mg, 0,8 mmol) trong MeOH (20 mL) và $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,00 mL, 25%) trong

môi trường N_2 . Huyền phù được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường H_2 (40 psi) ở $20^\circ C$ trong 2 giờ để thu được huyền phù màu đen. Phép TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng Celite và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B11 (50 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Sơ đồ 8: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B17



Quy trình tổng hợp hợp chất B13

Zn (6,05 g, 92,5 mmol) và NH_4Cl (4,95 g, 92,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B12 (1,50 g, 9,25 mmol) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở $20^\circ C$ trong 12 giờ để thu được huyền phù màu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành, một đốm mới được hình thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn để thu được 1,80 g hợp chất B13 dưới dạng chất rắn màu đen và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng hợp hợp chất B14

Et_3N (689 mg, 6,81 mmol) và Boc_2O (2,23 g, 10,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thô, hợp chất B13 (1,80 g, 6,81 mmol) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở $20^\circ C$ trong 12 giờ để thu được dung dịch màu đen. Phép TLC cho thấy một đốm mới được hình thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B14 (781 mg) chất rắn màu trắng.

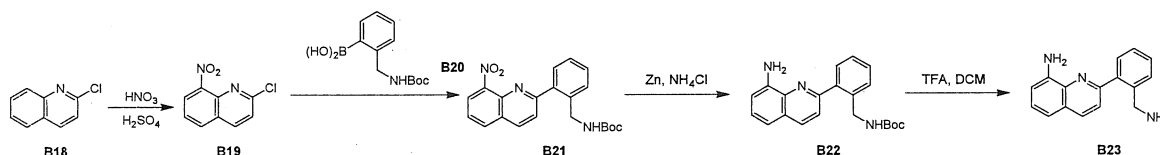
Quy trình tổng hợp hợp chất B16

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (241 mg, 1,08 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất B14 (810 mg, 3,23 mmol), hợp chất B15 (500 mg, 2,15 mmol) trong HOAc (20 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40-50°C trong môi trường O_2 (15 psi) trong 12 giờ để thu được huyền phù màu nâu đen. LCMS ($R_t = 1,436$ phút) cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. AcOH được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong DCM (150 mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (100 mL x 3). Lỏng hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu đen. Hỗn hợp phản ứng được được sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B16 (380 mg) dưới dạng gồm màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B17

TFA (8 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất B16 (380 mg, 0,869 mmol) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 0,5 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B17 (350 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Sơ đồ 9: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B23



Quy trình tổng hợp hợp chất B19

Dung dịch chứa 2-cloquinolin B18 (2,00 g, 12,2 mmol) trong H_2SO_4 (20 mL) được làm lạnh đến 0°C. HNO_3 (3,55 g, 36,7 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (50 mL), được trung hòa đến pH = 7-8 bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng DCM (200 mL x 2). Lỏng hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B19 (1,30 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B21

Cs_2CO_3 (1,75 g, 5,36 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98,1 mg, 0,134 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B19 (560 mg, 2,68 mmol) và hợp chất B20 (2,02 g, 8,04 mmol) trong dioxan (10 mL)/ H_2O (3 mL) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 100°C và được khuấy trong 16 giờ trong môi trường N_2 để thu được hỗn hợp màu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2). Dịch chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B21 (1,00 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

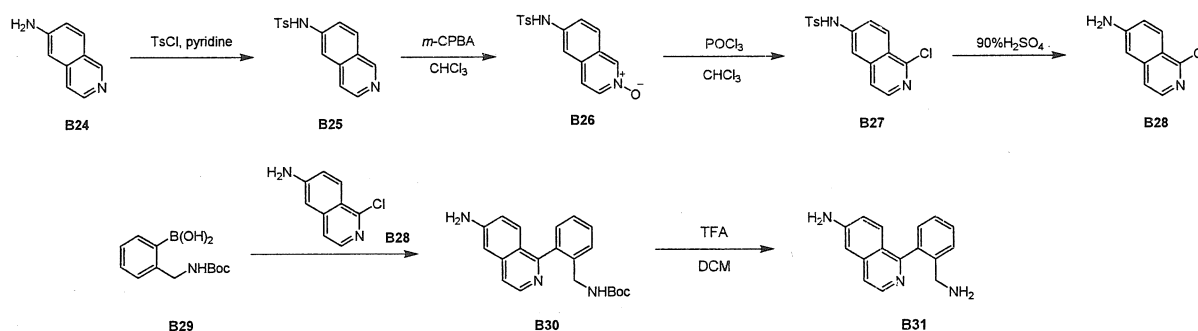
Quy trình tổng hợp hợp chất B22

Zn (863 mg, 13,2 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch chứa hợp chất B21 (500 mg, 1,32 mmol) và NH_4Cl (706 mg, 13,2 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (50 mL) và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B22 (500 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B23

TFA (3 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B22 (500 mg, 1,43 mmol) trong DCM (7 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu đỏ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (10 mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B23 (300 mg) dưới dạng dầu màu nâu đen.

Sơ đồ 10: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B31



Quy trình tổng hợp hợp chất B25

Isoquinolin-6-amin B24 (2,00 g, 13,87 mmol) được hòa tan trong pyridin (20 mL), và 4-metylbenzensulfonyl clorua (3,17 g, 16,64 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Nước (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng kết hợp khuấy kỹ, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ, chất rắn màu vàng nhạt sẽ kết tủa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được thu gom và được rửa bằng nước (5 mL) để thu được hợp chất B25 (2,2g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B26

Hợp chất B25 (2,00 g, 6,70 mmol) được hòa tan trong CHCl_3 (30,00 mL). Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá (0°C), *m*-CPBA (1,71 g, 7,91 mmol) được bổ sung vào đó, tiếp theo khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung môi được làm bay hơi và chất rắn tạo thành được rửa bằng MTBE (50 mL). Bánh lọc được thu gom và làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất B26 (1,96g) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B27

POCl_3 (45,1 g, 293,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất B26 (4,20 g, 13,4 mmol) trong CHCl_3 (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 61°C và được khuấy trong 16 giờ để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 20°C và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rót vào nước (200 mL) và được trung hòa đến pH = 8-9 bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, 300 mL EtOAc được bổ

sung vào và hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được thu gom, được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc (200 ml x 2). Dịch chiết gom lại được thu gom, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B27 (4,00 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B28

Dung dịch chứa hợp chất B27 (4,00 g, 12,0 mmol) trong H_2SO_4 (50 mL) (90%) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến $0-10^\circ\text{C}$ bằng nước đá (100 mL), được trung hòa đến $\text{pH}=7-8$ bằng Na_2CO_3 (rắn) và được chiết bằng EtOAc (300 mL x 2). Dịch chiết gom lại được thu gom, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B28 (1,80 g) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

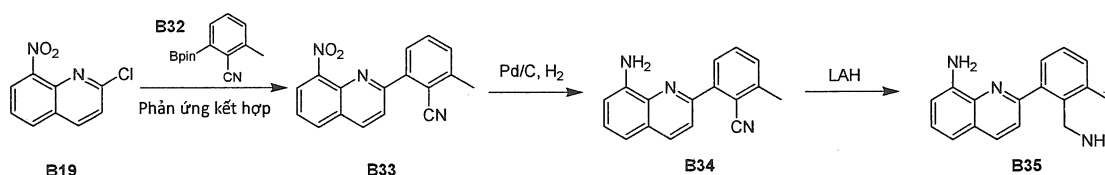
Quy trình tổng hợp hợp chất B30

Cs_2CO_3 (3,65 g, 11,2 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (205 mg, 0,280 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B28 (1,00 g, 5,60 mmol) và hợp chất B29 (4,22 g, 16,8 mmol) trong dioxan (15 mL)/ H_2O (5 mL) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 100°C và được khuấy trong 4 giờ trong môi trường N_2 để thu được hỗn hợp màu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2). Dịch chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất B30 (1,00 g) dưới dạng dầu màu nâu đen.

Quy trình tổng hợp hợp chất B31

TFA (6 mL) được thêm từ từ vào dung dịch chứa hợp chất B30 (1,00 g, 2,86 mmol) trong DCM (14 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu đỏ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B31 (1,00 g) dưới dạng dầu màu nâu đen, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Sơ đồ 11: Con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất B35



Quy trình tổng hợp hợp chất B33

Na_2CO_3 (2,74 g, 25,9 mmol, 2 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (748 mg, 0,65 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B19 (2,7 g, 12,9 mmol, 1 đương lượng) và hợp chất 32 (3,15 g, 12,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (50 mL) và H_2O (10 mL) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 80°C và được khuấy trong 12 giờ để thu được huyền phù màu vàng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc để thu được phần cặn dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. Tiếp theo phần cặn được hòa tan trong DCM (200 mL) và H_2O (200 mL), và được chiết bằng DCM (200 mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B33 (3,25 g) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất B34

Pd/C (1,5 g, 1,75 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B33 (2,5 g, 8,64 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (100 mL) trong môi trường N_2 . Huyền phù được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường H_2 (15 psi) ở 15°C trong 12 giờ để thu được dung dịch màu đen. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B34 (1,96 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

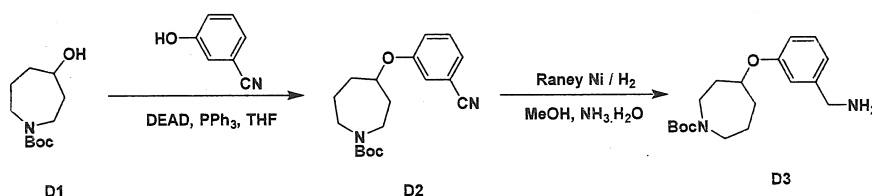
Quy trình tổng hợp hợp chất B35

Dung dịch chứa hợp chất B34 (2,3 g, 8,87 mmol, 1 đương lượng) trong THF (10 mL) được bổ sung vào huyền phù chứa LiAlH_4 (673 mg, 17,7 mmol, 2 đương lượng) trong THF (20 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu đỏ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản

ứng được phân bố giữa EtOAc và H₂O. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất B35 (1,53 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Các sơ đồ tổng hợp chung của nhóm D

Sơ đồ 12: Con đường tổng hợp chung đối với hợp chất D3



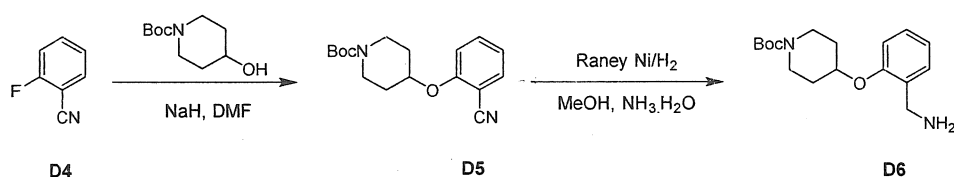
Quy trình tổng hợp hợp chất D2

PPh₃ (730 mg, 2,78 mmol) và DEAD (485 mg, 2,78 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất D1 (500 mg, 2,32 mmol) và 3-hydroxybenzonitril (276 mg, 2,32 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20°C trong 12 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS và TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất D2 (587 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất D3

Raney-Ni (159 mg, 1,86 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất D2 (587 mg, 1,86 mmol) trong MeOH (20 mL) và NH₃.H₂O (1 mL) (28%) trong môi trường N₂. Huyền phù được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H₂ nhiều lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường H₂ (15 psi) ở 20°C trong 2 giờ để thu được huyền phù màu đen. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng Celite và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất D3 (600 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Sơ đồ 13: Con đường tổng hợp chung đối với hợp chất D6



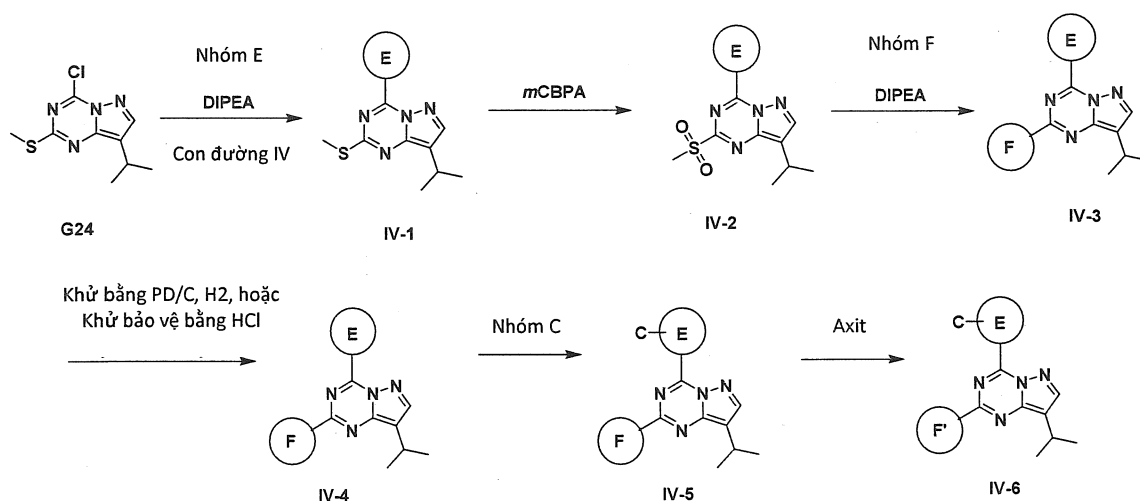
Quy trình tổng hợp hợp chất D5

NaH (1,44 g, 35,92 mmol) được bổ sung từng phần vào tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (4,82 g, 23,95 mmol) trong DMF (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Tiếp theo, 2-flobenzonitril D4 (2,90 g, 23,95 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 50°C trong 1 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL) được bổ sung từng giọt cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C để dừng hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Dịch chiết gom lại được rửa bằng nước (50 mL x 3), nước muối (100 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất D5 (9,10 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất D6

NH₃.H₂O (6 mL) được bổ sung vào vào hỗn hợp chứa Raney-Ni (425 mg, 4,96 mmol) và hợp chất D5 (3,00 g, 9,92 mmol) trong MeOH (90 mL) trong môi trường N₂. Huyền phù được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H₂ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường H₂ (15 psi) ở 20°C trong 4 giờ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô để loại bỏ hầu hết MeOH. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (100 mL), được rửa bằng nước muối (80 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất D6 (2,90 g) dưới dạng dầu màu vàng sáng.

Sơ đồ 14: Con đường tổng hợp chung 2

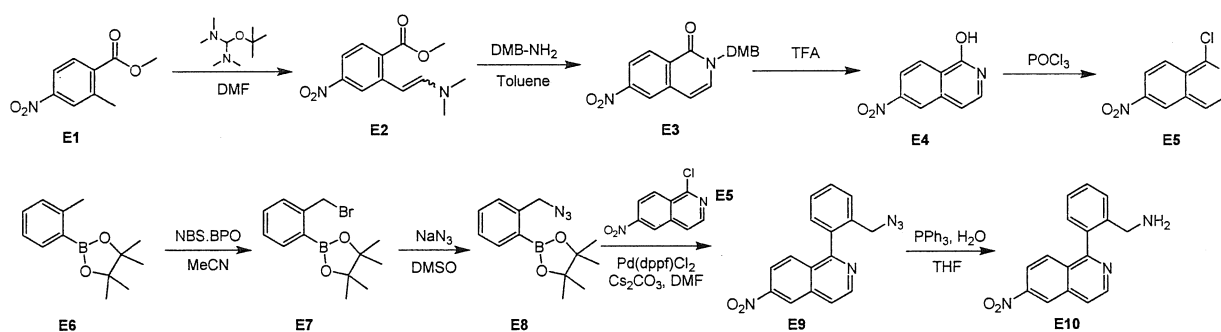


Phương pháp điều chế hợp chất có công thức IV-5 và IV-6 được thể hiện trong Sơ đồ 14.

Con đường IV: Hợp chất G24 có thể được xử lý bằng nhóm E với sự có mặt của DIPEA để thu được hợp chất IV-1. Hợp chất IV-1 có thể được xử lý bằng *m*CPBA để thu được hợp chất IV-2, Hợp chất IV-2 có thể được xử lý bằng nhóm F với sự có mặt của DIPEA để thu được hợp chất IV-3, Hợp chất IV-3 có thể được xử lý bằng Pd/C và H₂, hoặc HCl để thu được hợp chất IV-4. Hợp chất IV-4 có thể được xử lý bằng nhóm C như được xác định trong điểm 1 để thu được hợp chất IV-5, Hợp chất IV-5 có thể được xử lý bằng axit như HCl để thu được hợp chất có công thức IV-6.

Các sơ đồ tổng hợp chung của nhóm E

Sơ đồ 15: Con đường tổng hợp đối với E10



Quy trình tổng hợp hợp chất E2

1-tert-butoxy-N,N,N',N'-tetrametyl-metandiamin (249 g, 1,43 mol, 295 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa E1 (93 g, 476 mmol) trong DMF (45 mL).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 140°C trong 3 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Chất rắn được kết tủa. Sau khi lọc, bánh lọc được rửa bằng EtOAc/PE và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất E2 (69 g) dưới dạng bột màu tím.

Quy trình tổng hợp hợp chất E3

Dung dịch chứa E2 (63 g, 252 mmol), (2,4-dimetoxypheyl)metanamin (63 g, 378 mmol, 57 mL) trong toluen (150 mL) được khuấy ở 35°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 3 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 20°C. Chất rắn màu vàng được kết tủa. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Bánh lọc được rửa bằng PE (50 mL) hai lần và làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất E3 (50 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E4

Dung dịch chứa E3 (55 g, 162 mmol) trong TFA (330 mL) được khuấy ở 70°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu tím. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được bổ sung vào PE (60 mL), và được khuấy ở 25°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu tím. Sau khi lọc, bánh lọc được rửa bằng PE (50 mL), được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất E4 (80 g, thô) dưới dạng chất rắn màu tím.

Quy trình tổng hợp hợp chất E5

Dung dịch chứa E4 (80 g, 421 mmol) trong POCl₃ (341 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được hòa tan trong DCM (1000 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (1000 mL), chất rắn được kết tủa. Sau khi lọc, bánh lọc được rửa bằng DCM (300 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất E5 (35 g) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E7

NBS (35,9 g, 202 mmol), BPO (444 mg, 1,83 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa E6 (40 g, 183 mmol) trong MeCN (400 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 4 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép LCMS cho thấy MS (*Mass Spectrum*: Phổ khối) mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL*2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL*4), nước muối (100 mL*3), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được E7 (57 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất E8

Hỗn hợp chứa E7 (57 g, 192 mmol) và NaN₃ (18,8 g, 290 mmol) trong DMSO (290 mL) được khuấy ở 25°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép LCMS cho thấy MS mong muốn. Phản ứng được dừng bằng NaHCO₃ (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL*2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (300 mL*4), nước muối (300 mL*4), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được E8 (42 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất E9

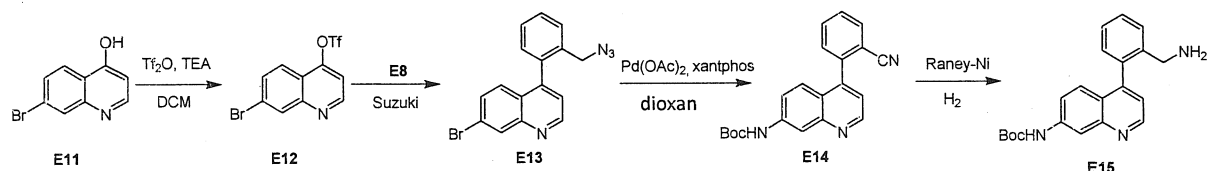
E5 (9,66 g, 46,3 mmol), Cs₂CO₃ (30,2 g, 92,6 mmol, 2 đương lượng) và Pd(dppf)Cl₂ (1,69 g, 2,32 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa E8 (12 g, 46,3 mmol) trong dioxan (60 mL) và H₂O (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong môi trường bảo vệ N₂ trong 5 giờ để thu được hỗn hợp màu đen. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (300 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL*2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL*4), nước muối (100 mL*2), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được E9 (8 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất E10

PPh₃ (10,3 g, 39,3 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa E9 (8 g, 26,2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (80 mL)/H₂O (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép

TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL*2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được E10 (7,32g, thô) dưới dạng gồm màu nâu.

Sơ đồ 16: Con đường tổng hợp đối với E15



Quy trình tổng hợp hợp chất E12

Tf_2O (3,02 g, 10,71 mmol, 1,77 mL, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa E11 (2 g, 8,93 mmol) trong pyridin (20 mL) ở 0°C , hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mLx2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20 mLx2), nước muối (30 mLx4), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được E12 (2,2 g) chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E13

Hợp chất E13 (2,2 g) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B33 để thu được 1,3 g hợp chất E13 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E14

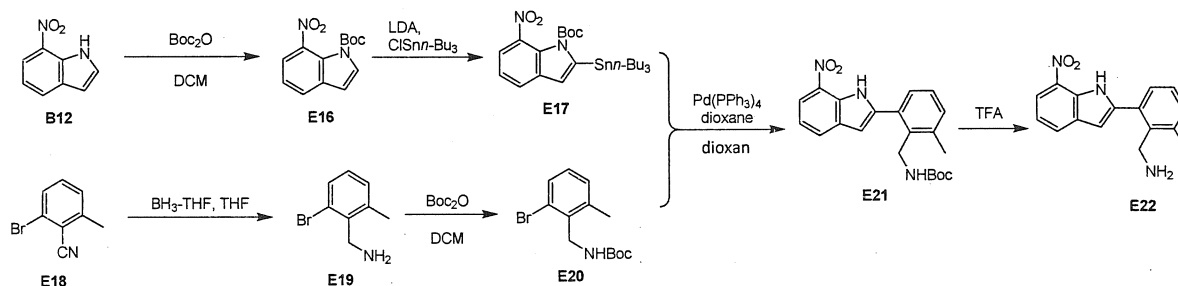
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (39,71 mg, 176,89 μmol) và Xantphos (204 mg, 353,79 μmol) và Cs_2CO_3 (1,15 g, 3,54 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa E13 (600 mg, 1,77 mmol) và NH_2Boc (248 mg, 2,12 mmol) trong dioxan (10 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu đen. Phép TLC cho thấy chất phản ứng được phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mLx2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20 mLx2), nước muối (30 mLx4), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký

nhánh Combi để thu được E14 (190 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E15

Hợp chất E14 (400 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B11 để thu được 385 mg hợp chất E15 dưới dạng gồm màu vàng.

Sơ đồ 17: Con đường tổng hợp đối với E22



Quy trình tổng hợp hợp chất E16

Hợp chất B12 (10,2 g) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B14 để thu được 15,2 g hợp chất E16 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E17

LDA (2 M, 20 mL) được bổ sung vào vào dung dịch chứa hợp chất E16 (7 g, 26,7 mmol) trong THF (45 mL) ở -78°C trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Tributyl(clo)stanan (10,4 g, 32 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 17 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép TLC cho thấy chất ban đầu không được sử dụng hết hoàn toàn. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (300 mL) và H_2O (300 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (300 mL), nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được gồm màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất E17 (9,8 g) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E19

$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M, 15,3 mL) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất E18 (1 g, 5,10 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường N_2 ở 0°C . Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở 15°C trong 30 phút để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy chất ban đầu không được sử dụng hết hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 17 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy chất ban đầu được phản ứng hoàn toàn completely. Một ít hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép TLC điều chế để thu được một mẫu. Phản ứng được dừng bằng MeOH (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được E19 (1,1 g, thô) dưới dạng gôm màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E20

Hợp chất B19 (1,1 g) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B14 để thu được 890 mg hợp chất E20 dưới dạng dầu không màu.

Quy trình tổng hợp hợp chất E21

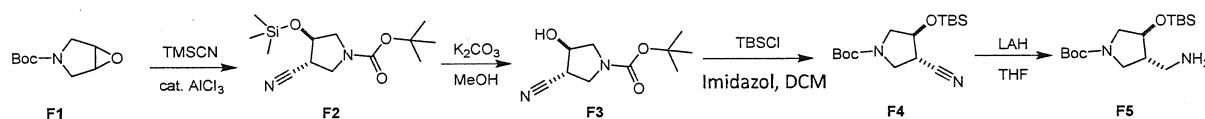
Hợp chất E20 (800 mg) và E17 (1,91 g) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B33 để thu được 385 mg hợp chất E21 dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất E22

Hợp chất E21 (600 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất A7 để thu được 450 mg hợp chất E22 dưới dạng bột màu vàng.

Các sơ đồ tổng hợp chung của nhóm F

Sơ đồ 18: Con đường tổng hợp đối với F5



Quy trình tổng hợp hợp chất F2

AlCl₃ (60 mg, 449,97 μ mol, 24,59 μ L, 2,78e-2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất F1 (3 g, 16,20 mmol) và trimethylsilylformonitril (1,61 g, 16,20 mmol, 2,03 mL), và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 50°C trong 20 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng by nước (10 mL) và tiếp theo được chiết bằng EtOAc (10 mL*2). Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để thu

được hợp chất F2 (4,6 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất F3

K₂CO₃ (52,48 mg, 379,71 μ mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất F2 (1 g, 3,52 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. TLC cho thấy rằng các chất đã biến mất hết và một đốm mới chính với sự cực lớn hơn đã được phát hiện. 8,75 mL HCl (0,1 M) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp theo nó được chiết bằng EtOAc (2*20 mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên (Na₂SO₄) và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất F3 (0,74 g) dưới dạng dầu màu vàng.

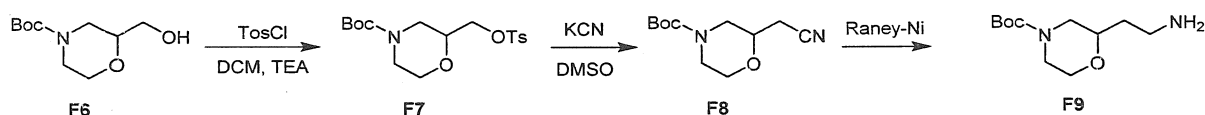
Quy trình tổng hợp hợp chất F4

Hỗn hợp chứa hợp chất F3 (2,42 g, 11,40 mmol), imidazol (993,59 mg, 14,59 mmol) và tert-butyl-clo-dimetyl-silan (2,06 g, 13,68 mmol, 1,68 mL) trong DMF (10 mL) được khuấy ở 20°C trong 14 giờ. TLC cho thấy rằng các chất được phản ứng hoàn toàn hoàn toàn và đốm mới được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước 50 mL và tiếp theo nó được chiết bằng EtOAc 100 mL (50 mL x2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước NaCl 100 mL (50 mL x2), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký trên silicagel được rửa giải bằng (PE:EtOAc = 5:1) để thu được hợp chất F4 (2,44 g) dưới dạng dầu không màu.

Quy trình tổng hợp hợp chất F5

LAH (200 mg, 5,27 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất F4 (1 g, 3,06 mmol) trong THF (12 mL) ở 0°C, và nó được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ để thu được huyền phù màu trắng. TLC cho thấy rằng các chất đã biến mất hết. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng THF (20 mL) và tiếp theo được dùng bằng nước (0,2 mL), dung dịch NaOH 15% trong nước (0,2 mL) và nước (0,6 mL) ở 0°C. Tiếp theo nó được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm khô trên Na₂SO₄ khan và tiếp theo được lọc, và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (20 mL). Dịch lọc gom lại được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất F5 (870 mg, hỗn hợp của chất đồng phân 2 trans) dưới dạng dầu không màu.

Sơ đồ 19: Con đường tổng hợp đối với F9



Quy trình tổng hợp hợp chất F7

TosCl (1,57 g, 8,21 mmol, 1,05) được bổ sung vào hỗn hợp chứa F6 (1,7 g, 7,82 mmol), TEA (1,03 g, 10,2 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 17 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS cho thấy thu được giá trị MS mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được hòa tan trong EtOAc (150 mL) và dung dịch tạo thành được rửa bằng dung dịch HCl trong nước (100 mL, pH = 4), dung dịch NaOH trong nước (1 N, 100 mL), nước muối (150 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được F7 (2,49 g) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất F8

KCN (443mg, 6,81 mmol, 291 uL) và KI (1,54 g, 9,29 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa F7 (2,3 g, 6,19 mmol) trong DMSO (20 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ và 100°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu đen. Phép TLC cho thấy chất phản ứng được phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dừng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mLx2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50 mLx2), nước muối (30 mLx4), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được F8 (1,19 g) dưới dạng dầu màu vàng.

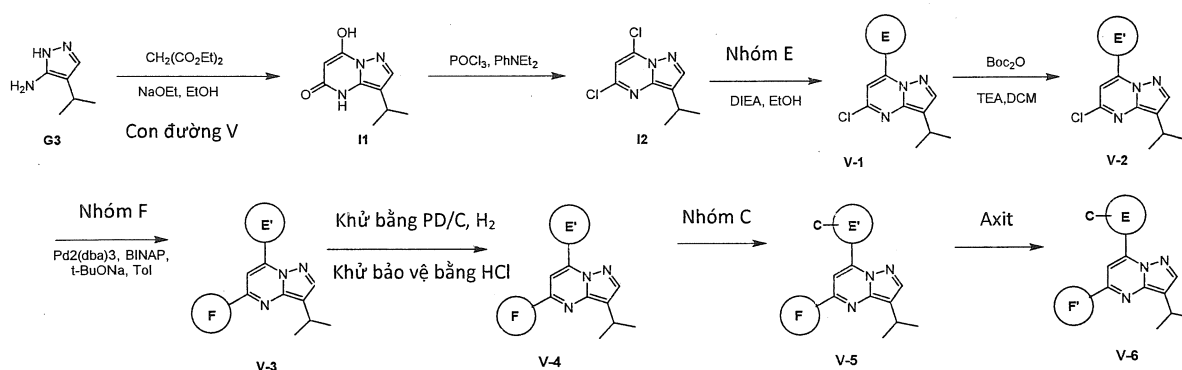
Quy trình tổng hợp hợp chất F9

Dung dịch chứa F8 (600 mg, 2,65 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung vào Raney-Ni (227 mg, 2,65 mmol), huyền phù được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H₂ nhiều lần, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong môi trường H₂ (15 psi) trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu đen. TLC (PE/EA=1/1) cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được F9 (530 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

Các chất phản ứng có bán sẵn trên thị trường được sử dụng cho nhóm E như benzyl piperidin-4-ylcarbamate, tert-butyl piperidin-4-ylcarbamate, tert-butyl

piperazin-1-carboxylat, tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat, tert-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat, tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat, 4-metoxypiperidin, piperidin-4-ylmetanamin, 4-metoxycyclohexan-1-amin, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin, morpholin, azepan-4-ol, pyrrolidin-3-ol, 4-aminoxyclohexan-1-ol, N-metylpiperidin-4-amin, (1R, 4R)-4-(aminometyl)xyclohexan-1-ol, (1S, 3S)-3-aminoxyclopentan-1-ol, piperidin-4-ol, 4-(aminometyl)piperidin-2-on, piperidin-4-ylmetanol, 4-(triflometoxy)piperidin, 4-etoxypiperidin, 4-isopropoxypiperidin, 4-etoxycyclohexan-1-amin, 4-metoxycyclohexan-1-amin, 4-isopropoxycyclohexan-1-amin và 3-aminopropan-1-ol.

Sơ đồ 20: Con đường tổng hợp chung 3



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức V-5 và V-6 được thể hiện trong Sơ đồ 20.

Con đường V: Hợp chất G3 có thể được xử lý bằng NaOEt để thu được hợp chất I1, Hợp chất I1 có thể được xử lý bằng POCl_3 để thu được hợp chất I2. Hợp chất I2 có thể được xử lý bằng nhóm E với sự có mặt của DIPEA để thu được hợp chất V-1. Hợp chất V-1 có thể được xử lý bằng Boc_2O để thu được hợp chất V-2. Hợp chất V-2 có thể được xử lý bằng nhóm F với sự có mặt của $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ để thu được hợp chất V-3. Hợp chất V-3 có thể được xử lý bằng Pd/C và H_2 , hoặc HCl để thu được hợp chất V-4. Hợp chất V-4 có thể được xử lý bằng nhóm C như được xác định trong điểm 1 để thu được hợp chất V-5. Hợp chất V-5 có thể được xử lý bằng axit như HCl để thu được hợp chất có công thức V-6.

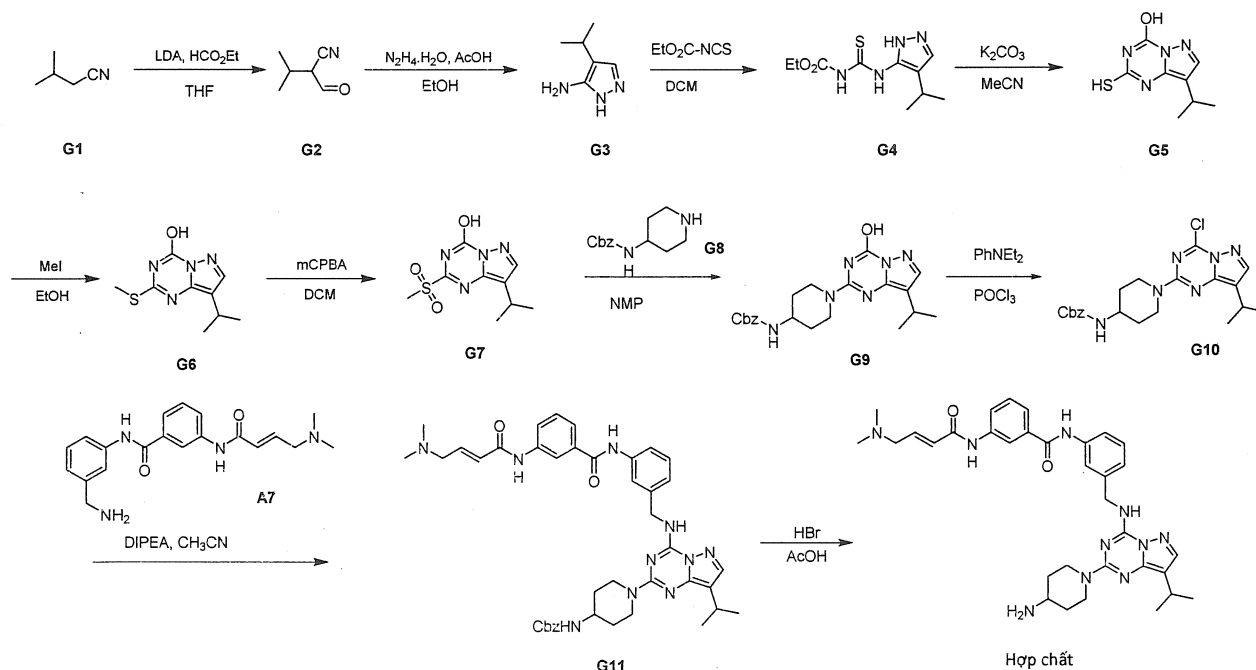
Quy trình tổng hợp hợp chất I1

Na (790 mg, 34,3 mmol) được bổ sung vào EtOH khan (125 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong một giờ. Hợp chất G3 (3,50 g, 27,9 mmol) và diethyl propandioat (5,42 g, 33,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 78°C trong 16 giờ trong môi trường N₂ để thu được dung dịch màu vàng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước (60 mL) và được axit hóa đến pH= 3 bằng HCl 3M, tiếp theo được lọc để thu được hợp chất I1 (3,70 g) dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất I2

N,N-dietylanilin (672 mg, 4,51 mmol) được bổ sung vào vào hỗn hợp chứa hợp chất I1 (1,30 g, 6,73 mmol) trong POCl₃ (20,6 g, 134 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong môi trường N₂. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hầu hết POCl₃ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được rót vào H₂O (40 mL), được chiết bằng DCM (50 mL x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄ khan, tiếp theo được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất I2 (3,11 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng, mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Sơ đồ 21: Con đường tổng hợp hợp chất 1 bằng Con đường I trong Con đường tổng hợp chung 1



Quy trình tổng hợp hợp chất G2

n-BuLi (2,5 M, 27,7 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa diisopropylamin (6,69 g, 66,2 mmol) trong THF khan (20 mL) ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến -70°C và G1 (5,00 g, 60,2 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -70°C và được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp chứa ethyl format (4,90 g, 66,2 mmol) trong THF (20 mL) ở -70°C trong môi trường N_2 và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ, tiếp theo được làm ấm đến 15°C và được khuấy ở 15°C trong 17 giờ. TLC (silica gel, $\text{PE}/\text{EtOAc} = 2/1$) cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước (150 mL, 1M) ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (150 mL x 3). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối (250 ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất G2 (5,0 g) dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng hợp hợp chất G3

$\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,39 g, 87,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G2 (8,82 g, 67,5 mmol) và AcOH (7,09 g, 118 mmol) trong EtOH (5 mL), hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 78°C trong 17 giờ để thu được dung dịch màu vàng nhạt. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, tiếp theo độ pH của phần được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch NaOH trong nước (1M), được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất G3 (10,0 g, thô) dưới dạng gồm màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng hợp hợp chất G4

Hỗn hợp chứa etoxycarbonyl isothioxyanat (4,72 g, 36,0 mmol) trong DCM khan (25 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G3 (5,00 g, 40,0 mmol) trong DCM khan (25 mL) ở -70°C và được khuấy ở -70°C trong 1 giờ, nhiều chất rắn màu trắng xuất hiện. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Tiếp theo hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến -10°C và được lọc, và bánh lọc được rửa bằng DCM (15 mL) để thu được 4,50 g hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng, phổ được khẳng định bằng HNMR. Dịch lọc được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất G4 (1,80 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G5

K_2CO_3 (6,79 g, 49,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G4 (6,30 g, 24,6 mmol) trong MeCN (50 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Phép LCMS thô cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo AcOH (15 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở 15°C trong 20 phút, tiếp theo hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, phần này được rửa bằng nước (50 mL x 3) để thu được hợp chất G5 (4,20 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G6

NaOH (2,00 g, 50,0 mmol) trong H₂O (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G5 (4,20 g, 20,0 mmol) trong EtOH (40 mL) ở 15°C, tiếp theo MeI (2,84 g, 20,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp thu được ở trên và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. Phép LCMS thô cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, phần này được xử lý bằng nước đá lạnh (50 mL) và dung dịch HCl trong nước (20 mL, 6M) trong 30 phút, nhiều dưới dạng chất rắn màu trắng xuất hiện, được lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được rót vào MeCN (50 mL) để thu được huyền phù, tiếp theo huyền phù được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất G6 (3,60 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G7

m-CPBA (3,07 g, 14,2 mmol) được bổ sung làm nhiều lần vào hỗn hợp chứa hợp chất G6 (1,00 g, 4,46 mmol) trong DCM (30 mL) ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch hỗn hợp của nước muối (20 mL) và NaOH/H₂O (3M, 10 mL). Lóp nước được tách ra và đưa độ pH đến 1 bằng dung dịch HCl (3M). Nhiều bột màu trắng được kết tủa. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G7 (1,03 g) dưới dạng gồm màu nâu sáng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G9

Hợp chất G8 (18,15 g, 77,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G7 (6,62 g, 25,83 mmol) trong NMP (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 140°C trong 16 giờ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước muối (500 mL) và EtOAc (400 mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL x 2), nước muối (100 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được gồm màu nâu, chất này được nghiền tiếp bằng CH₃CN (50 mL) để thu được hợp chất G9 (2,06 g) dưới dạng bột

màu trắng nhờ.

Quy trình tổng hợp hợp chất G10

N,N-dietylanilin (97 mg, 0,65 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G9 (89 mg, 0,22 mmol) trong POCl_3 (4,41 g, 28,7 mmol) ở 20°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất G10 (93 mg) dưới dạng gồm màu nâu là sản phẩm thô. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

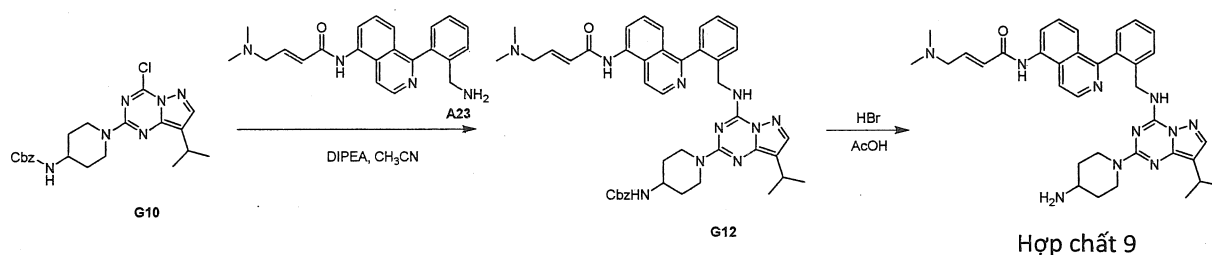
Quy trình tổng hợp hợp chất G11

Hợp chất A7 (131 mg, 0,371 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G10 (127 mg, 0,297 mmol), DIPEA (95,9 mg, 0,742 mmol) trong DMF (2 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 10°C trong 1 giờ. Phép LCMS cho thấy giá trị MS mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (20 mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G11 (103 mg) dưới dạng gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất 1

HBr/AcOH (0,5 mL, độ tinh khiết 35%) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G11 (70 mg, 0,094 mmol) trong AcOH (0,5 mL) ở 15°C . Dung dịch phản ứng này được khuấy ở 15°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu nâu sáng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 5 mL MTBE để kết tủa bột màu xám, chất này được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được hòa tan trong MeOH (4 mL), và tiếp theo một giọt nước amoniac (28%) được bổ sung vào để bazơ hóa dung dịch. Sản phẩm thô được hòa tan trong MeOH được tinh chế bằng phép HPLC điều chế. Dung môi rửa giải chứa sản phẩm mong muốn được cô dưới áp suất giảm và dung dịch còn lại được làm đông khô để thu được hợp chất 1 (9,9 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 22: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 9 bằng Con đường I trong Con đường tổng hợp chung 1



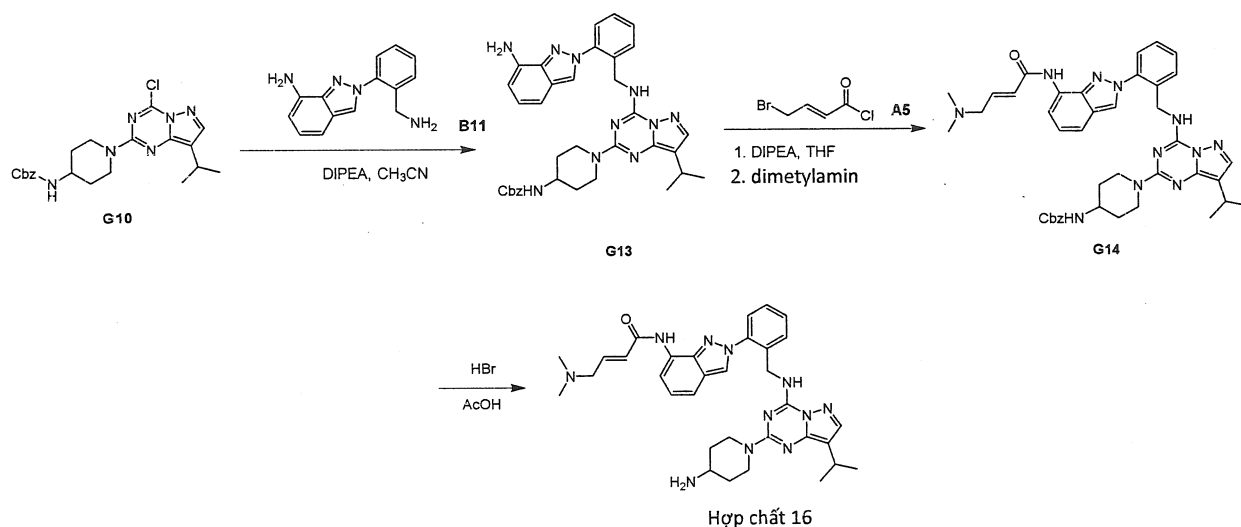
Quy trình tổng hợp hợp chất G12

DIPEA (226 mg, 1,75 mmol) và hợp chất G10 (150 mg, 0,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất A23 (183 mg, 0,385 mmol) trong CH_3CN (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được huyền phù màu trắng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G12 (75 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

Quy trình tổng hợp hợp chất 9

Dung dịch chứa hợp chất G12 (30 mg, 0,4 mmol) trong HBr/HOAc (35%) (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được thêm MTBE (50 mL) và rất nhiều chất rắn được kết tủa, được lọc dưới áp suất giảm để thu được bánh lọc dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. Bánh lọc được tinh chế bằng phép HPLC điều chế. Phần cặn được cô hầu hết dung môi và được làm đông khô để thu được hợp chất 9 (7,8 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 23: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 16 bằng Con đường II trong Con đường tổng hợp chung 1



Quy trình tổng hợp hợp chất G13

Dung dịch chứa hợp chất B11 (50 mg, 0,2 mmol) và hợp chất G10 (90 mg, 0,2 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được bổ sung vào DIPEA (27,1 mg, 0,2 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 30 phút để thu được dung dịch màu đỏ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G13 (100 mg) dưới dạng chất rắn màu hơi vàng.

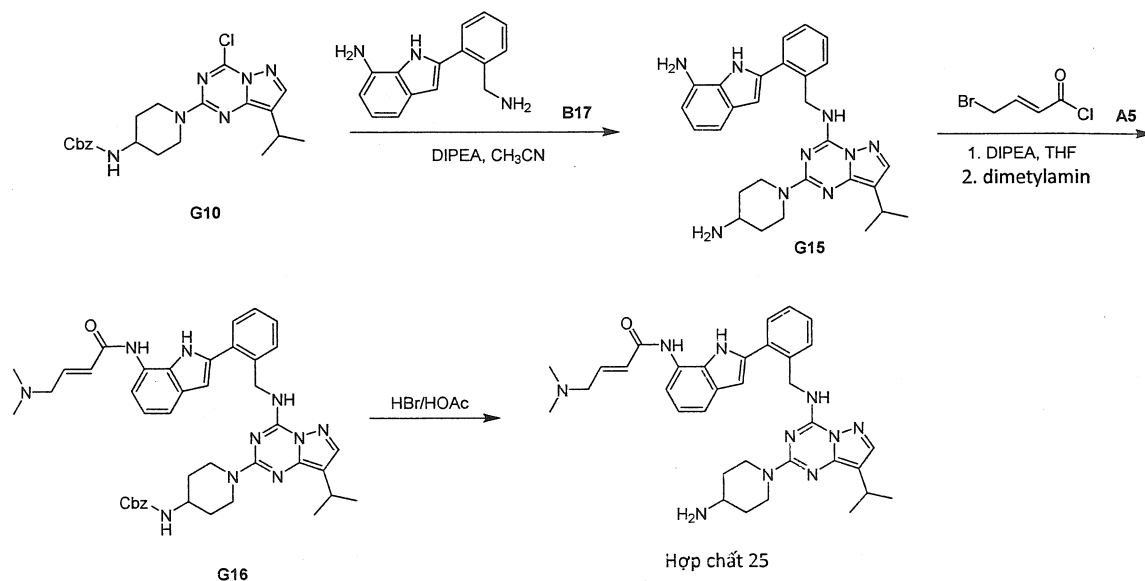
Quy trình tổng hợp hợp chất G14

Hợp chất A5 (58,2 mg, 0,317 mmol) và DIPEA (82 mg, 0,634 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G13 (100 mg, 0,158 mmol) trong THF (5 mL), hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu đỏ, phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành, dimethylamin (71,5 mg, 1,59 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, tiếp theo được khuấy trong 3 giờ nữa ở 20°C để thu được dung dịch màu đỏ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lóp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được 100 mg (không tinh khiết), chất này được tinh chế bằng phép TLC điều chế để thu được hợp chất G14 (50 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 16

Dung dịch chứa hợp chất G14 (50 mg, 67,4 μmol) trong HBr/HOAc (35%) (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 30 phút để thu được dung dịch màu đỏ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. MTBE (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để kết tủa gôm màu vàng. Gôm màu vàng được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng MTBE (3 mL x 2). Gôm màu vàng được hòa tan trong MeOH (2 mL) và được tinh chế bằng nhựa trao đổi cation rửa giải bằng 5% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, tiếp theo được làm đông khô để thu được hợp chất 16 (29,9 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Sơ đồ 24: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 25 bằng Con đường II trong Con đường tổng hợp chung 1



Quy trình tổng hợp hợp chất G15

DIPEA (976 uL), hợp chất G10 (338 mg, 0,787 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất B17 (403 mg, 0,866 mmol) trong MeCN (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 0,5 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (50 mL) và nước (50 mL), hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (50 mL x 2), dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G15 (250 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G16

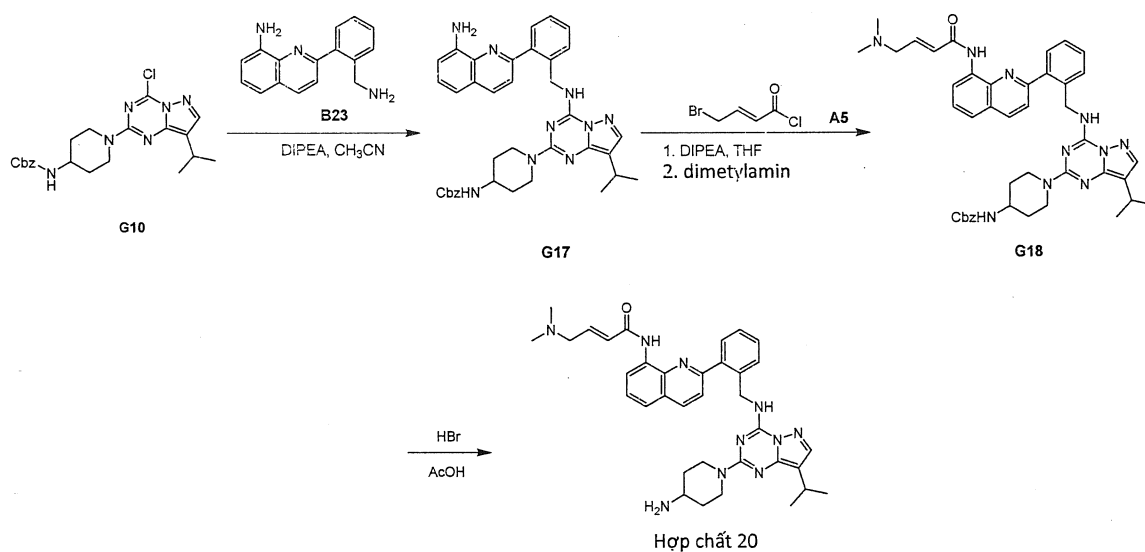
DIPEA (0,257 mg, 1,98 mmol), hợp chất A5 (218 mg, 1,19 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G15 (250 mg, 0,397 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp màu vàng được khuấy ở 15°C trong 1 giờ. Màu của hỗn hợp phản ứng sẽ trở thành màu đen. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dimethylamin (2 M, 992 uL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở 15°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu đen. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (50 mL) và

nước (30 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (50 mL x 2), các pha chiết gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G16 (250 mg) dưới dạng gom màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất 25

Hỗn hợp chứa hợp chất G16 (250 mg, 0,337 mmol) trong HBr/HOAc (3 mL) được khuấy ở 15°C trong 0,5 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. MTBE (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để kết tủa bột màu vàng. Bột màu trắng được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng MTBE (5 mL x 2), được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa đến độ pH = 9-10, và được chiết bằng DCM (50 mL x 2), pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng phép HPLC điều chế (0,1% TFA), được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa đến độ pH = 9-10, và được chiết bằng DCM (50 mL x 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 25 (30 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 25: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 20 bằng Con đường II trong Con đường tổng hợp chung 1



Quy trình tổng hợp hợp chất G17

DIPEA (818 mg, 6,33 mmol) và hợp chất G10 (299 mg, 0,696 mmol) được

bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B23 (230 mg, 0,633 mmol) trong CH_3CN (5 mL) ở 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép LCMS cho thấy giá trị MS mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (30 mL) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa nước (50 mL) và DCM (100 mL). Lớp hữu cơ đã được tách ra được rửa bằng nước (80 mL), nước muối (80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G17 (150 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

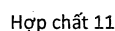
Quy trình tổng hợp hợp chất G18

DIPEA (201 mg, 1,56 mmol) và hợp chất A5 (172 mg, 0,935 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G17 (200 mg, 0,312 mmol) trong THF (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút để thu được dung dịch màu nâu đen. Tiếp đó, dimetnylamin (2 M, 1,56 mL) được bổ sung vào và được khuấy trong 16 giờ nữa để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép LCMS và TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa DCM (150 mL) và nước (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL) và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G18 (100 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 20

Dung dịch chứa hợp chất G18 (150 mg, 0,199 mmol) trong HBr/HOAc (2 mL, 35%) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ để thu được dung dịch màu đỏ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. 10 mL MTBE được bổ sung vào và hỗn hợp màu trắng tạo thành được lọc. Bánh lọc được thu gom, được rửa bằng MTBE (20 mL), được hòa tan trong MeOH (3mL) và được bazơ hóa bằng nhựa trao đổi cation để thu được hợp chất 20 (46,6 mg) dưới dạng bột màu vàng.

Sơ đồ 26: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 11 bằng Con đường II trong Con đường tổng hợp chung 1



Quy trình tổng hợp hợp chất G19

DIPEA (362 mg, 2,80 mmol) và hợp chất G10 (500 mg, 1,38 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất B31 (400 mg, 0,933 mmol) trong CH₃CN (10 mL) ở 0-10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 25°C để thu được dung dịch màu nâu. Phép LCMS thô cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phép TLC cho thấy đốm mới được tạo thành. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất F19 (380 mg) dưới dạng gôm màu vàng.

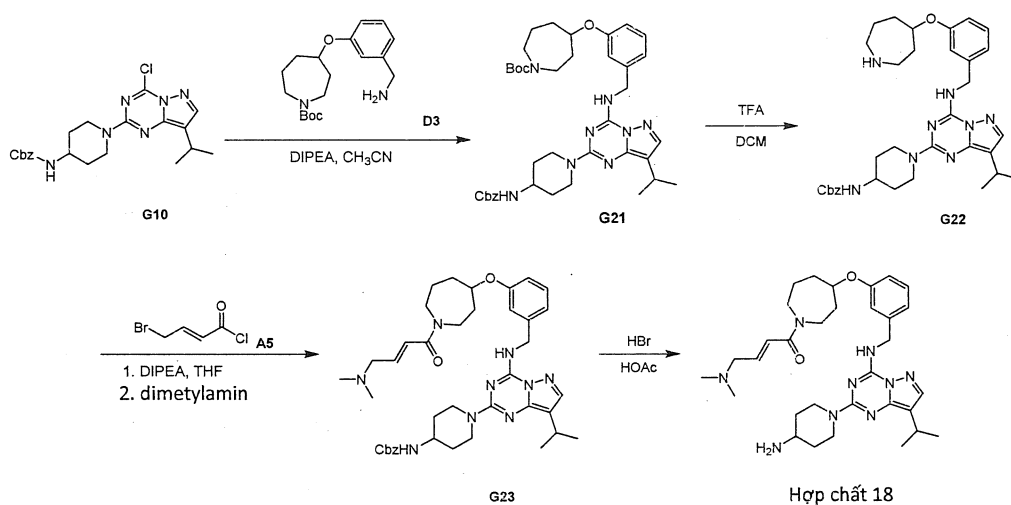
Quy trình tổng hợp hợp chất G20

Dung dịch chứa hợp chất A5 (330 mg, 1,80 mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G19 (380 mg, 0,600 mmol) trong THF (5 mL) ở 0-5°C trong một thùng nước đá. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0-25°C trong 0,5 giờ. Dimetylamin (2M, 3 mL, 10 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy thêm trong 2 giờ để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép LCMS thô cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (200 mL), được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL), nước (100 mL) và nước muối (100 mL), lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G20 (130 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 11

Dung dịch chứa hợp chất G20 (70 mg, 0,093 mmol) trong HBr/HOAc (1 mL, 35%) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS cho thấy giá trị MS mong muốn. 10 mL MTBE được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được lọc để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn được hòa tan trong MeOH (2 mL), được tinh chế bằng nhựa trao đổi cation và được làm đông khô để thu được bột màu trắng, chất này được tinh chế tiếp bằng phép HPLC điều chế. Phân đoạn này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa đến pH = 7-8 bằng K₂CO₃ (rắn). Hỗn hợp màu trắng tạo thành được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được cô và được làm đông khô để thu được hợp chất 11 (23,1 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 27: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 18 bằng Con đường III trong Con đường tổng hợp chung 1



Quy trình tổng hợp hợp chất G21

DIPEA (181 mg, 1,40 mmol) được bổ sung vào vào dung dịch chứa hợp chất D3 (300 mg, 0,7 mmol) và hợp chất G10 (448 mg, 1,40 mmol) trong CH₃CN (20 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn, TLC. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi thành hợp chất G21 (240 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G22

TFA (4,62 g, 40,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G21 (240 mg, 0,34 mmol) trong DCM (7 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất G22 (268 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

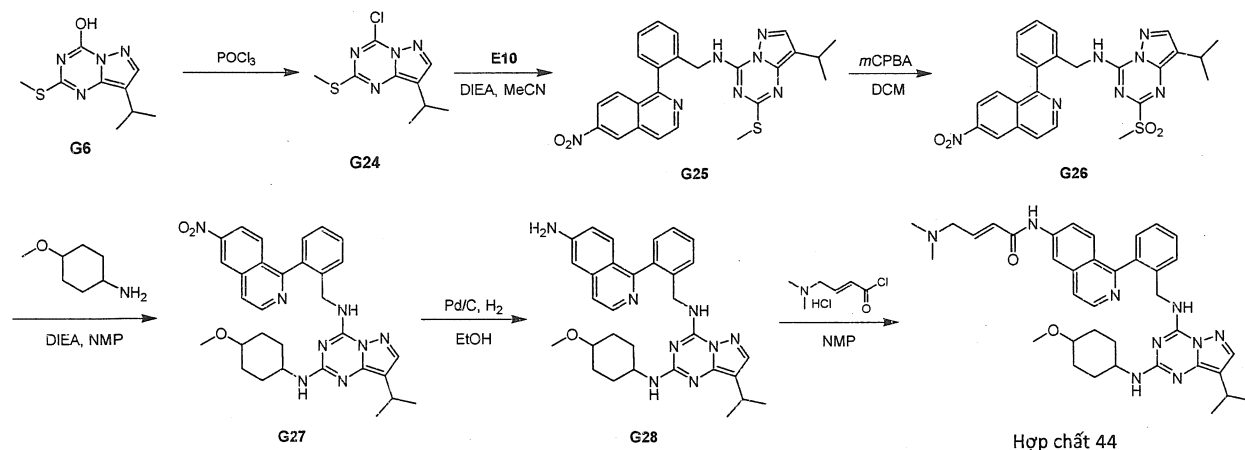
Quy trình tổng hợp hợp chất G23

DIPEA (143 mg) và hợp chất A5 (67,6 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G22 (268 mg, 0,37 mmol) trong THF (20 mL), hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành, tiếp theo dimethylamin (83,1 mg, 1,84 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy thêm trong 2 giờ để thu được huyền phù màu vàng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H₂O (50 mL), được chiết bằng EtOAc (50 mL). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cạn. Phần cạn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G23 (74 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 18

Dung dịch chứa hợp chất G23 (74,0 mg, 0,1 mmol) trong HBr/HOAc (35%) (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. MTBE (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để kết tủa gôm màu trắng. Chất rắn gôm được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng MTBE (3 mL x 2). Gôm màu trắng này được hòa tan trong MeOH (2 mL) và được tinh chế bằng nhựa trao đổi cation (PCX-SPE) rửa giải bằng 5% NH₃/H₂O/MeOH, dịch rửa giải được cô và được làm đông khô để thu được hợp chất 18 (42,9 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 28: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 44 bằng Con đường IV trong Con đường tổng hợp chung 2



Quy trình tổng hợp hợp chất G24

N,N-dietylanilin (2,00 g, 13,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G6 (1,00 g, 4,46 mmol) trong POCl₃ (14 mL) ở 15°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất G24 (3,20 g, thô) dưới dạng gồm màu nâu, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình tổng hợp hợp chất G25

DIEA (6,77 g, 52,4 mmol, 9,13 mL), G24 (6,36 g, 26,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa E10 (7,32 g, 26,2 mmol) trong MeCN (70 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép TLC cho thấy đốm mới. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL*2). Lỏng hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được G25 (11,3 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G26

m-CPBA (10,0 g, 46,5 mmol, 80% độ tinh khiết) được bổ sung vào hỗn hợp chứa G25 (11,3 g, 23,2 mmol) trong DCM (110 mL) ở 0-10°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-10°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng chưa được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-10°C trong 1 giờ nữa để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy quan sát được sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (100 mL)

và dung dịch bão hòa trong nước Na_2SO_3 (100 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (100 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được G26 (6,6 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G27

DIEA (135 mg, 1,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metoxycyclohexanamin (71,9 mg, 0,556 mmol) và G26 (180 mg, 0,348 mmol) trong NMP (1 mL). Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 110°C và được khuấy trong 12 giờ để thu được dung dịch màu nâu. Phép LCMS và TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột (SiO_2 , Petroleum ether/Etyl acetate=1:1) để thu được hợp chất G27 (105 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng cam.

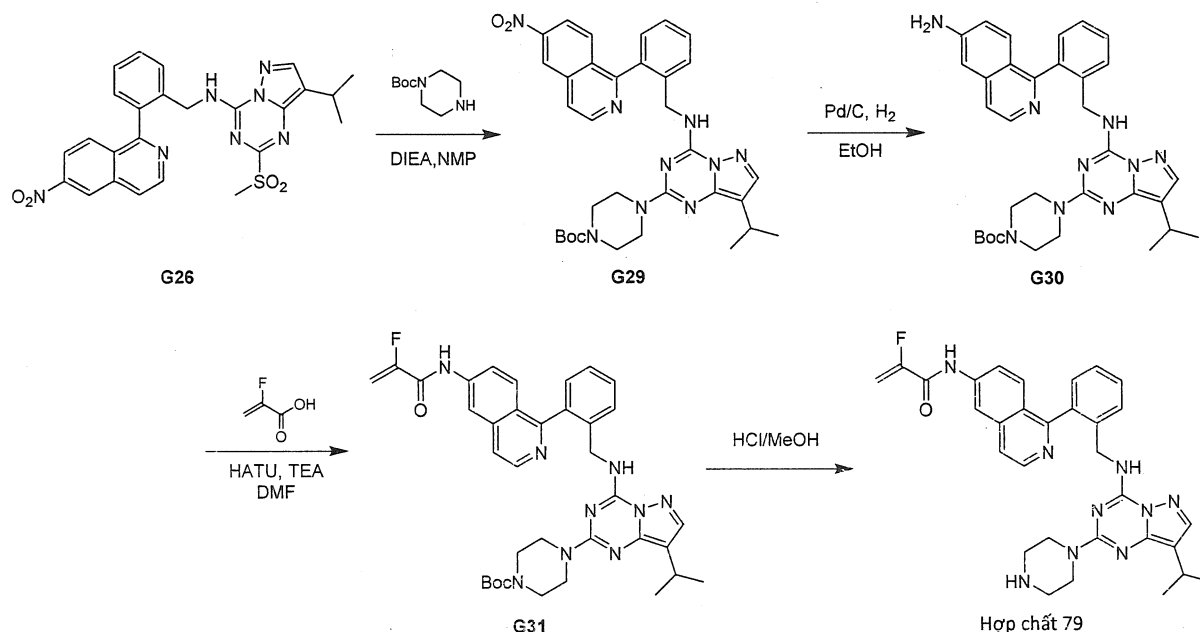
Quy trình tổng hợp hợp chất G28

Hợp chất G27 (105mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B7 để thu được 110 mg hợp chất G28 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 44

(E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl clorua (3 M, 172 μL) được bổ sung vào vào dung dịch chứa G28 (110 mg, 0,172 mmol) trong NMP (2 mL) ở 0°C , hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 giờ để thu được dung dịch màu vàng, phép LCMS cho thấy hầu hết chất ban đầu được phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lốp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phép HPLC điều chế, tiếp theo được cô để thu được hợp chất 44 (21 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Sơ đồ 29: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 79 bằng Con đường IV trong Con đường tổng hợp chung 2



Quy trình tổng hợp hợp chất G29

DIPEA (149,83 mg, 1,16 mmol, 201,93 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G26 (300 mg, 0,58 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (323,88 mg, 1,74 mmol) trong NMP (3 mL). Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 110°C và được khuấy trong 2 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS và TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL x 3), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất G29 (285 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G30

Hợp chất G29 (285 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B7 để thu được 258 mg hợp chất G30 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G31

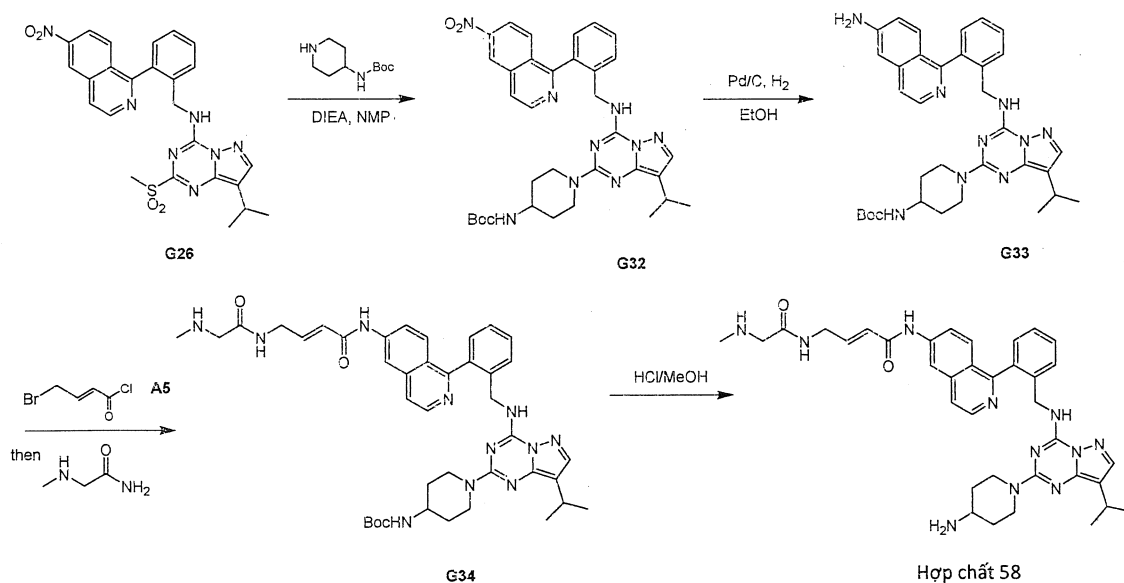
TEA (46,02 mg, 454,76 μ mol, 63,30 μ L) và HATU (69,17 mg, 181,90

umol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-floprop-2-enoic (16,38 mg, 181,90 umol) trong DMF (2 mL), và tiếp theo hợp chất G30 (90 mg, 151,59 umol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở 15°C trong 2 giờ để thu được dung dịch màu nâu. Phép LCMS cho thấy một phần chất ban đầu vẫn còn lại, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 2 giờ nữa để thu được dung dịch màu nâu. LCMS cho thấy rằng phản ứng chưa hoàn thành hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (15 mL), và huyền phù màu vàng được lọc. Bánh lọc được rửa bằng PE (10 mL) và được làm khô để thu được hợp chất G31 (100 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 79

Hỗn hợp chứa hợp chất G31 (100 mg) trong 4M HCl/MeOH (2 mL) được khuấy ở 15°C trong 1 giờ để thu được dung dịch màu vàng. LCMS và HPLC cho thấy rằng phản ứng xảy ra tốt. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng phép HPLC điều chế, hầu hết dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và dung môi còn lại được loại bỏ bằng cách làm đông khô để thu được hợp chất 79 (34,7 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Sơ đồ 30: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 58 bằng Con đường IV trong Con đường tổng hợp chung 2



Quy trình tổng hợp hợp chất G32

Hỗn hợp chứa hợp chất G26 (500 mg, 0,96 mmol) và tert-butyl N-(4-

piperidyl)carbamate (386 mg, 1,93 mmol) trong NMP (5 mL) được bổ sung vào DIEA (249 mg, 1,93 mmol, 336 μ L), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mLx2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20 mLx2), nước muối (30 mLx4), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G32 (520 mg) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Quy trình tổng hợp hợp chất G33

Hợp chất G32 (520 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất B7 để thu được 450 mg hợp chất G33 dưới dạng chất rắn màu vàng.

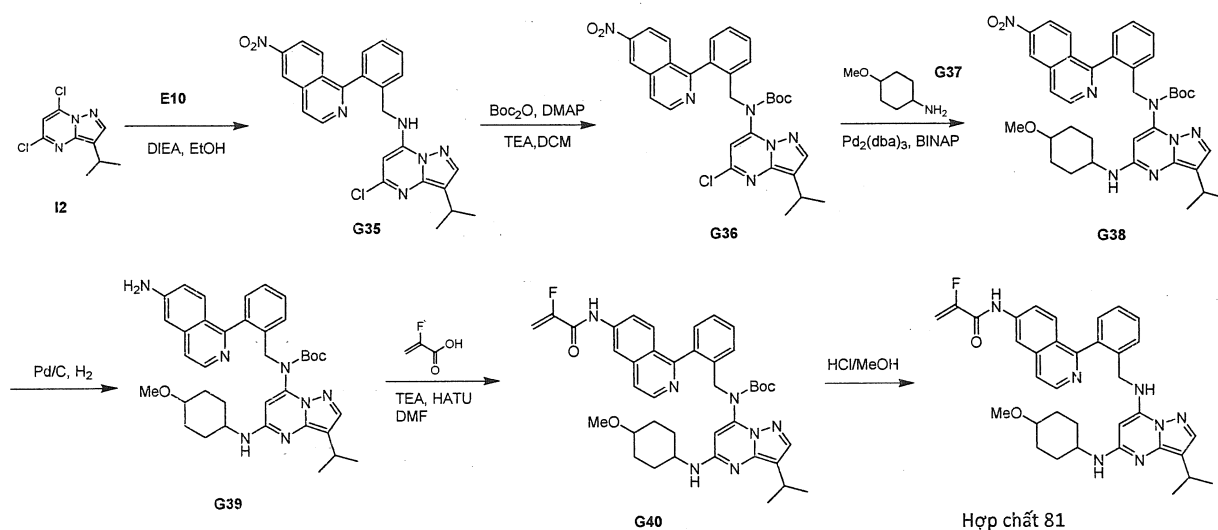
Quy trình tổng hợp hợp chất G34

Dung dịch chứa A5 (30 mg, 164 μ mol, 2 đương lượng) trong THF (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G33 (50 mg, 82 μ mol, 1 đương lượng) trong THF (2 mL) ở 0-5°C trong một thùng nước đá. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0-25°C trong 1,5 giờ. 2-(methylamino)acetamide (21 mg, 246 μ mol, 3 đương lượng) và DIEA (10 mg, 82 μ mol, 14 μ L, 1 đương lượng) được thêm và nó được khuấy trong 16 giờ nữa để thu được dung dịch màu nâu đen. Phép LCMS cho thấy quan sát được sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mLx2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20 mLx2), nước muối (30 mLx4), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép TLC điều chế để thu được hợp chất G34 (22 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 58

Hợp chất G34 (22 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất 79 để thu được 3 mg hợp chất 58 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Sơ đồ 31: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 81 bằng Con đường V trong Con đường tổng hợp chung 3



Quy trình tổng hợp hợp chất G35

DIPEA (561 mg, 4,35 mmol, 0,757 mL, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất E10 (728 mg, 2,61 mmol) và hợp chất I2 (500 mg, 2,17 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 75°C trong 12 giờ để thu được dung dịch màu nâu. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Tiếp theo được pha loãng bằng H₂O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất G35 (948 mg) dưới dạng gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất G36

Hợp chất G35 (948 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất B14 để thu được 930 mg hợp chất G36 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G38

Pd₂(dba)₃ (31,9 mg, 34,9 umol), t-BuONa (50,3 mg, 523 umol, 1,5 đương lượng) và BINAP (21,7 mg, 34,9 umol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G36 (200 mg, 349 umol) và hợp chất G37 (90,19 mg, 698 umol) trong toluen (5 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 4 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng chưa được hoàn thành. Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở 95°C trong 6 giờ nữa để thu được hỗn hợp màu đỏ. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (15 ml) và nước (10 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (130 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất G38 (130 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G39

Hợp chất G38 (130 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất B7 để thu được 110 mg hợp chất G39 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất G40

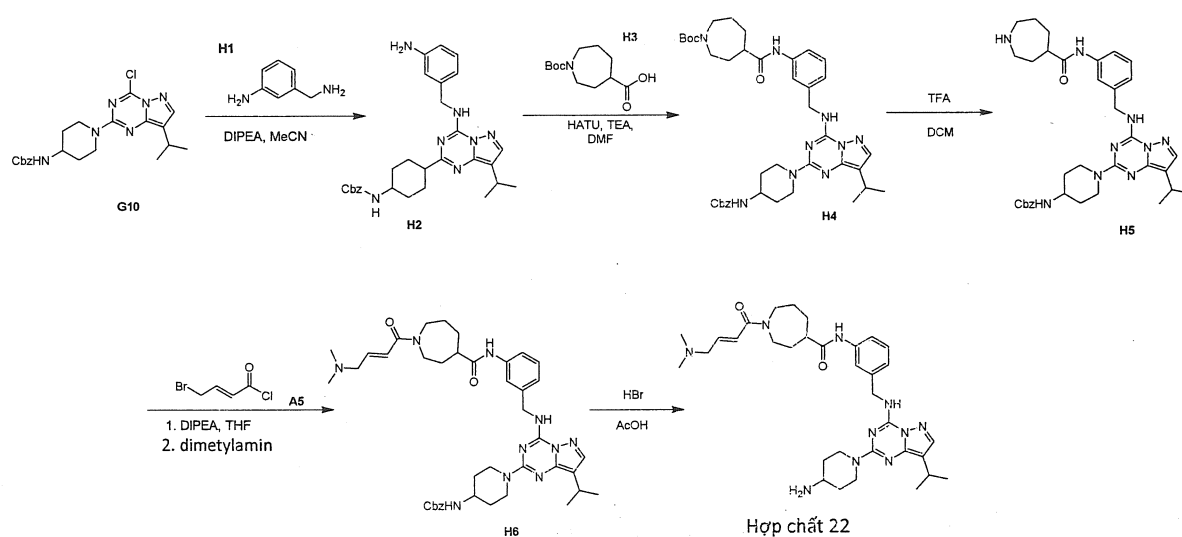
Hợp chất G39 (100 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất G31 để thu được 70 mg hợp chất G40 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 81

Hợp chất G40 (70 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất 79 để thu được 18 mg hợp chất 81 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Con đường tổng hợp đặc biệt

Sơ đồ 32: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 22



Quy trình tổng hợp hợp chất H2

Hợp chất G10 (500 mg, 1,17 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H1 (214 mg, 1,75 mmol), DIPEA (1 mL) trong MeCN (10 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (100 mL) và nước (80 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (80 mL x 2). Dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối (80 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄ khan và được lọc, tiếp theo được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H2 (500 mg) dưới dạng gom màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H4

HATU (391 mg, 1,03 mmol), TEA (139 mg, 1,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H2 (200 mg, 0,822 mmol) trong DMF (5 mL), và được khuấy ở 20°C trong 30 phút. Tiếp theo, hợp chất H3 (352 mg, 0,685 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, và được khuấy ở 60°C trong môi trường N₂ trong 5 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ và được rót vào nước (50 mL). Chất rắn màu vàng kết tủa từ hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (50 mL) để thu được sản phẩm thô dưới dạng bột màu vàng, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ và tiếp theo thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (309 mg, 1,46 mmol) vào hỗn hợp này, và được khuấy ở 20°C trong 24 giờ. LCMS cho thấy giá trị MS mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (50 mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (50 mL). Pha DCM được rửa bằng NaHCO_3 (50 mL x 2), và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H8 (200 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H9

TFA (1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H8 (200 mg, 0,281 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất H9 (200 mg) dưới dạng dầu màu vàng

Quy trình tổng hợp hợp chất H10

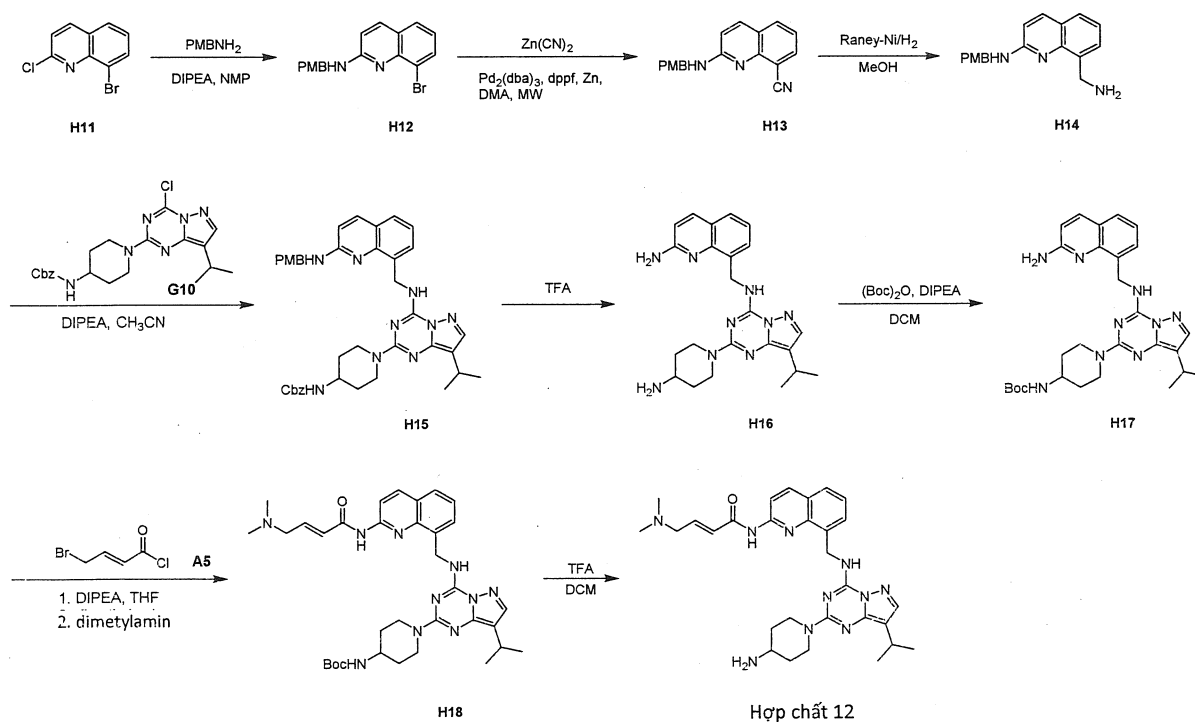
DIPEA (178 mg, 1,38 mmol), hợp chất A5 (152 mg, 0,827 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H9 (200 mg, 0,276 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp màu vàng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và trở thành màu đen. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Dimethylamin (2 M, 689 μL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép LCMS cho thấy giá trị MS mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (50 mL) và nước (30 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Các pha chiết gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H10 (180 mg) dưới dạng dầu màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất 21

Hỗn hợp chứa hợp chất H10 (180 mg, 0,249 mmol) trong HBr/HOAc (2,00 mL, 35% độ tinh khiết) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. MTBE (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để kết tủa bột màu trắng nhò. Bột màu trắng được thu

gom bằng cách lọc và được rửa bằng MTBE (5 mL x 2). Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép HPLC điều chế để thu được hợp chất 21 (16,2 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 34: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 12



Quy trình tổng hợp hợp chất H12

Hỗn hợp chứa hợp chất H11 (500 mg, 2,06 mmol) và DIPEA (400 mg, 3,09 mmol) trong NMP (5 mL) được bổ sung vào (4-metoxypheyl)metanamin (475 mg, 3,46 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 135°C trong 24 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (50 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng MTBE (30 mL x 3), pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất H12 (910 mg) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Quy trình tổng hợp hợp chất H13

$\text{Zn}(\text{CN})_2$ (103 mg, 0,876 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (134 mg, 0,146 mmol), DPPF (162 mg, 0,292 mmol) và Zn (15,28 mg, 0,234 mmol) được bổ sung vào dung dịch

chứa hợp chất H12 (500 mg, 1,46 mmol) trong DMA (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 150°C trong điều kiện vi sóng trong 0,5 giờ trong môi trường N_2 . Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa bằng nước (30 mL) và EtOAc (30 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (20 mL). Dịch chiết gom lại được rửa bằng bin (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mà được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H13 (300 mg) dưới dạng gồm màu đỏ.

Quy trình tổng hợp hợp chất H14

Hợp chất H13 (500 mg, 1,73 mmol) và $NH_3 \cdot H_2O$ (2,5 mL, 25%) được bổ sung vào hỗn hợp chứa Raney-Ni (100 mg) trong MeOH (30 mL). Huyền phù được khử khí trong chân không và được tẩy bằng H_2 nhiều lần, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong môi trường H_2 (15 psi) trong 3 giờ để thu được hỗn hợp màu đen. Phép TLC cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất H14 (400 mg) dưới dạng gồm màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H15

Hợp chất G10 (110 mg, 256 μ mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H14 (90,0 mg, 0,307 mmol), DIPEA (165 mg, 1,28 mmol) trong MeCN (1 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (30 mL) và nước (20 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (30 mL x 2). Dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được lọc, tiếp theo được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H15 (100 mg) dưới dạng gồm màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H16

Hỗn hợp chứa hợp chất H15 (100 mg, 0,146 mmol) trong TFA (1 mL) được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, phép LCMS cho thấy nhiều chất ban đầu vẫn còn lại, và được đun nóng đến 60°C trong 12 giờ, phép LCMS cho thấy giá trị MS

mong muốn, tiếp theo được đun nóng đến 80°C trong 14 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (50 mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (30 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄ khan và được lọc, tiếp theo được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất H16 (100 mg) dưới dạng gồm màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H17

DIPEA (32,9 mg, 0,255 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất H16 (100 mg, thô) và di-*tert*-butyl dicarbonate (55,6 mg, 0,255 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 2 giờ để thu được dung dịch không màu. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất H17 (102 mg) dưới dạng gồm màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H18

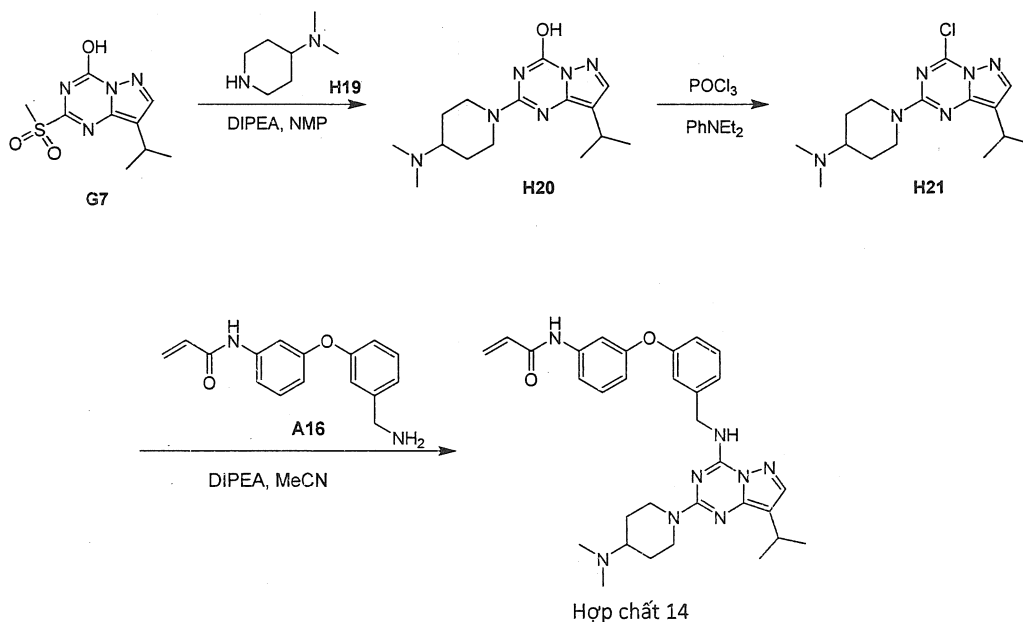
DIPEA (248 mg, 1,92 mmol) và hợp chất A5 (106 mg, 0,576 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H17 (102 mg) trong THF (2 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. dimethylamin (2M, 383 uL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 giờ để thu được hỗn hợp màu nâu. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (50 mL) và nước (30 mL), Pha nước được chiết bằng DCM (50 mL x 2), các pha chiết gom lại được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu, chất này được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H18 (80 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 12

TFA (770 mg, 0,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H18 (80 mg, 0,083 mmol) trong DCM (2 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng,

chất này được tinh chế bằng phép HPLC điều chế để thu được hợp chất 12 (6,4 mg) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 35: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 14



Quy trình tổng hợp hợp chất H20

Hợp chất H19 (488 mg, 3,80 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G7 (650 mg, 2,54 mmol) và DIPEA (1,64 g, 12,7 mmol) trong NMP (12 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 140°C trong 28 giờ trong môi trường N₂ để thu được dung dịch màu nâu. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Phản ứng được tiến hành song song trong hai bình. Hỗn hợp phản ứng được kết hợp lại và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng gồm màu nâu, phần này được rửa bằng MeOH (15 mL) để thu được hợp chất H20 (1,09 g) dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H21

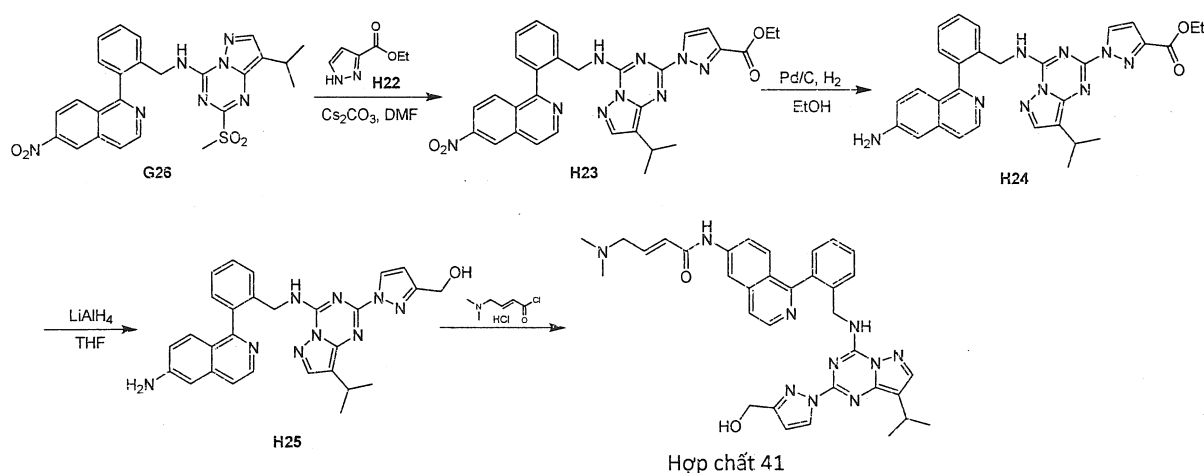
N, N-dietylanilin (588 mg, 3,94 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H20 (400 mg, 1,31 mmol) trong POCl₃ (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất H21 (420 mg) dưới dạng dầu màu nâu.

Quy trình tổng hợp hợp chất 14

Hợp chất A16 (533 mg, 1,39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H21 (300 mg, 0,929 mmol), DIPEA (2,40 g, 18,6 mmol) trong CH₃CN (5 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ để thu được hỗn hợp màu

vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được portioned between DCM (80 mL) và nước (50 mL), pha nước được chiết bằng DCM (80 mL x 2), các pha chiết gom lại được rửa bằng nước muối (80 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng. Crude product được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi và tiếp theo bằng phép TLC điều chế. Sản phẩm được làm đông khô để thu được hợp chất 14 (45,5 mg) dưới dạng bột màu vàng.

Sơ đồ 36: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 41



Quy trình tổng hợp hợp chất H23

Cs_2CO_3 (630 mg, 1,93 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất G26 (500 mg, 966,07 μmol) và hợp chất H22 (271 mg, 1,93 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được đun nóng ở 30-40°C và được khuấy trong 16 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép LCMS cho thấy phản ứng đã được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được phân bố giữa EtOAc (50 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (50 mL * 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi để thu được hợp chất H23 (490 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H24

Hợp chất H23 (490 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình

điều chế hợp chất B7 để thu được 440 mg hợp chất H24 dưới dạng bột màu vàng.

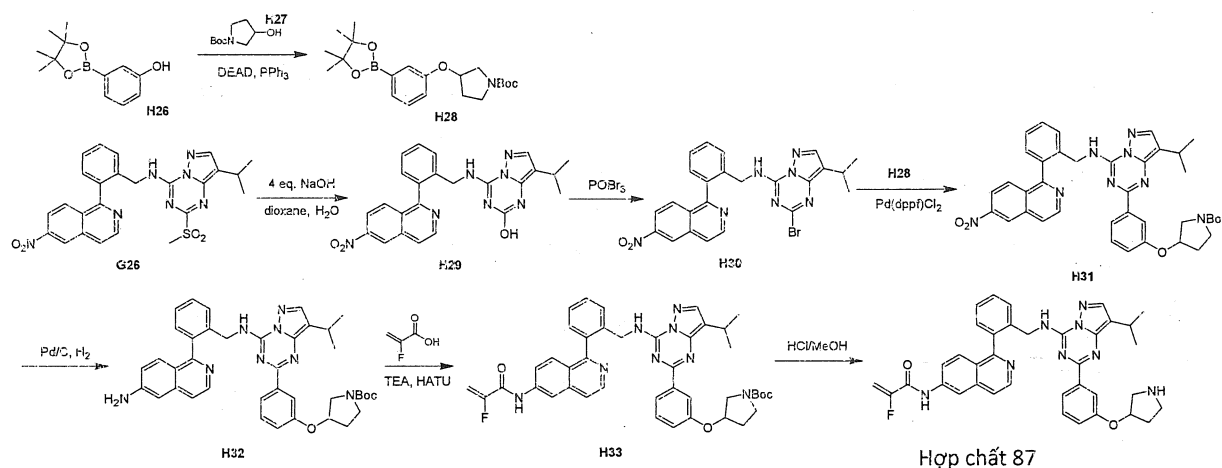
Quy trình tổng hợp hợp chất H25

Hợp chất H24 (390 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất E3 để thu được 310 mg hợp chất H25 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 41

Hợp chất H25 (150 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất 44 để thu được 23 mg hợp chất 41 dưới dạng bột màu vàng.

Sơ đồ 37: Con đường tổng hợp đối với hợp chất 41



Quy trình tổng hợp hợp chất H28

DIAD (689mg, 3,41 mmol, 662 u) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất H26 (500 mg, 2,27 mmol), hợp chất H27 (638 mg, 3,41 mmol) và PPh₃ (893 mg, 3,41 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 24 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Phép TLC cho thấy hầu hết chất ban đầu được phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung H₂O (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Lóp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10 mL x 2), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất H28 (570 mg) dưới dạng dầu màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H29

NaOH (309 mg, 7,73 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất G26

(1 g, 1,93 mmol) trong dioxan (10 mL) và H₂O (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 12 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy quan sát được sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 và hỗn hợp phản ứng được lọc, và thu gom chất rắn màu trắng để thu được hợp chất H29 (620 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H30

POBr₃ (944 mg, 3,29 mmol, 334 uL) và N,N-dietylanilin (16,3 mg, 109 umol, 17,56 uL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H29 (500 mg, 1,10 mmol) trong toluen (10 mL) ở 15°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ để thu được hỗn hợp màu vàng. Phép LCMS cho thấy quan sát được sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được nghiền lại với (PE/EA=3/1) ở 15°C trong 30 phút để thu được hợp chất H30 (330 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu đen.

Quy trình tổng hợp hợp chất H31

Na₂CO₃ (134 mg, 1,27 mmol, 2 đương lượng) và Pd(dppf)Cl₂ (46,58 mg, 63,66 umol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất H30 (330 mg, 636 umol) và hợp chất H28 (247 mg, 636 umol) trong dioxan (5 mL) và H₂O (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trong môi trường N₂ để thu được hỗn hợp màu đen. Phép LCMS cho thấy quan sát được sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (15 ml) và nước (10 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh Combi (PE/EA=1/1) để thu được hợp chất H31 (50 mg) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Quy trình tổng hợp hợp chất H32

Hợp chất H31 (50 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất B7 để thu được 43 mg hợp chất H32 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất H33

Hợp chất H32 (11,5 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất G31 để thu được 10 mg hợp chất H33 dưới dạng bột màu vàng.

Quy trình tổng hợp hợp chất 87

Hợp chất H32 (10 mg) được điều chế bằng quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất hợp chất A7 để thu được 3 mg hợp chất 87 dưới dạng bột màu vàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

D. B. Bregman, R.G. Pestell and V. J. Kidd. Cell cycle regulation and RNA polymerase II. *Front Biosci.* **2000** Feb; 1(5): D244-57.

D. Desai, H. C. Wessling, R. P. Fisher, and D. O. Morgan. Effects of phosphorylation by CAK on cyclin binding by CDC2 and CDK2. *Mol. Cell Biol.* **1995** Jan; 15(1): 345–350.

S. Akhtar, M. Heidemann, J. R. Tietjen, D. W. Zhang, R. D. Chapman, D. Eick, and A. Z. Ansari. TFIIH Kinase Places Bivalent Marks on the Carboxy-Terminal Domain of RNA Polymerase II. *Mol. Cell.* **2009** May; 15;34(3):387-93.

S. Larochelle, R. Amat, K. G. Cutter, M. Sansó, C. Zhang, J. J. Allen, K. M. Shokat, D. L. Bentley and R. P. Fisher. Cyclin-dependent kinase control of the initiation-to-elongation switch of RNA polymerase II. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2012** Nov; 19(11):1108-15.

G. I. Shapiro. Cyclin-Dependent Kinase Pathways as Targets for Cancer Treatment. *J. Clin. Oncol.* **2006** Apr; 10;24(11):1770-83.

G. Lolli and L. N. Johnson. CAK-Cyclin-dependent Activating Kinase: a key kinase in cell cycle control and a target for drugs? *Cell Cycle.* **2005** Apr; 4(4):572-7.

T. I. Lee and R. A. Young. Transcriptional Regulation and its misregulation in Disease. *Cell.* **2013** Mar; 14;152(6):1237-51.

S. Nekhai, M. Zhou, A. Fernandez, W. S. Lane, Ned J.C. Lamb, J. Brady, A. Kumar. *Biochem. J.* **2002** Jun; 15;364(Pt 3):649-57.

Y. K. Kim, C. F. Bourgeois, R. Pearson, M. Tyagi, M. J. West, J. Wong, S. Y. Wu, C. M. Chiang, and J. Karn. Recruitment of TFIIH to the HIV LTR is a rate-limiting step in the emergence of HIV from latency. *EMBO. J.* **2006** Aug; 9; 25(15): 3596–3604.

A. J. Kapasi and D. H. Spector. Inhibition of the Cyclin-Dependent Kinases at the Beginning of Human Cytomegalovirus Infection Specifically Alters the Levels and Localization of the RNA Polymerase II Carboxyl-Terminal Domain Kinases cdk9 and cdk7 at the Viral Transcriptosome. *J. Virol.* **2008** Jan; 82(1): 394–407.

Eickhoff et al, Pyrazolo-triazine derivatives as selective cyclin-dependent kinase inhibitors. PCT WO2013/128028A1

Bảng 1. Hoạt tính enzym của CDK (1, 2, 5 và 7) và độ chọn lọc của CDK7

Hợp chất	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
1	C	B	B	A	B	B	C
2	B	B	B	A	B	B	C
3	B	B	A	A	C	C	C
5	C	B	B	A	B	B	C
6	C	C	B	A	A	A	C
7	C	C	C	A	A	A	B
8	C	C	B	A	A	B	B
10	C	B	B	A	B	B	C
11	C	C	C	A	A	A	A
12	C	C	B	A	A	B	C
14	C	C	B	A	A	B	B
15	C	B	B	A	A	B	B
16	C	B	B	A	B	B	C
18	C	B	B	A	A	B	B
19	B	A	A	A	C	C	C
20	C	C	B	A	B	A	B
21	C	C	B	A	A	B	B
22	C	B	B	A	A	B	C
23	C	C	B	A	B	C	C
24	B	B	B	A	B	C	C
25	B	B	A	A	B	C	C
26	C	C	C	A	A	A	A
27	C	C	C	A	B	B	B
28	C	C	C	B	B	B	B
29	C	C	C	B	B	B	B
30	C	C	C	B	B	B	B
31	C	C	C	A	A	A	A
32	C	C	C	A	A	A	A
33	C	C	C	B	B	B	B
34	C	C	C	A	A	A	A
35	C	C	C	A	B	B	B
36	C	C	C	A	A	A	A
37	C	C	C	B	B	B	B
38	C	C	C	B	B	B	B
39	C	C	C	A	A	A	B
40	C	C	C	A	A	A	B
41	C	C	C	A	B	B	B

Khoảng hoạt tính: A thể hiện là $IC_{50} \leq 100$ nM, B thể hiện là $100 < IC_{50} \leq 1,000$ nM, C thể hiện là $IC_{50} > 1,000$ nM

* CDK1/CDK7: Độ chọn lọc của mức ức chế CDK7 trên mức ức chế CDK1 [lần]

** CDK2/CDK7: Độ chọn lọc của mức ức chế CDK7 trên mức ức chế CDK2 [lần]

*** CDK5/CDK7: Độ chọn lọc của mức ức chế CDK7 trên mức ức chế CDK5 [lần]

Khoảng độ chọn lọc: A thể hiện là [lần] > 500 , B thể hiện là $50 < [lần] \leq 500$, C thể hiện là [lần] ≤ 50

Bảng 1 (tiếp theo)

Hợp chất	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
42	C	C	C	B	B	B	B
43	C	C	C	B	B	B	B
44	C	C	C	A	A	A	A
45	C	C	C	A	A	A	A
46	C	C	C	A	A	A	A
47	C	C	C	A	A	A	B
48	C	C	C	A	A	A	A
49	C	C	C	A	A	A	A
50	C	C	C	A	A	A	A
51	C	C	C	A	A	A	A
52	C	C	C	A	A	A	A
53	C	C	C	A	A	A	A
54	C	C	C	A	A	A	A
55	C	C	C	A	A	A	B
56	C	C	C	A	A	A	A
57	C	C	C	A	A	A	A
58	C	C	C	A	A	A	A
59	C	C	C	A	A	A	A
60	C	C	C	A	A	A	A
61	C	C	C	A	A	A	A
62	C	C	C	A	A	A	A
63	C	C	C	A	A	A	A
64	C	C	C	A	A	A	A
65	C	C	C	A	A	A	A
66	C	C	C	A	A	A	A
67	C	C	C	A	A	A	A
68	C	C	C	A	A	A	A
69	C	C	C	A	B	B	B
70	C	C	C	A	A	A	A
71	C	C	C	A	B	B	B
72	C	C	C	A	A	A	A
73	C	C	C	A	A	A	B
74	C	C	B	A	B	B	B
75	C	C	C	B	B	B	B

Khoảng hoạt tính: A thể hiện là $IC_{50} \leq 100$ nM, B thể hiện là $100 < IC_{50} \leq 1,000$ nM, C thể hiện là $IC_{50} > 1,000$ nM

* CDK1/CDK7: Độ chọn lọc của mức ức chế CDK7 trên mức ức chế CDK1 [lần]

** CDK2/CDK7: Độ chọn lọc của mức ức chế CDK7 trên mức ức chế CDK2 [lần]

*** CDK5/CDK7: Độ chọn lọc của mức ức chế CDK7 trên mức ức chế CDK5 [lần]

Khoảng độ chọn lọc: A thể hiện là [lần] > 500 , B thể hiện là $50 < [lần] \leq 500$, C thể hiện là [lần] ≤ 50

Bảng 1 (tiếp theo)

Hợp chất số	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
76	C	C	C	A	A	A	A
77	C	C	C	A	A	A	A
78	C	C	C	A	A	A	B
79	C	C	C	A	A	A	A
80	C	C	C	A	A	A	A
81	C	C	C	B	B	B	B
82	C	C	C	A	A	A	A
83	C	C	C	A	A	A	A
84	C	C	C	B	B	B	B
85	C	C	C	B	B	B	B
86	C	C	C	C	C	C	C
87	C	C	C	A	A	A	A
88	C	C	C	B	B	B	B

Khoảng hoạt tính: A để chỉ $IC_{50} \leq 100$ nM, B để chỉ $100 < IC_{50} \leq 1,000$ nM, C để chỉ $IC_{50} > 1,000$ nM

* CDK1/CDK7: Tính chọn lọc của mức ức chế CDK7 so với mức ức chế CDK1 [lần

** CDK2/CDK7: Tính chọn lọc của mức ức chế CDK7 so với mức ức chế CDK2 [lần

*** CDK5/CDK7: Tính chọn lọc của mức ức chế CDK7 so với mức ức chế CDK5 [lần

Khoảng chọn lọc: A để chỉ [lần > 500 , B để chỉ $50 < [lần \leq 500$, C để chỉ [lần ≤ 50

Bảng 2. Thử nghiệm mức sống sót H460

Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀
1	B	11	A	21	B
2	A	12	A	22	B
3	A	13	A	23	B
5	A	14	A	24	B
6	A	15	A	25	A
7	A	16	A	26	A
8	A	18	A	27	A
9	B	19	B		
10	A	20	A		

Khoảng hoạt tính: A để chỉ $IC_{50} \leq 1$ uM, B để chỉ $1 < IC_{50} \leq 10$ uM, C để chỉ $IC_{50} > 10$ uM

Bảng 3. Thử nghiệm mức sống sót MV4-11

Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀
3	A	42	A	62	A
11	A	43	A	63	A
20	A	44	A	64	A
25	A	45	A	65	A
26	A	46	A	66	A
27	A	47	A	67	A
28	A	48	A	68	A
29	A	49	A	69	A
30	A	50	A	70	B
31	A	51	A	71	A
32	A	52	A	72	A
33	A	53	A	73	A
34	A	54	A	74	A
35	A	55	A	75	A
36	A	56	A	76	A
37	A	57	A	77	A
38	A	58	A	78	A
39	A	59	A	79	A
40	A	60	A		
41	A	61	A		

Khoảng hoạt tính: A để chỉ $IC_{50} \leq 1 \mu M$, B để chỉ $1 < IC_{50} \leq 10 \mu M$, C để chỉ $IC_{50} > 10 \mu M$

Bảng 4. Thử nghiệm mức sống sót A2780

Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀
3	A	41	A	60	A
11	A	42	A	61	A
20	A	43	A	62	A
25	A	44	A	63	B
26	A	45	A	64	A
27	A	46	A	65	A
28	A	47	A	66	A
29	A	48	A	67	A
30	A	49	A	68	A
31	A	50	A	69	A
32	A	51	A	70	B
33	A	52	A	71	A
34	A	53	A	72	A
35	A	54	A	73	B
36	A	55	A	74	A
37	A	56	A	75	A
38	A	57	A	76	A
39	A	58	B	77	B
40	A	59	A		

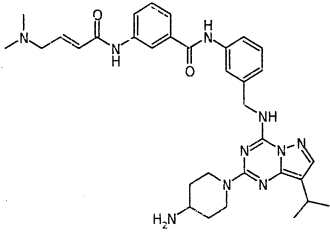
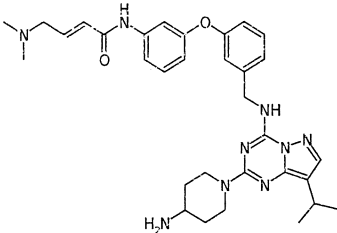
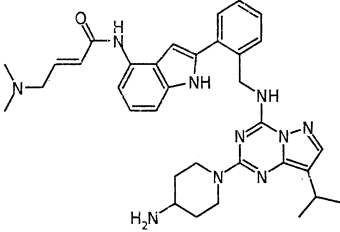
Khoảng hoạt tính: A để chỉ $IC_{50} \leq 1 \text{ uM}$, B để chỉ $1 < IC_{50} \leq 10 \text{ uM}$, C để chỉ $IC_{50} > 10 \text{ uM}$

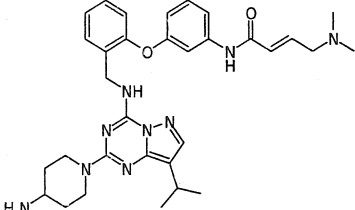
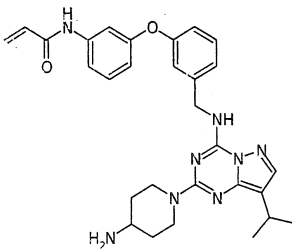
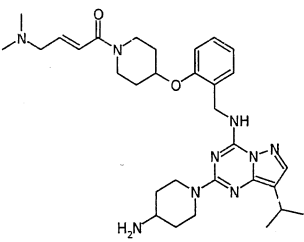
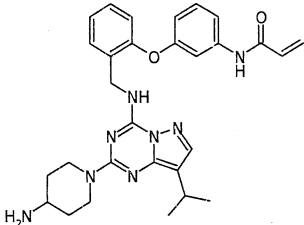
Bảng 5. Thử nghiệm mức sống sót OVCAR-3

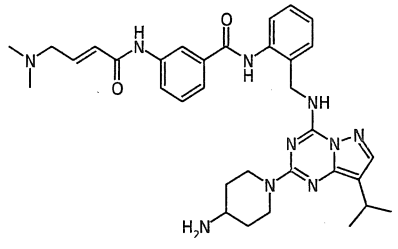
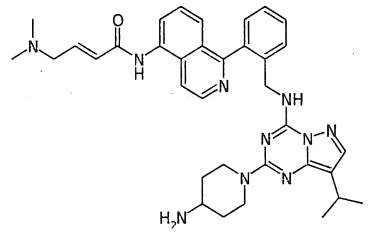
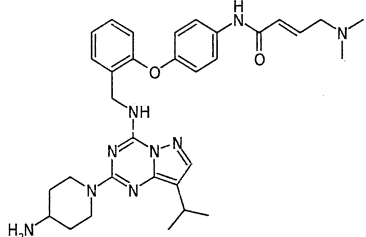
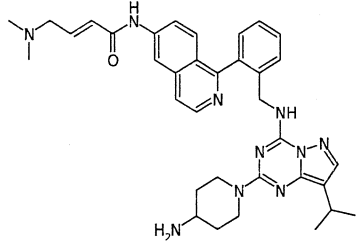
Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀	Hợp chất số	IC ₅₀
3	A	41	A	60	A
11	A	42	A	61	A
20	A	43	A	62	A
25	A	44	A	63	B
26	A	45	A	64	A
27	A	46	A	65	A
28	A	47	A	66	A
29	A	48	A	67	A
30	A	49	A	68	A
31	A	50	A	69	A
32	A	51	A	70	B
33	A	52	A	71	A
34	A	53	A	72	A
35	A	54	A	73	B
36	A	55	A	74	A
37	A	56	A	75	A
38	A	57	A	76	A
39	A	58	B	77	B
40	A	59	A		

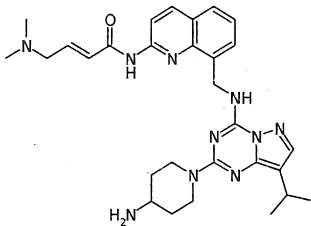
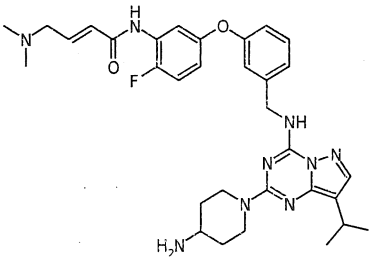
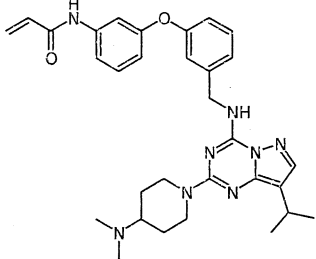
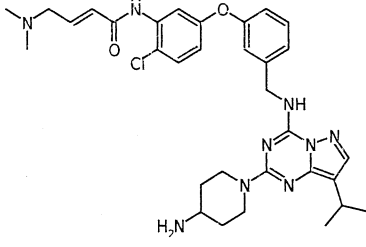
Khoảng hoạt tính: A để chỉ $IC_{50} \leq 1 \text{ uM}$, B để chỉ $1 < IC_{50} \leq 10 \text{ uM}$, C để chỉ $IC_{50} > 10 \text{ uM}$

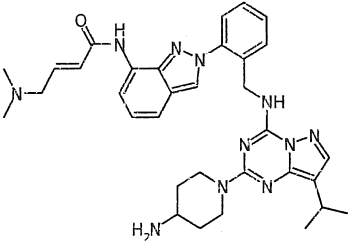
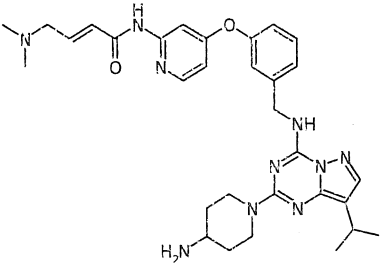
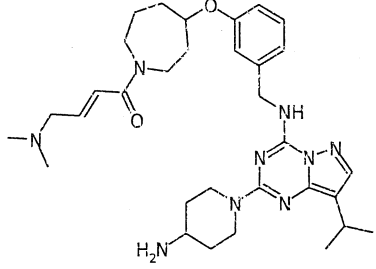
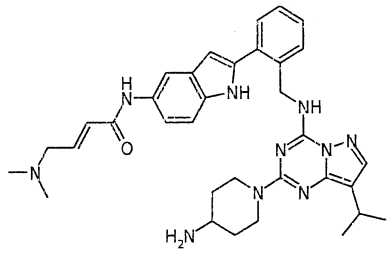
Bảng 6. Các hợp chất 1-88 được tóm tắt về cấu trúc và các đặc điểm tương ứng của chúng

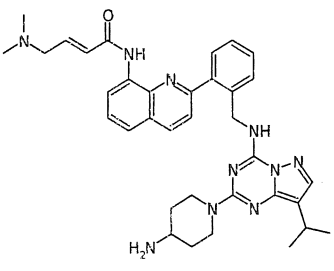
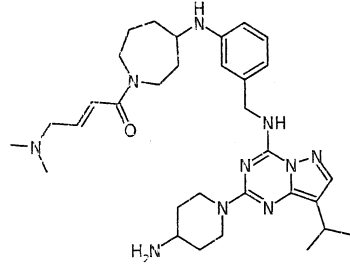
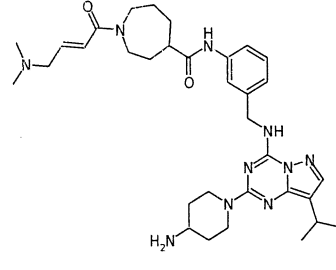
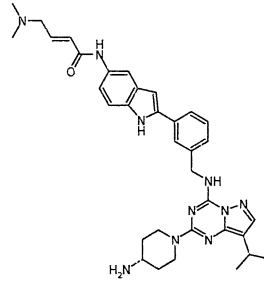
Hợp chất số	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm
1		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 10,28 (1H, brs), 10,25 (1H, brs), 8,86 (1H, brs), 8,13 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,75 (1H, td, $J = 15,6, 6,0$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,59 (2H, s), 4,42-4,54 (2H, m), 3,06 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 2,85-2,98 (3H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,18 (6H, s), 1,64-1,76 (2H, m), 1,23 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,03-1,15 (2H, m); LCMS: 95,8%, MS (ESI): m/z 611,3[M + H] $^+$.
2		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 10,12 (1H, brs), 8,85 (1H, brs), 7,70 (1H, s), 7,36-7,42 (2H, m), 7,24-7,36 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,07 (1H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 6,63-6,74 (2H, m), 6,21 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,55 (2H, s), 4,39-4,50 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 2,81-2,97 (3H, m), 2,66-2,77 (1H, m), 2,16 (6H, s), 1,61-1,76 (2H, m), 1,22 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 0,99-1,13 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 584,2[M + H] $^+$.
3		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8,65 (1H, brs), 7,89 (1H, brs), 7,62 (1H, s), 7,48-7,59 (3H, m), 7,31-7,43 (2H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 6,95-7,06 (1H, m), 6,61 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 6,56 (1H, s), 6,21 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,83 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,55-4,65 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 2,80-2,89 (3H, m), 2,30 (6H, s), 1,77-1,79 (2H, m), 1,28-1,32 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629,4[M + Na] $^+$.

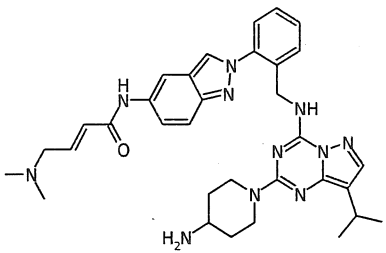
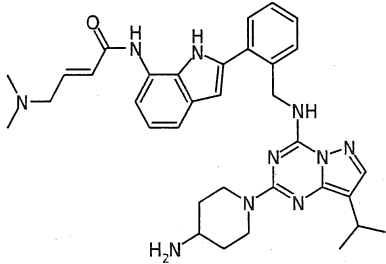
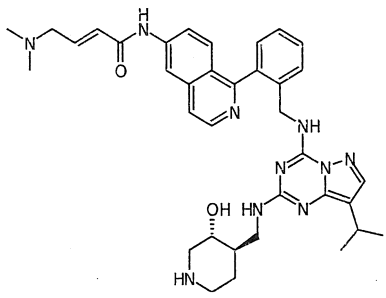
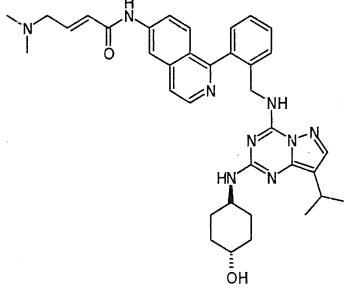
4		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 7,56 (1H, s), 7,42-7,48 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,14 (1H, brs), 7,07-7,12 (1H, m), 6,88-6,98 (2H, m), 6,60-6,70 (2H, m), 6,07 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,77 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,68-4,76 (2H, m), 3,09 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 2,96-3,04 (1H, m), 2,86-2,96 (3H, m), 2,26 (6H, s), 1,76-1,90 (2H, m), 1,23-1,34 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 584,4[M + H]$^+$.
5		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 7,79 (1H, brs), 7,60 (1H, s), 7,40-7,50 (1H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,05-7,12 (2H, m), 6,93 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,71 (1H, brs), 6,41 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 6,24-6,34 (1H, m), 5,74 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 4,62-4,75 (4H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 1,21-1,33 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 527,3[M + H]$^+$.
6		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,56 (1H, s), 7,33 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,80-6,88 (2H, m), 6,63 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,76-4,83 (2H, m), 4,63-4,70 (2H, m), 3,65-3,80 (3H, m), 3,53-3,56 (1H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 2,91-3,03 (3H, m), 2,35 (6H, s), 1,94-1,97 (2H, m), 1,86-1,90 (4H, m), 1,45-1,48 (2H, m), 1,27 (6H, d, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 576,3[M + H]$^+$.
7		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 7,49 (1H, s), 7,38-7,40 (2H, m), 7,14-7,22 (3H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,58-6,59 (1H, m), 6,53 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,33-6,37 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 6,12-6,14 (1H, m), 5,69 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 4,64-4,71 (4H, m), 2,82-2,95 (4H, m), 1,79-1,82 (2H, m), 1,19-1,27 (8H, m); LCMS: 91,6%, MS (ESI): m/z 527,3[M + H]$^+$.

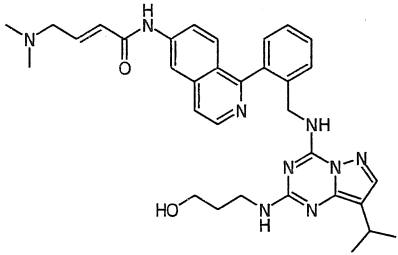
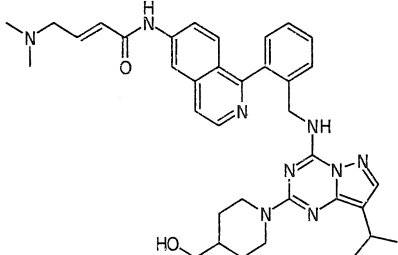
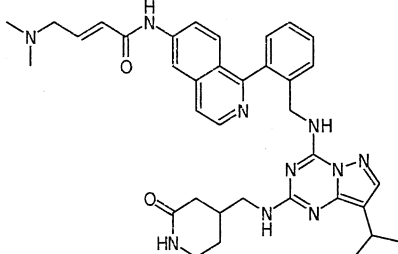
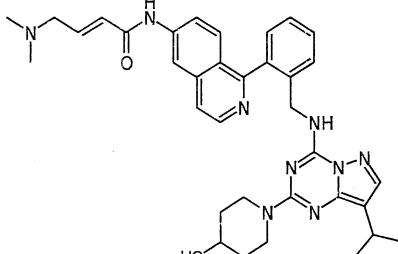
8		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,26-10,27 (1H, s), 10,12-10,14 (1H, s), 8,85-8,69 (1H, brs), 8,21 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,65-7,68 (1H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 6,73-6,76 (1H, m), 6,28 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,63 (2H, s), 4,42-4,47 (2H, m), 3,06 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 2,82-2,94 (3H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 2,17 (6H, s), 1,64-1,69 (2H, m), 1,22 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,02-1,11 (2H, m); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 611,3[M + H]$^+$.
9		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 8,47-8,49 (2H, s), 7,97-7,99 (1H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,38-7,49 (4H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,04-7,11 (1H, m), 6,63-6,65 (1H, m), 6,35-6,40 (1H, m), 4,72-4,77 (1H, m), 4,78-4,55 (2H, m), 4,26-4,30 (1H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 2,92-3,02 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 2,35 (6H, s), 1,79-7,82 (2H, m), 1,14-1,29 (8H, m); LCMS: 95,3%, MS (ESI): m/z 619,4[M + H]$^+$.
10		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 7,60 (1H, s), 7,44-7,53 (4H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,08 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,93-7,00 (3H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,71 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,13 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,79 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,71-4,75 (2H, m), 3,12-3,15 (2H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 2,89-2,96 (3H, m), 2,30 (6H, s), 1,86-1,89 (2H, m), 1,24-1,33 (8H, m); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 584,4[M + H]$^+$.
11		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,51 (1H, brs), 8,44-8,50 (3H, m), 7,75 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,55-7,60 (1H, m), 7,46-7,53 (3H, m), 7,42 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,78-6,85 (1H, m), 6,36 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,25-4,43 (4H, m), 3,08 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 2,72-2,86 (4H, m), 2,19 (6H, s), 1,60-1,70 (2H, m), 1,19 (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,05-1,10 (2H, m); LCMS: 98,9%, MS (ESI): m/z 619,4[M + H]$^+$.

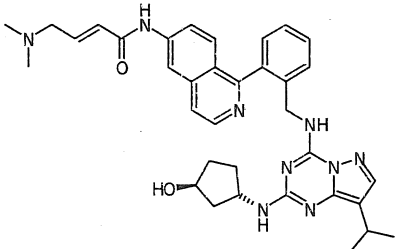
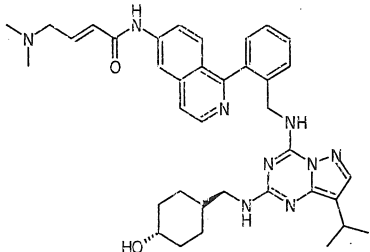
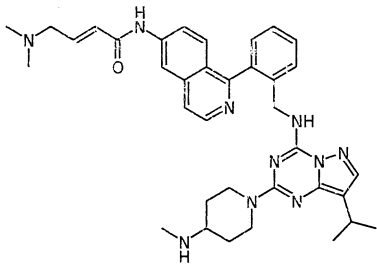
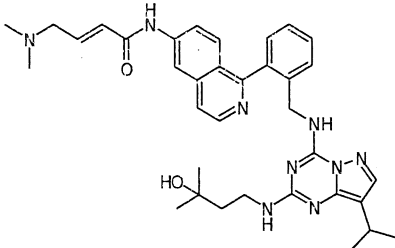
12		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,14-8,17 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,02-7,11 (1H, m), 6,32 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 5,16 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,78-4,84 (2H, m), 3,18 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,94-3,03 (4H, m), 2,33 (6H, s), 1,92-1,97 (2H, m), 1,30-1,45 (2H, m), 1,25 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,9%, MS (ESI): m/z 565,3[M + Na]$^+$.
13		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,93 (1H, brs), 8,89 (1H, brs), 7,81-7,83 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,23-7,31 (2H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (1H, s), 6,86 (1H, dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 15,6$), 4,50-4,55 (4H, m), 3,03 (2H, d, $J = 4,8$ Hz) 2,84-2,93 (4H, m), 2,16 (6H, s), 1,75-1,80 (2H, m), 1,18-1,23 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 624,3[M + Na]$^+$.
14		Bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 7,74 (1H, brs), 7,60 (1H, s), 7,41 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23-7,31 (3H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 6,93 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 6,69 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 6,42 (1H, dd, $J = 16,8, 1,6$ Hz), 6,21 - 6,31 (1H, m), 5,75 (1H, d, $J = 10,4$), 4,78-4,88 (2H, m), 4,68 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,98-3,09 (1H, m), 2,72-2,85 (2H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 2,31 (6H, s), 1,82-1,88 (2H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,28 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 94,2%, MS (ESI): m/z 55,3[M + H]$^+$.
15		Bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 8,18 (1H, s), 7,80 (1H, brs), 7,62 (1H, s), 7,27-7,32 (2H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 6,92-7,05 (2H, m), 6,69-6,74 (2H, m), 6,24 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,67-4,76 (4H, m), 3,20-3,21 (2H, m), 3,01-3,04 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 2,33 (6H, s), 1,98-2,01 (2H, m), 1,36-1,45 (2H, m), 1,28 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,4%, MS (ESI): m/z 618,3[M + H]$^+$.

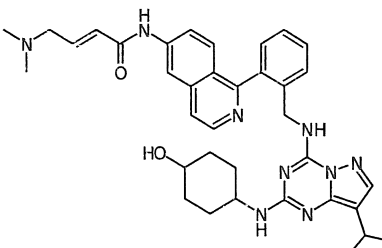
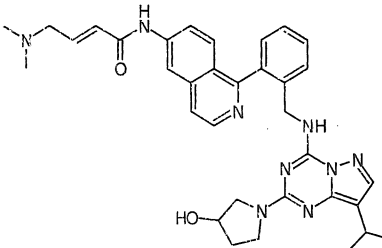
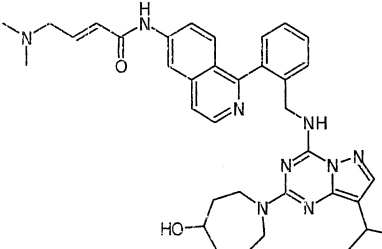
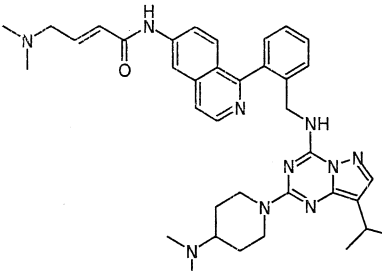
16		Bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 9,22 (1H, brs), 8,59 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,19 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,40-7,47 (4H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 6,61 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,83-4,88 (2H, m), 4,58 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,38-3,40 (1H, m), 3,27 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,98-3,05 (3H, m), 2,56 (6H, s), 2,21-2,38 (2H, m), 1,65-1,68 (2H, m), 1,25-1,29 (8H, m); LCMS: 95,6%, MS (ESI): m/z 608,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
17		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 11,13 (1H, brs), 10,76 (1H, brs), 9,08 (1H, brs), 8,24 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,00-8,22 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,55-4,70 (4H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 2,85-3,00 (4H, m), 2,74 (6H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,85-2,00 (2H, m), 1,30-1,50 (2H, m), 1,22 (6H, d, $J = 6,4$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 607,3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
18		Hỗn hợp raxemic; Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 7,61 (1H, s), 7,24 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,88-6,96 (3H, m), 6,78-6,81 (1H, m), 6,60-6,65 (1H, m), 6,40-6,45 (1H, m), 4,69-4,76 (4H, m), 4,48-4,51 (1H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 3,43-3,72 (3H, m), 2,90-3,11 (6H, m), 2,27 (6H, d, $J = 5,6$ Hz), 1,99-2,08 (4H, m), 1,73-1,91 (4H, m), 1,25-1,37 (8H, m); LCMS: 94,9%, MS (ESI): m/z 612,5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
19		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 8,72 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,46-7,54 (2H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 6,90-7,01 (1H, m), 6,64 (1H, brs), 6,54 (1H, s), 6,13 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,82 (2H, s), 4,55-4,65 (2H, m), 3,11 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 2,98-3,05 (1H, m), 2,79-2,88 (3H, m), 2,28 (6H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,29 (8H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629,2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

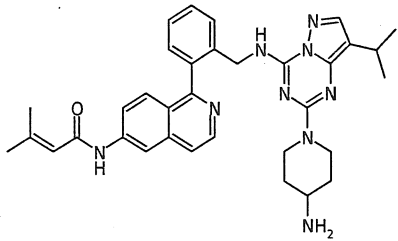
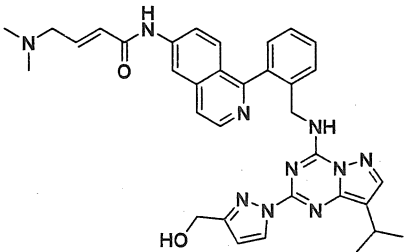
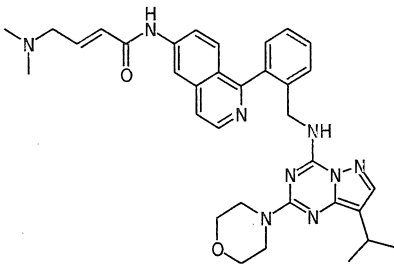
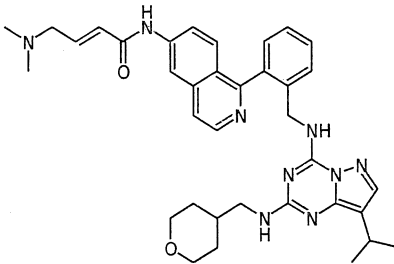
20		Bột màu vàng; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,89 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,60-7,85 (7H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 6,73-6,80 (1H, m), 6,50 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 5,04 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,30-4,33 (2H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,00 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,83-2,92 (1H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 2,11 (6H, s), 1,71-1,75 (2H, m), 1,07-1,27 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 619,4[M + H]$^+$.
21		Hỗn hợp raxemic; Bột màu trắng; ^1H-NMR (CDCl$_3$, 400 MHz): δ 7,60 (1H, s), 7,12 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,82-6,93 (1H, m), 6,64-6,69 (1H, m), 6,60-6,63 (1H, m), 6,40-6,52 (3H, m), 4,70-4,80 (2H, m), 4,56-4,70 (2H, m), 3,37-3,83 (6H, m), 2,89-3,16 (6H, m), 2,25-2,31 (6H, m), 1,93-2,01 (3H, m), 1,59-1,76 (2H, m), 1,39-1,48 (2H, m), 1,23-1,33 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 611,5[M + Na]$^+$.
22		Hỗn hợp raxemic; Bột màu trắng; ^1H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,89 (1H, brs), 7,59 (1H, s), 7,42-7,56 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,06 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,83-6,92 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,40 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,65-4,77 (4H, m), 3,86-4,03 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,63 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,42-3,53 (1H, m), 3,18-3,36 (1H, m), 2,88-3,12 (6H, m), 2,32-2,46 (1H, m), 2,20-2,30 (7H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,54-1,82 (2H, m), 1,19-1,40 (10H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 617,5[M + H]$^+$.
23		Bột màu trắng; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (1H, brs), 9,98 (1H, brs), 9,01 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 8,00 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,83 (1H, s), 6,67-6,73 (1H, m), 6,33 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,63-4,67 (4H, m), 3,13-3,19 (3H, m), 2,86-2,94 (3H, m), 2,26 (6H, s), 1,85-1,91 (2H, m), 1,29-1,36 (2H, m), 1,23 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 607,3[M + H]$^+$.

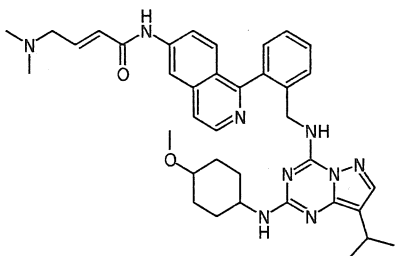
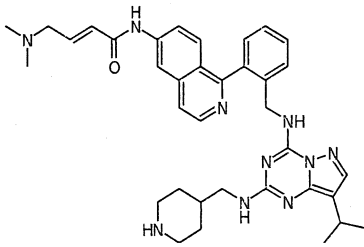
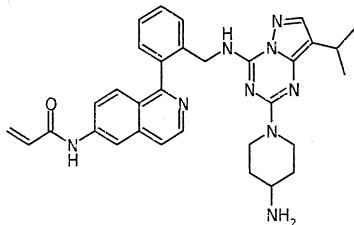
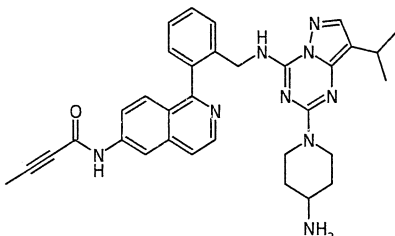
24		bột màu nâu; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 10,2 (1H, brs), 8,93-8,97 (1H, m), 8,72,17-2,35 (6H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 1,14-1,34 (8H, m); LCMS: 96,5 %, MS (ESI): m/z = 608,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
25		Bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 10,44 (1H, brs), 7,61 (1H, brs), 7,54-7,63 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32-7,41 (2H, m), 6,93-7,07 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,57-6,68 (2H, m), 6,21 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,90 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,58-4,68 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,98-3,06 (1H, m), 2,80-2,91 (3H, m), 2,29 (6H, s), 1,74-1,84 (2H, m), 1,29 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,20-1,26 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629,3$[\text{M} + \text{Na}]^+$.
26		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); pale-Bột màu vàng; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,91-11,17 (2H, m), 9,03 (1H, br s), 8,82 (1H, br s), 8,38-8,58 (3H, m), 7,79-7,89 (1H, m), 7,70-7,77 (1H, m), 7,62-7,67 (1H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,37 (1H, br d, J = 7,2 Hz), 6,85-6,98 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,67-5,96 (1H, m), 4,33-4,50 (2H, m), 3,96 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,42-3,57 (2H, m), 2,97-3,25 (3H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 2,77 (6H, s), 2,58-2,69 (1H, m), 1,39-1,90 (3H, m), 1,19 (6H, br d, J = 6,4 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 649,3$[\text{M} + \text{H}]^+$
27		(1<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67 (1H, s), 8,42 (1H, br d, J = 6,4 Hz), 8,24 (1H, br d, J = 6,4 Hz), 7,84-7,93 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,68 (1H, br s), 7,49-7,62 (3H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 6,72 (1 H, br d, J = 15,2 Hz), 4,70-5,10 (2H, m), 4,07 (2H, br d, J = 6,8 Hz) 3,47-3,65 (2H, m), 2,91-3,01 (6H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 1,87-2,10 (3H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 1,30-1,51 (4H, m), 1,12-1,23 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 634,3$[\text{M} + \text{H}]^+$.

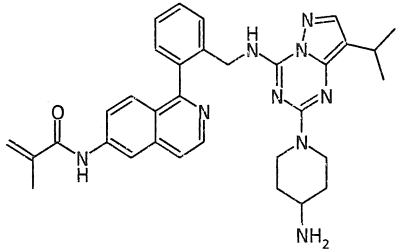
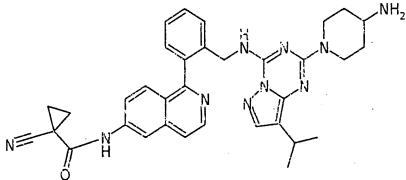
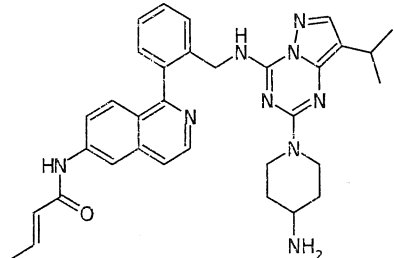
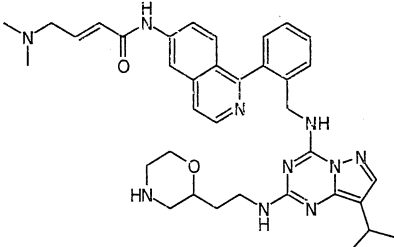
28		Bột màu vàng; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,68-7,77 (2H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 7,46-7,60 (4H, m), 7,40 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,92-7,02 (1H, m), 6,64 (1 H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,01-5,04 (1H, m), 4,39-4,43 (1H, m), 4,06 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,65 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,33-3,41 (2H, m), 2,97 (6H, s), 2,82-2,91 (1H, m), 1,74-1,80 (2H, m), 1,15-1,25 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 594,3$[\text{M}+\text{H}]^+$.
29		Chất rắn màu vàng; ^1H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (1H, s), 6,42-6,44 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, m), 7,80-7,87 (3H, m), 7,59-7,71 (4H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 6,74-6,78 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 4,31-3,41 (2H, m), 4,08 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,46-3,47 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 2,96-2,97 (6H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 1,29-1,38 (2H, m), 1,16-1,19 (6H, m); LCMS: 100,0%, MS (ESI): 634,3 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$.
30		Hỗn hợp raxemic; Bột màu trắng nhợt; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,27-8,42 (2H, m), 7,25-7,75 (8H, m), 6,91-7,07 (1H, m), 6,33 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,80-4,87 (1H, m), 4,60-4,67 (2H, m), 4,28-4,37 (1H, m), 3,47-3,56 (1H, m), 3,26 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,05-3,13 (1H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 2,45-2,54 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,01-2,11 (1H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,15-1,26 (6H, m); LCMS: 95,9%, MS (ESI): m/z 324,2 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.
31		Bột màu vàng nhạt; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,29 (1H, s), 7,63-7,68 (1H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 7,49 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 6,91-7,00 (1H, m), 6,38-6,42 (1H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 4,13-4,25 (2H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 3,49 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,98-3,13 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,53 (6H, s), 1,81 (2H, m), 1,23-1,45 (3H, m), 1,19 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 620,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

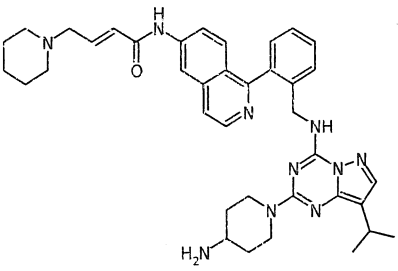
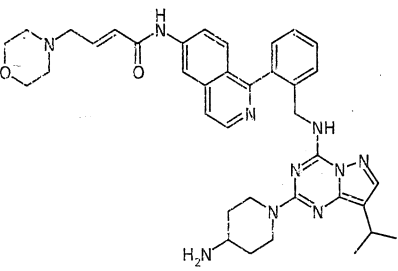
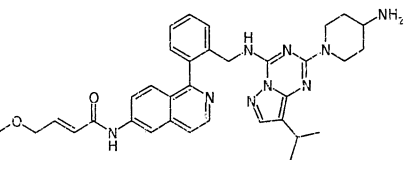
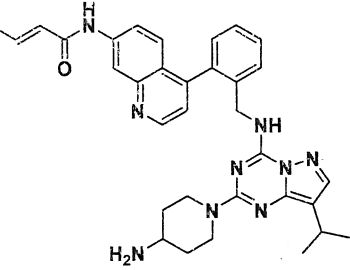
32		(1<i>S</i>, 3<i>S</i>); Chất rắn màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): δ 8,69-8,71 (1H, m), 8,42-8,45 (1H, m), 8,25-8,27 (1H, m), 7,80-7,88 (3H, m), 7,58-7,72 (4H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,01-5,06 (1H, m), 4,91-4,94 (1H, m), 4,71-4,78 (1H, m), 4,39-4,44 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,96 (6H, s), 2,84-2,88 (1H, m), 2,06-2,32 (2H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 1,61-1,80 (3H, m), 1,18-1,21 (6H, m); LCMS: 99,7%, MS (ESI): 620,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33		(1<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu trắng; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,76-7,88 (3H, m), 7,66-7,74 (1H, m), 7,55-7,63 (3H, m), 6,97-7,08 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,89-4,90 (2H, m), 4,07 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,45-3,54 (1H, m), 3,17-3,26 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,96 (6H, s), 2,84 (1H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 1,67-1,83 (2H, m), 1,36-1,49 (1H, m), 1,28-1,35 (1H, m), 1,14-1,21 (7H, m), 0,84-1,11 (2H, m); LCMS: 99,7%, MS (ESI): m/z 648,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (254 nm): 100%.
34		Bột màu vàng; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,67 (1H, s), 8,38-8,45 (1H, br s), 8,18-8,26 (1H, m), 7,78-7,88 (3H, m), 7,55-7,73 (4H, m), 6,97-7,08 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,95-5,03 (1H, m), 4,66-4,76 (1H, m), 4,48-4,59 (2H, m), 4,07 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,39-3,54 (1H, m), 3,03-3,24 (3H, m), 2,96 (6H, s), 2,76 (3H, s), 2,14-2,31 (2H, m), 1,46-1,80 (2H, m), 1,19 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,7%, MS (ESI): m/z 633,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
35		Chất rắn màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,69 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,81-7,87 (3H, m), 7,68-7,72 (2H, m), 7,59-7,60 (2H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,04-5,08 (1H, m), 4,70-4,74 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,41-3,44 (2H, m), 2,96 (6H, s), 2,82-2,86 (1H, m), 1,69-1,73 (2H, m), 1,28 (6H, s), 1,21 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,2%, MS (ESI): 622,3 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$.

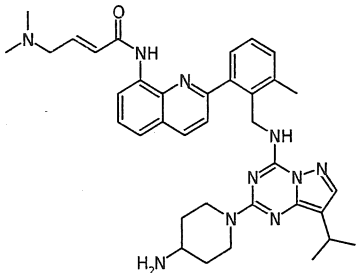
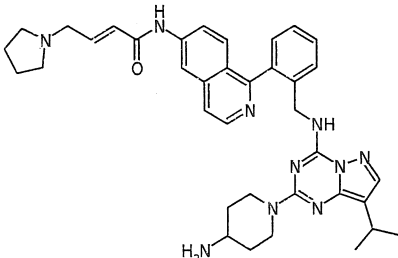
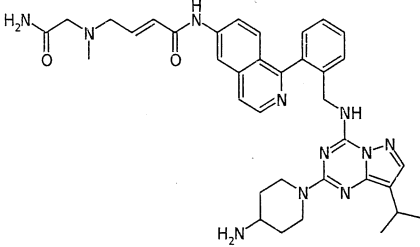
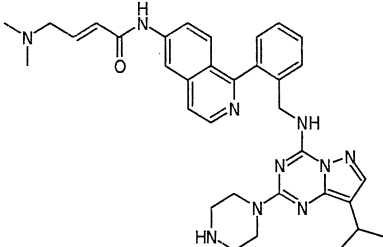
36		Chất rắn màu trắng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,24-11,45 (2H, m), 9,42-9,66 (1H, m), 8,61-8,66 (1H, m), 8,41-8,47 (1H, m), 8,18-8,23 (1H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,67-7,69 (1H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 6,91-7,01 (1H, m), 6,65 (1H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 3,95-4,02 (2H, m), 2,72-2,81 (6H, m), 1,76-1,91 (1H, m), 1,44-1,68 (5H, m), 1,21-1,38 (2H, m), 1,10-1,16 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 634,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
37		Hỗn hợp raxemic; Bột màu trắng nhò; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,64-8,70 (1H, m), 8,40-8,51 (1H, m), 8,17-8,28 (1H, m), 7,81-7,92 (3H, m), 7,68-7,75 (2H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 7,01-7,09 (1H, m), 6,77 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,11-5,20 (1H, m), 4,53-4,72 (2H, m), 4,09 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,38-3,86 (4H, m), 3,08-3,21 (1H, m), 2,93 (6H, s), 2,03-2,32 (2H, m), 1,14-1,26 (6H, m); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 606,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
38		Hỗn hợp raxemic; Chất rắn màu vàng nhạt; ^1H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8,67 (1H, s), 8,41-8,43 (1H, m), 8,18-8,23 (1H, m), 7,80-7,87 (3H, m), 7,59-7,68 (4H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,95-4,99 (1H, m), 4,72-4,81 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,42-3,93 (4H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 2,96 (6H, s), 2,07-2,22 (1H, m), 1,43-1,98 (5H, m), 1,16-1,19 (6H, m); LCMS: 99,8%, MS (ESI): 634,2 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$.
39		Chất rắn màu vàng nhạt; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,82-7,89 (3H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,00-7,11 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,98-5,07 (1H, m), 4,68-4,75 (1H, m), 4,54-4,62 (2H, m), 4,07 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,59-3,69 (1H, m), 3,08-3,28 (3H, m), 2,98 (6H, s), 2,94 (6H, s), 2,21-2,29 (2H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 1,29-1,33 (2H, m), 1,19-1,24 (6H, m); LCMS: 97,9%, MS (ESI): m/z 647,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

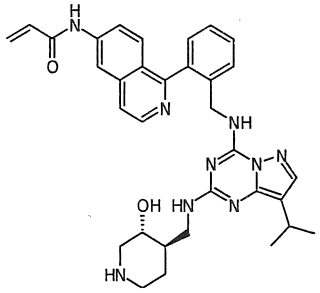
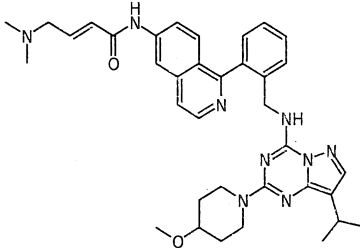
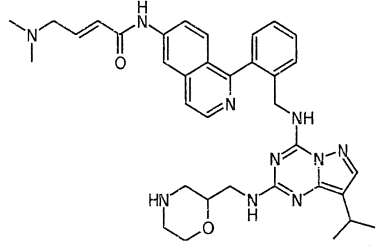
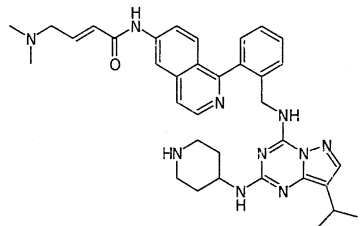
40		Bột màu vàng; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,58 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,10-8,19 (1H, m), 7,80-7,90 (2H, m), 7,66-7,74 (2H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 6,02 (1H, s), 5,00-5,09 (1H, m), 4,65-4,72 (1H, m), 4,48-4,56 (2H, m), 3,46-3,59 (1H, m), 2,97-3,23 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,10-2,22 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,47-1,76 (2H, m), 1,21 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); HPLC: 96,1%, MS (ESI): m/z 590,2$[\text{M}+\text{H}]^+$
41		Bột màu vàng; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,51 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,77-7,89 (4H, m), 7,62-7,71 (3H, m), 7,57 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,97-7,05 (1H, m), 6,58-6,63 (2H, m), 5,03-5,10 (1H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 4,74 (2H, s), 4,09 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,08-3,17 (1H, m), 2,99 (6H, s), 1,29-1,34 (6H, m); LCMS: 99,2%, MS (ESI): 617,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
42		Bột màu trắng nhò; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,77-7,89 (3H, m), 7,55-7,73 (4H, m), 6,97-7,12 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,97-5,03 (1H, m), 4,69-4,76 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,66-3,85 (8H, m), 3,04-3,16 (1H, m), 2,96 (6H, s), 1,16-1,21 (6H, m); HPLC: 99,4%, MS (ESI): m/z 606,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
43		Bột màu trắng; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,70 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,22-8,28 (1H, m), 7,82-7,89 (3H, m), 7,57-7,76 (4H, m), 7,00-7,09 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,96-5,02 (1H, m), 4,75-4,83 (1H, m), 4,08 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,84-4,01 (2H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,06-3,21 (1H, m), 2,98 (6H, s), 2,83-2,88 (1H, m), 1,73-1,80 (1H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 1,25-1,32 (1H, m), 1,18-1,24 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 634,2$[\text{M}+\text{H}]^+$

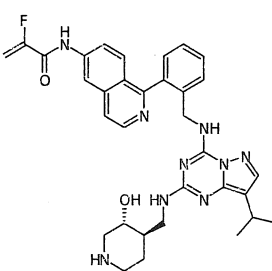
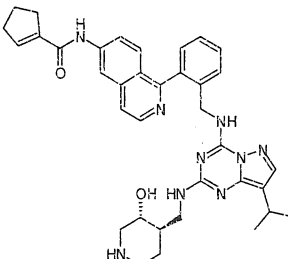
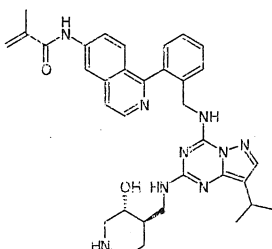
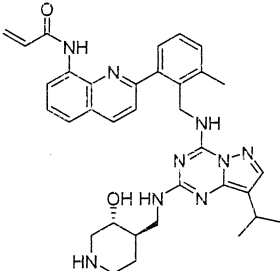
44		Chất rắn màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,88-6,89 (1H, m), 8,41-8,43 (1H, m), 8,26-8,28 (1H, m), 7,78-7,88 (3H, m), 7,67-7,71 (1H, m), 7,55-7,60 (3H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,95-4,99 (1H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,52-3,57 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,22-3,28 (1H, m), 2,96 (6H, s), 2,80-2,87 (1H, m), 2,03-2,17 (3H, m), 1,71-1,73 (1H, m), 1,27-1,48 (4H, m), 1,16-1,19 (6H, m); LCMS: 100,0%, MS (ESI): 648,3 m/z $[(M+H)]^+$
45		Chất rắn màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,68 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,82-7,83 (3H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,59-7,65 (3H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,04-5,08 (1H, m), 4,77-4,81 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,37-3,48 (3H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 2,96-3,02 (8H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 1,93-1,96 (m, 3H), 1,49-1,55 (2H, m), 1,18-1,21 (6H, m); LCMS: 100,0%, MS (ESI): 633,3 m/z $[(M+H)]^+$
46		Bột màu trắng nhò; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,59 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,79-7,88 (2H, m), 7,66-7,78 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,53 (1H, s), 6,51-6,58 (2H, m), 5,94 (1H, dd, $J = 8,0, 3,6$ Hz), 4,98-5,09 (1H, m), 4,65-4,74 (1H, m), 4,49-4,57 (2H, m), 3,43-3,54 (1H, m), 2,95-3,21 (3H, m), 2,04-2,21 (2H, m), 1,44-1,76 (2H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 562,2$[M+H]^+$.
47		Bột màu vàng nhạt; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,43 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,78-7,84 (2H, m), 7,62-7,71 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,55 (1H, s), 4,91-5,05 (1H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 4,47-4,551 (2H, m), 3,43-3,56 (1H, m), 3,10-3,29 (2H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 2,02-2,21 (5H, m), 1,63-1,76 (1H, m), 1,51-1,59 (1H, m), 1,21-1,27 (6H, m); LCMS: 96,8%, MS (ESI): m/z 574,2 $[M+H]^+$

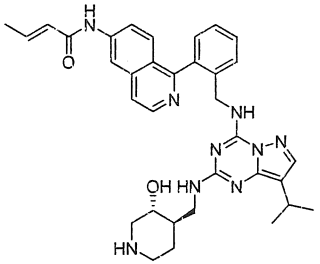
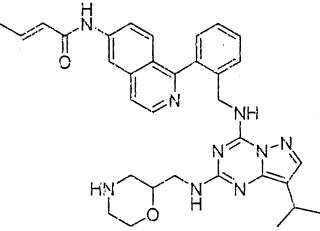
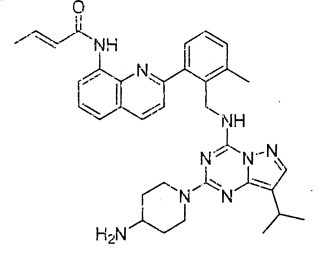
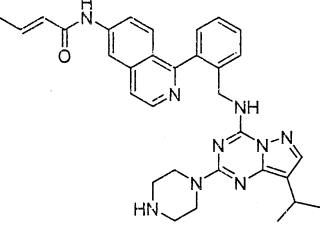
48		Bột màu vàng nhạt; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,55 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,37-8,42 (1H, m), 8,20 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,77-7,92 (3H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 7,54-7,62 (3H, m), 5,98 (1H, s), 5,71 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,99-5,07 (1H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 4,47-4,54 (1H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 2,08-2,21 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,64-1,78 (1H, m), 1,55-1,60 (1H, m), 1,16-1,21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 576,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$
49		Bột màu trắng; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,48 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,80-7,89 (3H, m), 7,63-7,72 (2H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 4,98-5,07 (1H, m), 4,68-4,75 (1H, m), 4,51-4,57 (2H, m), 3,46-3,52 (1H, m), 3,13-3,23 (2H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 1,74-1,87 (4H, m), 1,55-1,72 (2H, m), 1,23-1,28 (6H, m); LCMS: 99,8%, MS (ESI): 601,2 m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$
50		Bột màu vàng; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,73-7,88 (3H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,06-7,17 (1H, m), 6,25 (1H, dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz), 4,99-5,06 (1H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 4,45-4,52 (2H, m), 3,47-3,58 (1H, m), 3,18-3,38 (2H, m, chồng gối lên tín hiệu CD_3OD), 3,0-3,09 (1H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 1,98 (3H, dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz), 1,65-1,80 (1H, m), 1,49-1,64 (1H, m), 1,18 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 576,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$
51		Hỗn hợp racemic; Bột màu trắng nhò; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,71 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,81-7,92 (3H, m), 7,56-7,75 (4H, m), 7,00-7,13 (1H, m), 6,77 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,06-5,14 (1H, m), 4,72-4,79 (1H, m), 4,06-4,21 (3H, m), 3,86-3,97 (2H, m), 3,43-3,59 (2H, m), 3,25-3,33 (3H, m), 3,14-3,26 (1H, m), 2,98 (6H, s), 2,83-2,94 (1H, m), 1,57-1,82 (2H, m), 1,21 (6H, d, $J = 6,4$ Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 649,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

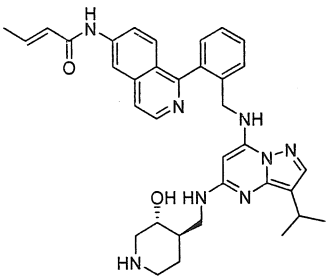
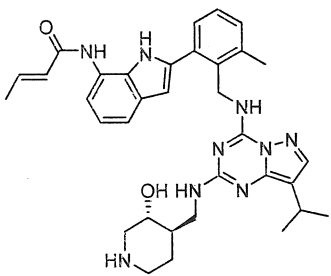
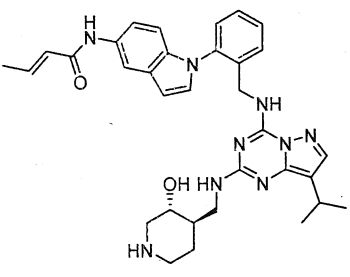
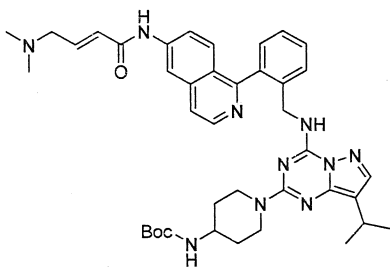
52		Bột màu vàng; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,80-7,93 (3H, m), 7,56-7,76 (4H, m), 7,02-7,14 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 5,08-5,18 (1H, m), 4,69-4,78 (1H, m), 4,47-4,56 (2H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 3,48-3,68 (5H, m), 2,94-3,18 (3H, m), 2,11-2,23 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 1,80-1,92 (4H, m), 1,51-1,67 (2H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); HPLC: 97,1%, MS (ESI): m/z 659,3$[\text{M}+\text{H}]^+$
53		Bột màu vàng; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,81-7,96 (3H, m), 7,59-7,76 (4H, m), 7,02-7,17 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,01-5,08 (1H, m), 4,73-4,78 (1H, m), 4,48-4,55 (2H, m), 4,05-4,21 (4H, m), 3,79-3,92 (2H, m), 3,48-3,63 (4H, m), 3,12-3,28 (4H, m), 2,11-2,27 (2H, m), 1,56-1,85 (2H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 661,3$[\text{M}+\text{H}]^+$
54		Bột màu trắng nhò; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,56 (1H, s), 8,31-8,36 (1H, m), 8,08-8,13 (1H, m), 7,77-7,90 (2H, m), 7,42-7,75 (5H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 6,46 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,64-4,71 (1H, m), 4,52-4,58 (2H, m), 4,14-4,23 (2H, m), 3,44-3,53 (4H, m), 2,87-3,19 (3H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 1,29-1,72 (3H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,8%, MS (ESI): 606,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
55		Bột màu vàng; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,95 (1H, brs) 8,87 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,65-8,72 (1H, m), 8,64 (1H, s), 8,13 (2H, brs), 7,65-7,75 (2H, m), 7,39-7,57 (3H, m), 7,24-7,38 (3H, m), 6,82-6,95 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 4,18-4,48 (4H, m), 3,76-3,88 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 2,55-2,76 (9H, m), 1,86 (2H, m), 1,28-1,39 (2H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 619,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

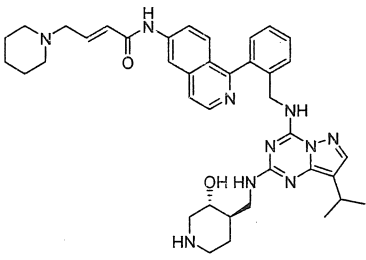
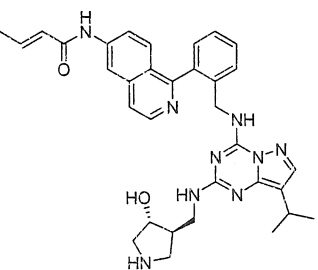
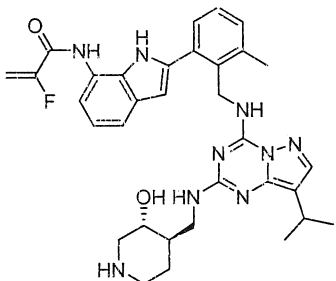
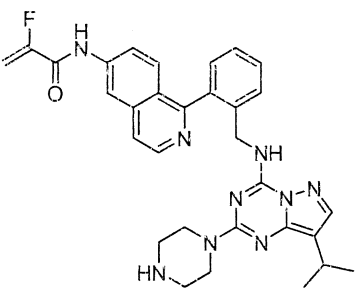
56		Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,70-8,72 (1H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,61-7,72 (3H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,32-7,34 (1H, m), 6,86-6,92 (1H, m), 6,72-6,75 (1H, m), 4,32-4,36 (2H, m), 4,03 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,45-3,49 (1H, m), 3,02-3,15 (3H, m), 2,94 (6H, s), 2,61 (3H, s), 2,09-2,12 (2H, m), 1,55-1,61 (2H, m), 1,26 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): 633,3 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$
57		Bột màu trắng nhò; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (1H, s), 8,32-8,37 (1H, m), 8,14 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,80-7,87 (2H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 7,68 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,54-7,63 (2H, m), 7,48 (1H, s), 6,96-7,15 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 15,20$ Hz), 4,66-4,73 (2H, m), 4,53-4,59 (2H, m), 4,16 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,69-3,74 (2H, m), 3,42-3,53 (1H, m), 2,93-3,25 (5H, m), 2,03-2,32 (6H, m), 1,43-1,69 (2H, m), 1,20 (6H, d, $J = 7,2$ Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 645,3$[\text{M}+\text{H}]^+$
58		Bột màu vàng; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 7,73-7,88 (3H, m), 7,50-7,71 (4H, m), 6,95-7,08 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,95-5,03 (1H, m), 4,65-4,71 (1H, m), 4,46-4,54 (2H, m), 3,99-4,19 (4H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 2,91-3,07 (4H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 1,43-1,74 (2H, m), 1,16 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 662,3$[\text{M}+\text{H}]^+$
59		Bột màu vàng nhợt; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,61 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,77-7,85 (2H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 7,64-7,70 (1H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,48 (1H, s), 6,97-7,07 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,96-5,03 (2H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 4,05-4,09 (2H, m), 3,91-4,00 (4H, m), 3,26-3,32 (4H, m), 2,94-2,99 (7H, m), 1,20 (6H, d, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 605,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

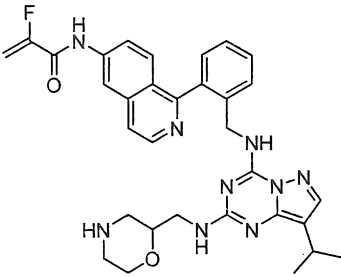
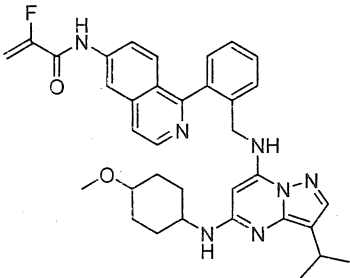
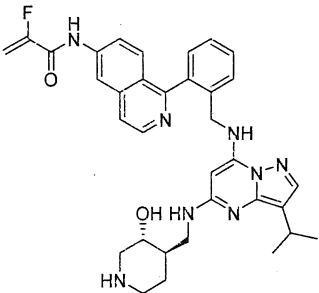
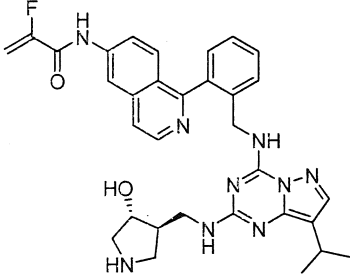
60		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu trắng nhò; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,54 (1H, s), 8,33-8,37 (1H, m), 8,06-8,12 (1H, m), 7,67-7,78 (2H, m), 7,51-7,64 (3H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 6,38-6,44 (2H, m), 5,80-5,86 (1H, m), 4,94-5,05 (2H, m), 4,52-4,72 (2H, m), 3,49-3,75 (2H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 2,64-2,95 (3H, m), 1,85-2,01 (1H, m), 1,71-1,79 (1H, m), 1,42-1,50 (1H, m), 1,09 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); HPLC: 97,5%, MS (ESI): m/z 592,3$[\text{M}+\text{H}]^+$
61		Bột màu vàng nhò; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,64 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,76-7,86 (3H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 7,54-7,64 (3H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 4,81-4,87 (1H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 4,07 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,85-3,99 (2H, m), 3,52-3,64 (3H, m), 3,40 (3H, s), 3,00-3,09 (1H, m), 2,96 (6H, s), 2,91 (1H, s), 1,83-2,05 (3H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 1,15-1,20 (6H, m); LCMS: 99,4%, MS (ESI): m/z 634,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$
62		Hỗn hợp raxemic; Chất rắn màu vàng; ^1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,65-8,69 (1H, m), 8,43-8,47 (1H, m), 8,18-8,24 (1H, m), 7,78-7,88 (3H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m), 6,98-7,06 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,99-5,11 (2H, m), 4,70-4,81 (1H, m), 3,84-4,12 (5H, m), 3,38-3,65 (3H, m), 2,81-3,24 (9H, m), 1,16-1,22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 657,2 m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$
63		Bột màu vàng; ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,63 (1H, s), 8,39-8,45 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 7,50-7,91 (7H, m), 6,96-7,13 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,09-5,16 (1H, m), 3,97-4,16 (3H, m), 3,37-3,62 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 2,77-3,05 (8H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 1,68-2,05 (3H, m), 1,12-1,29 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 619,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

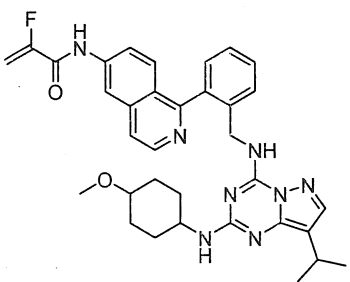
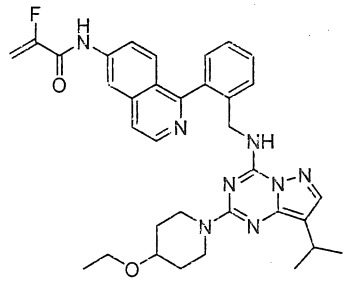
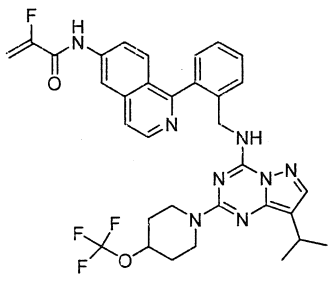
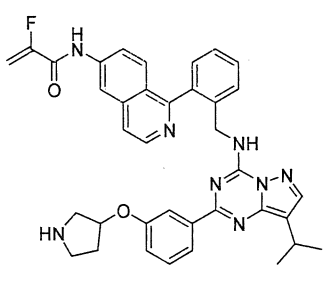
64		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,64-8,68 (1H, m), 8,51 (1H, dd, $J = 6,4, 3,2$ Hz), 8,27-8,31 (1H, m), 7,81-7,92 (3H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 5,87 (1H, dd, $J = 46,0, 3,6$ Hz), 5,46 (1H, dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 5,06-5,13 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 3,69-3,76 (1H, m), 3,54-3,62 (1H, m), 3,34-3,47 (3H, m), 2,78-3,01 (3H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 1,53-1,65 (1H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,4%, MS (ESI): 610,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
65		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,58-8,61 (1H, m), 8,44 (1H, dd, $J = 6,4, 2,4$ Hz), 8,17-8,22 (1H, m), 7,79-7,91 (3H, m), 7,56-7,72 (4H, m), 6,92 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,05-5,13 (1H, m), 4,68-4,75 (1H, m), 3,69-3,76 (1H, m), 3,37-3,59 (4H, m), 2,60-3,01 (7H, m), 1,96-2,07 (3H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 1,52-1,63 (1H, m), 1,18 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,3%, MS (ESI): 632,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
66		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,52-8,59 (1H, m), 8,39-8,45 (1H, m), 8,04-8,13 (1H, m), 7,52-7,88 (7H, m), 5,94 (1H, s), 5,69 (1H, s), 5,08-5,17 (1H, m), 4,62-4,73 (1H, m), 3,34-3,76 (5H, m), 2,76-3,05 (3H, m), 1,52-2,10 (6H, m), 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,9%, MS (ESI): 606,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
67		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,73 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,59-7,69 (3H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 6,49-6,56 (1H, m), 6,32-6,36 (1H, m), 5,69-5,76 (1H, m), 4,91-4,95 (3H, m), 4,84-4,86 (1H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 2,57 (3H, s), 1,88-1,94 (1H, m), 1,73-1,77 (1H, m), 1,43-1,47 (1H, m), 1,26 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): 606,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

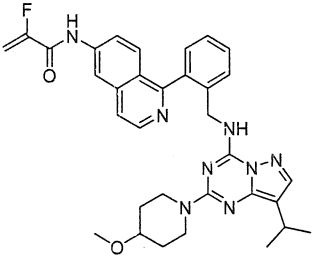
68		(3R, 4R); Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,59-8,63 (1H, m), 8,42-8,47 (1H, m), 8,17-8,22 (1H, m), 7,55-7,73 (7H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 6,22 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,05-5,12 (1H, m), 4,64-4,75 (1H, m), 3,69-3,76 (1H, m), 3,30-3,58 (4H, m), 2,89-3,01 (1H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 1,95-2,04 (4H, m), 1,80-1,91 (1H, m), 1,52-1,63 (1H, m), 1,18 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): 606,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
69		Hỗn hợp racemic; Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,54-8,61 (1H, m), 8,42 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,14-8,18 (1H, m), 7,55-7,87 (7H, m), 7,06-7,14 (1H, m), 6,22 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,03-5,13 (1H, m), 4,67-4,72 (1H, m), 3,81-4,15 (3H, m), 3,34-3,61 (3H, m), 2,79-3,25 (3H, m), 1,97 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,16-1,21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 592,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
70		Bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,54 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65-7,77 (4H, m), 7,45-7,52 (2H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 6,22 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 4,93-4,94 (2H, m), 3,64-3,65 (1H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 2,74-2,77 (1H, m), 2,62 (3H, s), 1,87-1,95 (3H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 1,44-1,52 (1H, m), 1,25 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,85-0,91 (1H, m); LCMS: 98,5%, MS (ESI): 620,2 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$
71		Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,79-7,86 (2H, m), 7,66-7,74 (2H, m), 7,57-7,62 (3H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 6,25 (1H, dd, $J = 15,2, 1,6$ Hz), 5,01-5,05 (1H, m), 4,68-4,72 (1H, m), 4,01-4,05 (4H, m), 3,33-3,36 (4H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 1,98 (3H, dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz), 1,20 (6H, dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): 562,2 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$

72		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu vàng; ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,46-8,52 (1H, m), 8,36-8,38 (1H, m), 8,05-8,08 (1H, m), 7,78-7,87 (2H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 7,05-7,12 (1H, m), 6,24 (1H, dd, <i>J</i> = 15,2, 1,2 Hz), 4,99-5,03 (1H, m), 4,65-4,72 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,38-3,48 (4H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 2,4-2,09 (1H, m), 1,97 (3H, dd, <i>J</i> = 6,8, 1,2 Hz), 1,81-1,86 (1H, m), 1,62-1,68 (1H, m), 1,17-1,22 (6H, m); LCMS: 99,4%, MS (ESI):605,3 m/z [(M+H)]⁺
73		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu trắng nhò; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,85 (1H, s), 7,36-7,45 (3H, m), 7,34 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,97-7,05 (1H, m), 6,60-6,74 (1H, m), 6,17 (1H, d, <i>J</i> = 15,2 Hz), 4,93-4,97 (2H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,45-3,54 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,23-3,27 (1H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,88 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,64-1,84 (2H, m), 1,34-1,45 (1H, m), 1,30 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 608,3 [M + H]⁺
74		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu trắng; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,93 (1H, s), 7,68-7,84 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,36 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 6,89-7,04 (2H, m), 6,77-6,83 (1H, m), 6,48-6,56 (1H, m), 6,18 (1H, d, <i>J</i> = 14,8 Hz), 4,51-4,69 (2H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 2,70-3,02 (4H, m), 1,89-1,99 (4H, m), 1,74-1,82 (1H, m), 1,41-1,57 (1H, m), 1,20-1,34 (6H, m); LCMS: 99,9%, MS (ESI):594,2 m/z [M+H]⁺
75		Bột màu trắng; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33-8,57 (3H, m), 7,53-7,65 (4H, m), 7,34-7,48 (4H, m), 6,95-7,12 (2H, m), 6,29-6,52 (1H, m), 4,69-4,88 (1H, m), 4,38-4,59 (3H, m), 4,17-4,36 (1H, m), 3,54-3,73 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 2,83-3,05 (3H, m), 2,48 (6H, s), 1,85-2,0 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,24-1,26 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 719,3 [M + H]⁺

76		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,66-8,70 (1H, m), 8,45 (1H, dd, $J = 6,8, 2,4$ Hz), 8,19-8,24 (1H, m), 7,80-7,88 (3H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,02-5,07 (1H, m), 4,69-4,79 (1H, m), 4,02 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 3,53-3,60 (3H, m), 3,31-3,46 (3H, m), 2,76-3,07 (5H, m), 1,96-2,03 (3H, m), 1,78-1,91 (4H, m), 1,51-1,62 (2H, m), 1,19 (6H, d, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): 689,3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.
77		Hỗn hợp của 2 chất đồng phân trans; Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,55-8,62 (1H, m), 8,41-8,46 (1H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 7,56-7,87 (7H, m), 7,06-7,18 (1H, m), 6,21 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 5,09-5,21 (1H, m), 4,67-4,82 (2H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 3,41-3,62 (3H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 2,38-2,59 (1H, m), 1,97 (3H, dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz), 1,18 (6H, d, $J = 6,8$ Hz). LCMS: 100%, MS (ESI): 592,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.
78		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Bột màu xám; $^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400 MHz): δ ppm 7,85 (1H, s), 7,34-7,48 (4H, m), 7,18 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 6,49 (1H, s), 5,34-5,52 (1H, m), 5,21 (1H, dd, $J=15,2, 3,2$ Hz), 4,92-4,95 (2H, m), 3,50-3,62 (2H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 3,20-3,27 (1H, m), 2,93-3,05 (2H, m), 2,50-2,61 (5H, m), 1,67-1,83 (2 H, m), 1,33-1,42 (1H, m), 1,30 (6H, d, $J=6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 612,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$
79		Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,56 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,76-7,83 (3H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,44 (1H, s), 5,85 (1H, dd, $J = 46,0, 3,6$ Hz), 5,44 (1H, dd, $J = 15,2, 3,6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,63 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 3,89-4,00 (4H, m), 3,21-3,29 (4H, m, chồng gối lên tín hiệu nước), 2,87-2,95 (1H, m), 1,15-1,21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 566,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

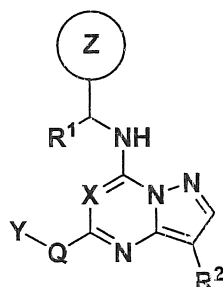
80		Hỗn hợp racemic; Chất rắn màu vàng; ^1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,62-8,65 (1H, m), 8,44-8,49 (1H, m), 8,20-8,24 (1H, m), 7,79-7,90 (3H, m), 7,65-7,71 (2H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 5,85 (1H, dd, $J = 46,4, 3,6$ Hz), 5,44 (1H, dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 5,03-5,13 (1H, m), 4,65-4,76 (1H, m), 3,81-4,12 (3H, m), 3,32-3,61 (3H, m), 2,78-3,21 (4H, m), 1,16-1,21 (6H, m); LCMS: 99,3%, MS (ESI): 596,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
81		Bột màu trắng nhò; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,56 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,92-8,00 (1H, m), 7,81-7,91 (2H, m), 7,73 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,52-7,56 (1H, m), 7,46 (1H, s), 5,85 (1H, dd, $J = 46,4, 4,0$ Hz), 5,48 (1H, dd, $J = 15,2, 4,0$ Hz), 4,90-5,02 (2H, m), 4,73-4,83 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,23-3,32 (2H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 1,99-2,24 (3H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 1,30-1,55 (4H, m), 1,15-1,24 (6H, m); HPLC: 98,5% MS (ESI): m/z 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
82		(3<i>R</i>, 4<i>R</i>); Chất rắn màu vàng nhạt; ^1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,52-8,60 (1H, m), 8,44 (1H, $J = 6,8$ Hz), 8,22-8,26 (1H, m), 7,81-7,92 (3H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,48 (1H, s), 5,87 (1H, dd, $J = 46,0, 2,8$ Hz), 5,46 (1H, dd, $J = 15,2, 4,0$ Hz), 5,07-5,12 (1H, m), 4,73-4,79 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,37-3,56 (4H, m), 2,99-3,12 (1H, m), 2,81-2,97 (1H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 1,82-1,89 (1H, m), 1,64-1,73 (1H, m), 1,17-1,24 (6H, m); LCMS: 99,7%; MS (ESI): 609,2 m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$
83		Hỗn hợp của 2 chất đồng phân trans; Chất rắn màu vàng; ^1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,60-8,67 (1H, m), 8,48-8,52 (1H, m), 8,24-8,28 (1H, m), 7,81-7,93 (3H, m), 7,56-7,73 (4H, m), 5,85 (1H, dd, $J = 46,0, 3,6$ Hz), 5,44 (1H, dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 5,09-5,22 (1H, m), 4,67-4,77 (1H, m), 4,36-4,35 (1H, m), 3,46-3,62 (3H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 2,41-2,62 (1H, m), 1,16-1,22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 596,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

84		Chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,63 (1H, s), 8,43 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,82-7,92 (3H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,54 (1H, s), 5,85 (1H, dd, $J = 46,4, 3,6$ Hz), 5,45 (1H, dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 4,92-4,99 (1H, m), 4,72-4,80 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,22-3,31 (1H, m, chồng gối lên tín hiệu CD_3OD), 2,76-2,83 (1H, m), 2,01-2,18 (3H, m), 1,69-1,73 (1H, m), 1,27-1,46 (4H, m), 1,15-1,21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 609,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
85		Bột màu trắng; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 8,54 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,30 (1H, s), 8,04 (1H, brs), 7,59 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,30-7,42 (3H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 5,85 (1H, dd, $J = 47,6, 3,6$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 4,76-4,85 (1H, m), 4,12-4,31 (3H, m), 3,42-3,53 (3H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 2,83-2,96 (1H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 1,43-1,51 (2H, m, chồng gối lên tín hiệu nước), 1,15-1,21 (9H, m); LCMS: 98,8%, MS (ESI): m/z 609,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
86		Bột màu trắng nhò; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz): δ 8,62 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,06-8,15 (1H, m), 7,61-7,75 (3H, m), 7,31-7,57 (5H, m), 7,02-7,23 (1H, m), 5,95 (1H, dd, $J = 47,6, 3,2$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J = 14,8, 3,2$ Hz), 4,85-4,96 (1H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 4,07-4,36 (2H, m), 3,47-3,60 (2H, m), 2,95-3,04 (1H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,27 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,3%, MS (ESI): 649,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
87		Hỗn hợp racemic; Bột màu trắng nhò; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,83-7,92 (2H, m), 7,73-7,80 (4H, m), 7,61-7,72 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 5,85 (1H, dd, $J = 40,0, 4,0$ Hz), 5,79 (1H, dd, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 5,35-5,38 (1H, m), 5,03-5,07 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 2,41-2,48 (2H, m), 2,02-2,08 (1H, m), 1,58-1,64 (1H, m), 1,28-1,34 (6H, m); HPLC: 96,9% MS (ESI): m/z 643,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

88		Bột màu vàng; ^1H NMR (CDCl_3, 400 MHz): δ 8,47 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,04-8,08 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,35-7,46 (3H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 5,85 (1H, dd, $J = 47,6, 3,6$ Hz), 5,27 (1H, dd, $J = 15,2, 3,6$ Hz), 4,78-4,85 (1H, m), 4,08-4,24 (3H, m), 3,32-3,39 (4H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 1,45-1,58 (2H, m, chồng gối lên tín hiệu nước), 1,17 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98%, MS (ESI): m/z 595,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$
----	---	--

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó,

trong đó:

X là CH hoặc N;

R¹ là H;

R² là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, hoặc C(O)CH₃;

Q là -C(O)-, -C(O)CH₂-, -C(O)NH-, -NH-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -NHC(O)-, -NHS(O)₂-, -O-, hoặc -OCH₂-;

Y là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl;

trong đó C₁-C₆ alkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm NR⁵R⁵, OR⁵, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

trong đó C₃-C₈ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R³, R⁴, và C(O)R⁵; và

trong đó aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁-C₆ alkyl, C(O)R⁵, NR⁵R⁵, OR⁵, heteroxyclyl, heteroaryl, và R³;

mỗi R³ độc lập là H, halogen, C₁-C₆ alkyl, C(O)NH₂, NR⁵R⁵, NHC(O)R⁵, OR⁵,

heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C₁-C₆ alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NH₂ và OH;

mỗi R⁴ độc lập là H, halogen, C₁-C₆ alkyl, NR⁵R⁵, OR⁵, =O, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C₁-C₆ alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một phần

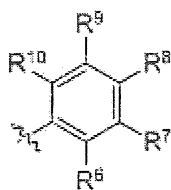
tử thể được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 và OH ;

mỗi R^5 độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, heteroxycyl, hoặc heteroaryl;

trong đó mỗi heteroxycyl và heteroaryl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc hai phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, và OR^{11} ; và

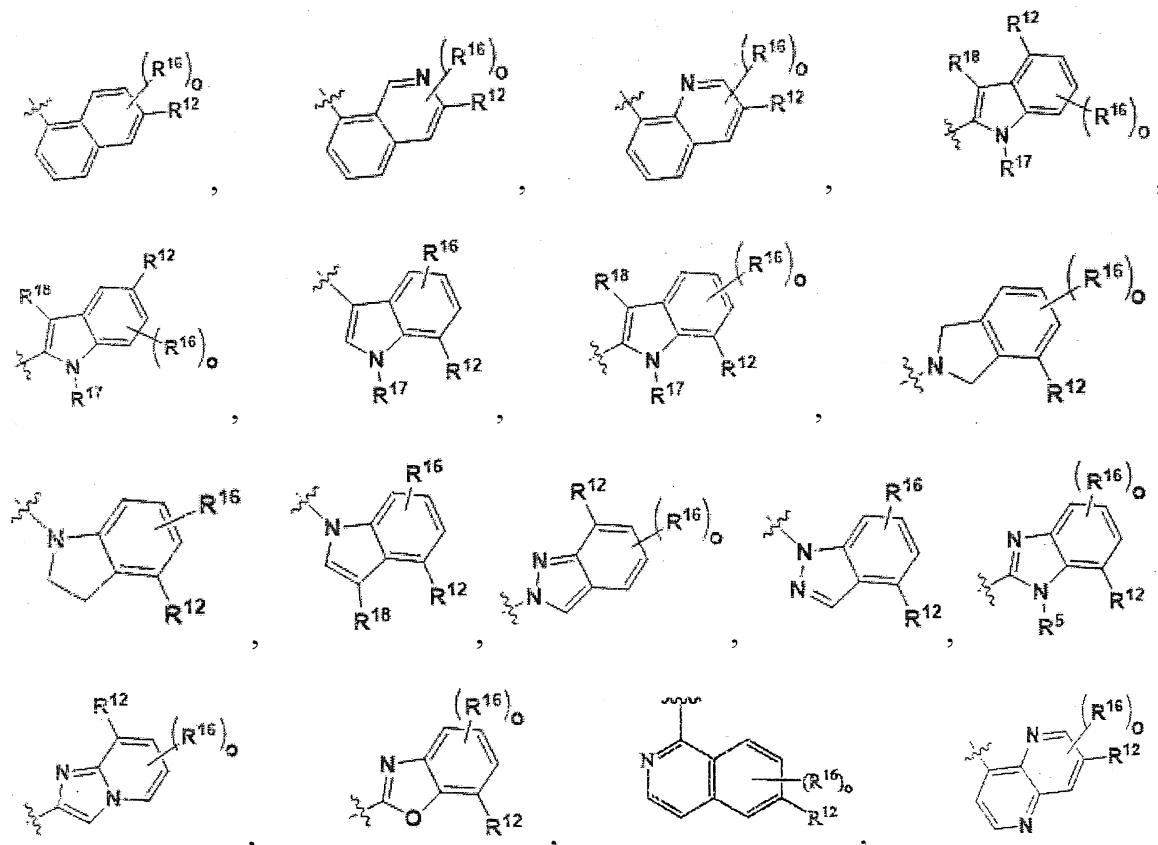
trong đó mỗi phần tử thể $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl của mỗi heteroxycyl và heteroaryl tùy ý và độc lập được thế bằng một phần tử thể được chọn từ NH_2 và OH ;

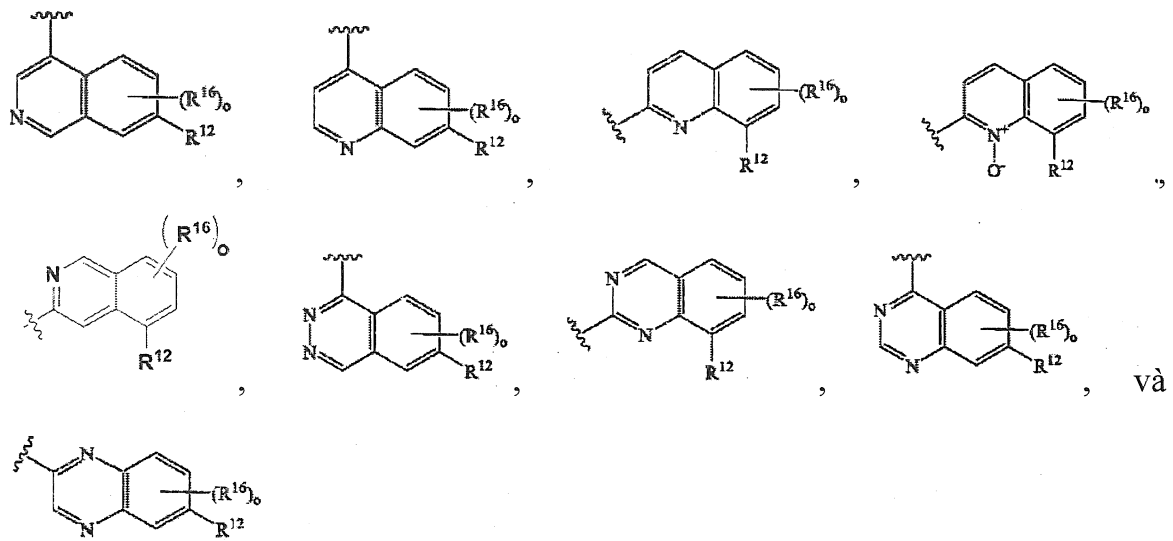
mỗi R^{11} độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ xycloalkyl, hoặc W;



Z là: ;

(i) R^6 là vòng thuộc nhóm (B) sau:





Nhóm (B);

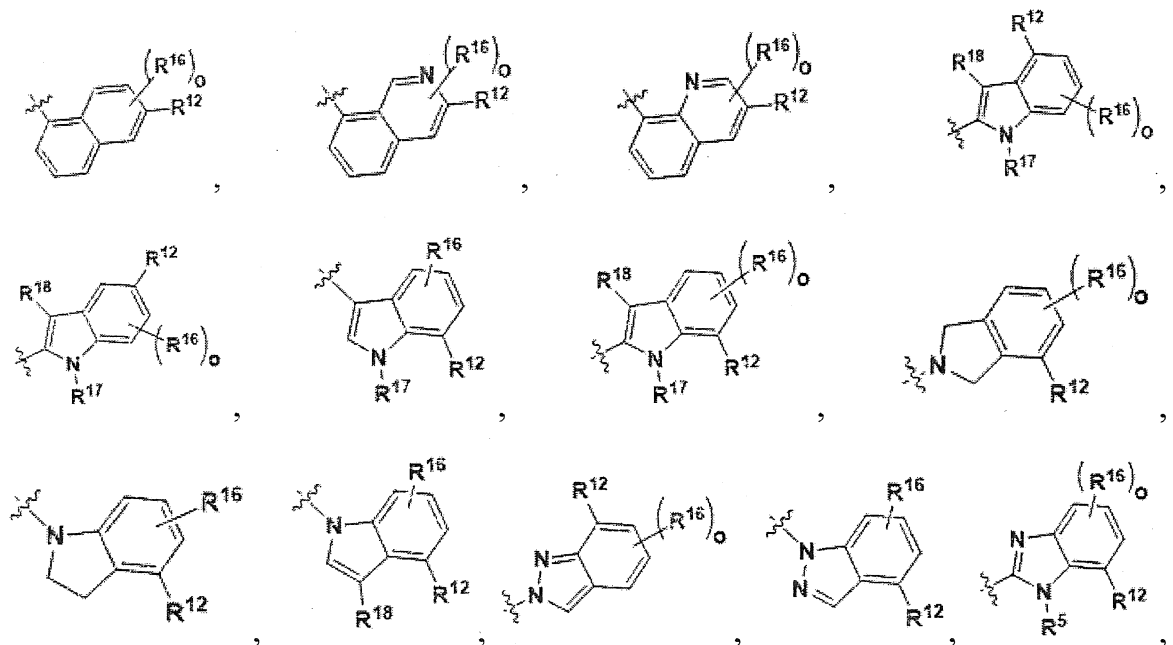
R^{12} là H;

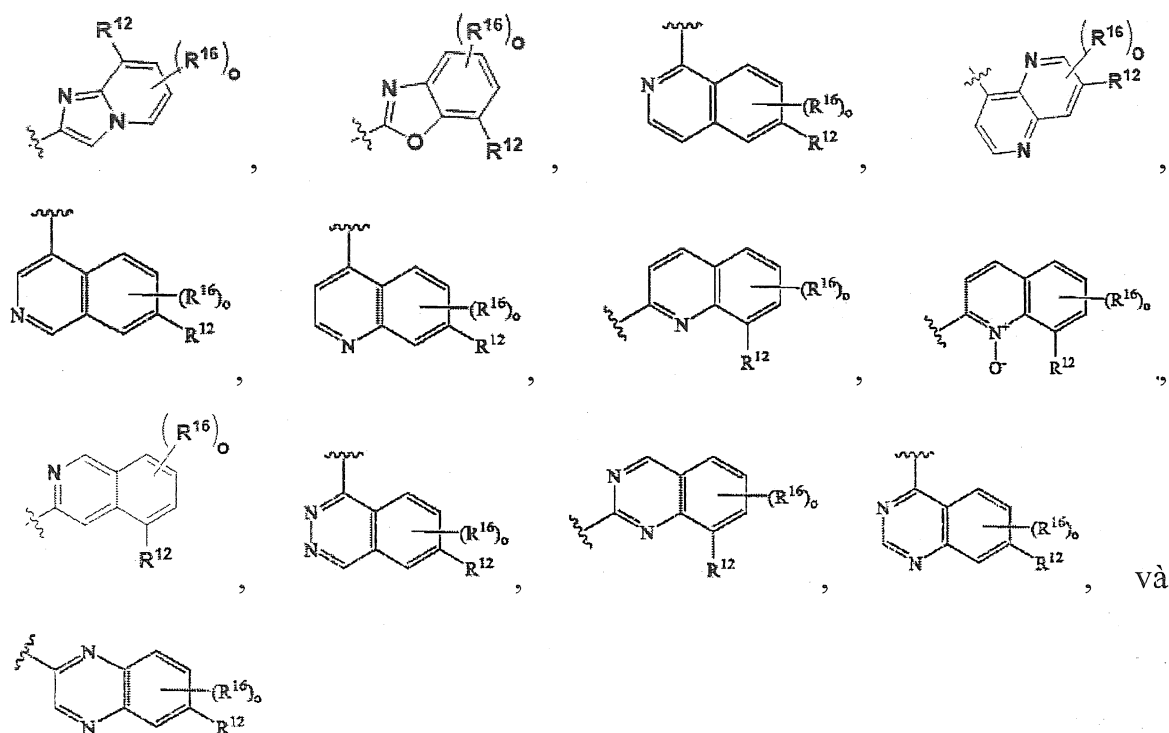
R^{16} là W;

R^{17} là H, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_3 haloalkyl;

R^{18} là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, NH_2 , hoặc OR^5 ; và
o bằng 1, 2, hoặc 3; hoặc

(ii) R^6 là vòng thuộc nhóm (B) sau:





Nhóm (B);

R^{12} là W;

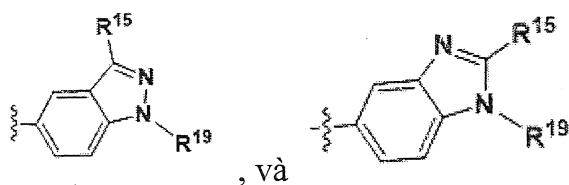
R^{16} là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, NH_2 , hoặc OR^5 ;

R^{17} là H, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_3 haloalkyl;

R^{18} là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, NH_2 , hoặc OR^5 ; và

o bằng 1, 2, hoặc 3; hoặc

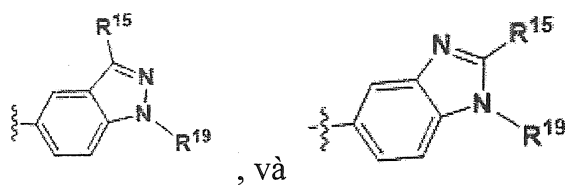
(iii) R^6 là vòng thuộc nhóm (B) sau:



nhóm (B); và

R^{15} là W; hoặc

(iv) R^6 là vòng thuộc nhóm (B) sau:

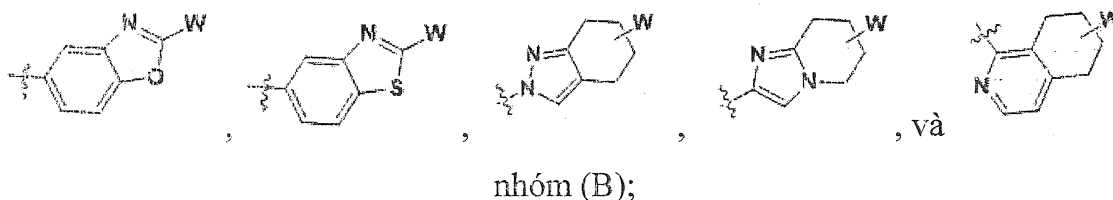


nhóm (B);

R^{15} là H; và

R^{19} là W; hoặc

(v) R^6 là vòng thuộc nhóm (B) sau:



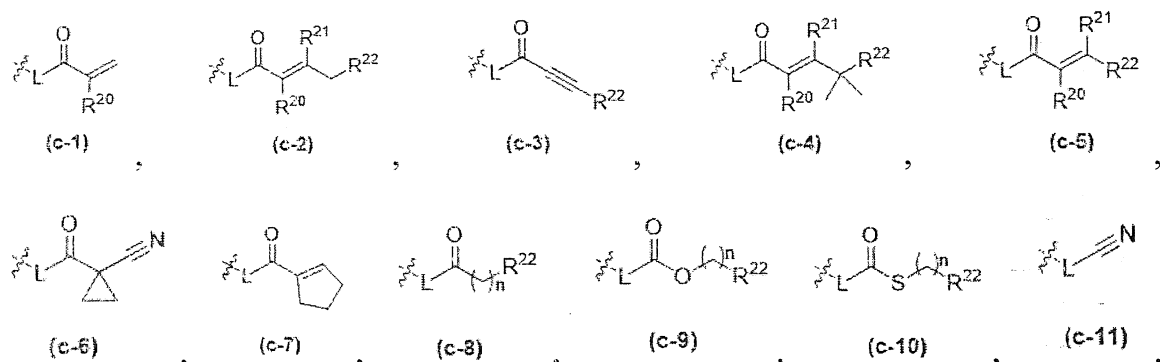
R^7 là H;

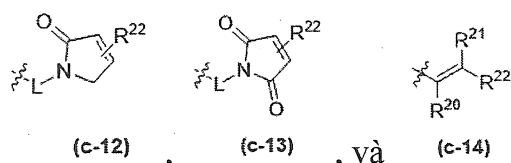
R^8 là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, hoặc OR^5 , trong đó C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NHR^5 và OR^5 ;

R^9 là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, hoặc OR^5 , trong đó C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NHR^5 và OR^5 ;

R^{10} là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, hoặc $-OR^5$, trong đó C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NHR^5$ và OR^5 ;

W là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm (C) sau:





nhóm (C);

mỗi L độc lập là không có mặt, hoặc là -NH-, hoặc -O-;

mỗi R^{20} độc lập là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, OR^5 , hoặc heteroxyclyl;

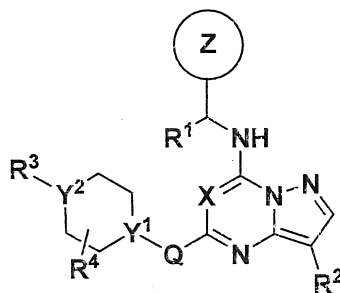
mỗi R^{21} độc lập là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, OR^5 , hoặc heteroxyclyl;

mỗi R^{22} độc lập là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, NR^5R^5 , $NR^{19}R^{20}$,

$NR^{19}CH_2C(O)NH_2$, OR^5 , C_3 - C_{10} xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl, trong đó mỗi R^{19} độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl, hoặc W; và

mỗi n độc lập bằng 1, 2, hoặc 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ia):



Công thức (Ia)

hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Y^1 là CH, COH, hoặc N;

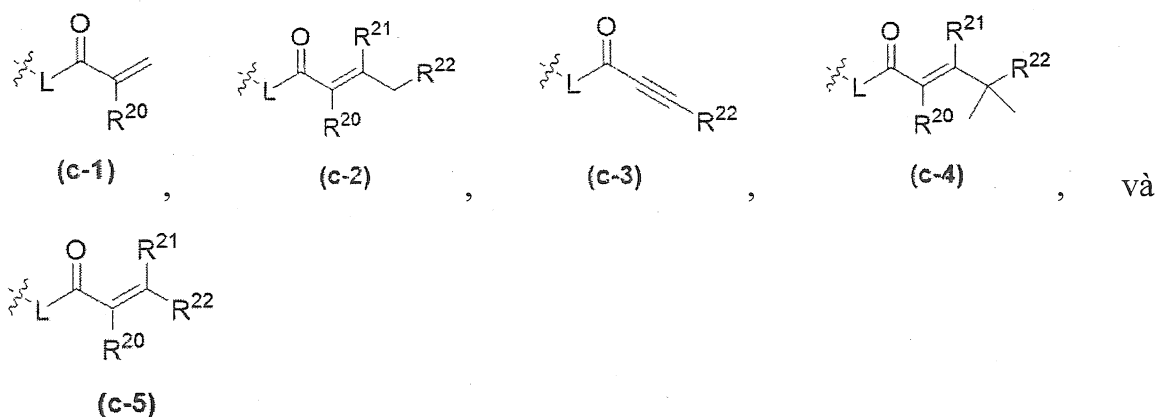
Y^2 là CH, COH, hoặc N;

Q là -C(O)-, -C(O)CH₂-, -NH-, -NHCH₂-, -NHC(O)-, -NHS(O)₂-, -O-, hoặc -OCH₂-;

R^3 là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C(O)NH₂, NR^5R^5 , NHC(O)R⁵, hoặc OH, trong đó

C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ NH_2 và OH ;
 mỗi R^4 độc lập là H , halogen, C_1 - C_6 alkyl, NH_2 , hoặc OR^5 , trong đó mỗi C_1 - C_6 alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 và OH ;
 mỗi R^5 độc lập là H , C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_3 haloalkyl;

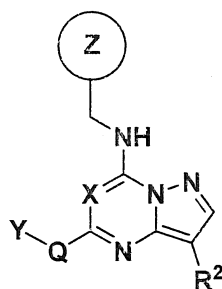
W là cấu trúc bất kỳ thuộc nhóm (C) sau;



nhóm (C); và

R^{22} là H , halogen, CN , C_1 - C_6 alkyl, NR^5R^5 , $NR^{19}R^{20}$, OR^5 , C_3 - C_{10} xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II):

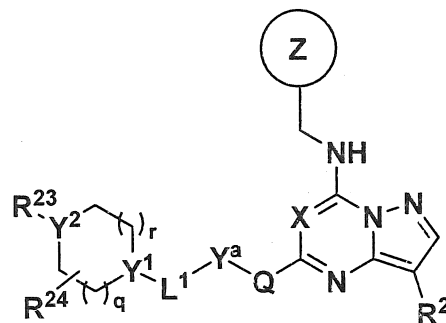


Công thức (II)

hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó,
 trong đó:

Q là $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $C(O)NH-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$, $-NHC(O)-$, $-NHS(O)_2-$, $-O-$, hoặc $-OCH_2-$.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (III):



Công thức (III)

hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó,
trong đó:

Q là $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-$,
hoặc $-\text{OCH}_2-$;

Y^a không có mặt;

L^1 không có mặt;

Y^1 là CH, COH, hoặc N;

Y^2 là CH, COH, hoặc N;

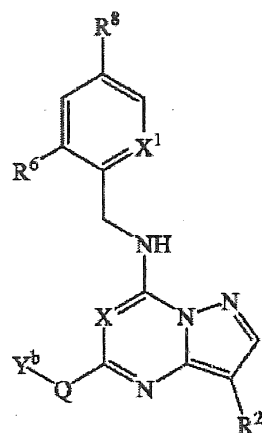
R^{23} là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NR^5R^5 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$, OR^5 , heterocyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 và OH;

mỗi R^{24} độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, NR^5R^5 , OR^5 , $=\text{O}$, heterocyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C_1 - C_6 alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 và OH;

q bằng 0, 1, hoặc 2; và

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



Công thức (IV)

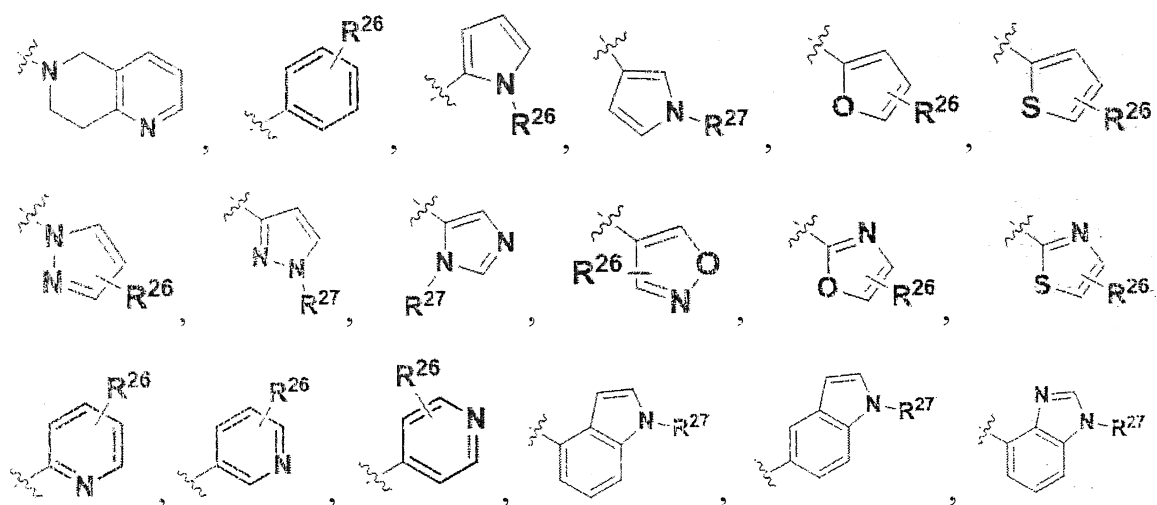
hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó,

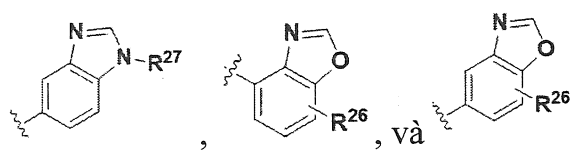
trong đó:

X^1 là CR^{10} ;

R^{10} là H, halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, hoặc $-OR^5$, trong đó C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $-NHR^5$ và OR^5 ;

Y^b là vòng thuộc nhóm (F) sau:





nhóm (F);

mỗi R^{26} độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, $C(O)NH_2$, NR^5R^5 , $NHC(O)R^5$, OR^5 , heterocyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C_1 - C_6 alkyl tùy ý và độc lập được thể bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 và OH ; và

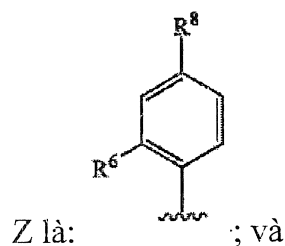
mỗi R^{27} độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, $C(O)NH_2$, NR^5R^5 , $NHC(O)R^5$, OR^5 , heterocyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C_1 - C_6 alkyl tùy ý và độc lập được thể bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm NH_2 và OH .

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là C_1 - C_6 alkyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này đáp ứng một trong số các điều kiện sau:

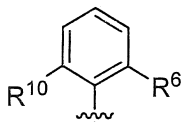
- (i) R^{12} là W; hoặc
- (ii) R^{15} là W; hoặc
- (iii) R^{16} là W; hoặc
- (iv) R^{19} là W.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó:



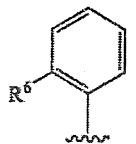
R^8 là halogen, CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, hoặc OR^5 , trong đó C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm NHR^5 và OR^5 .

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của



nó, trong đó Z là:

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của

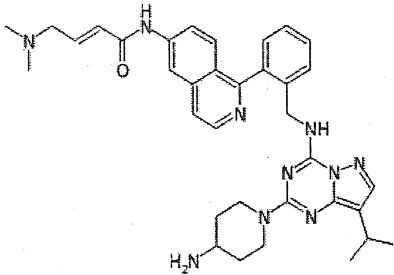
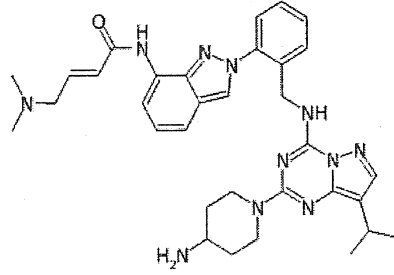
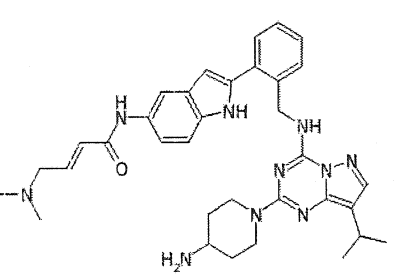
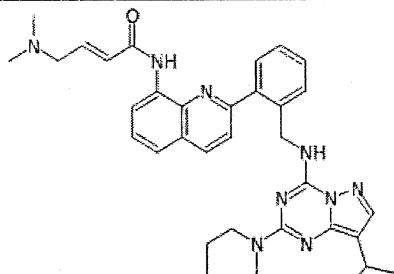
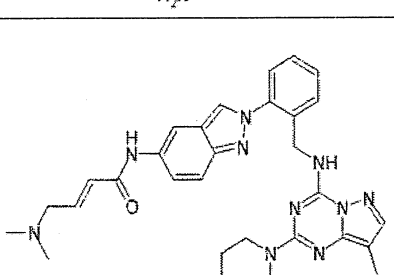


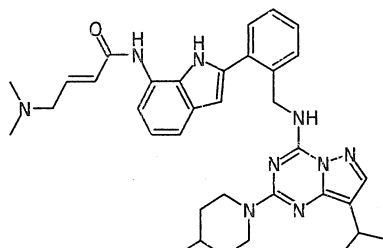
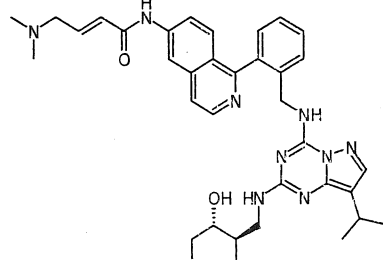
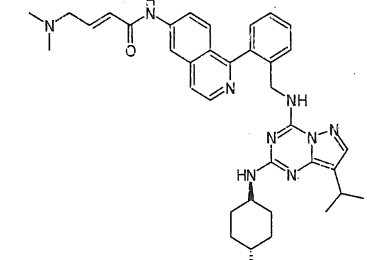
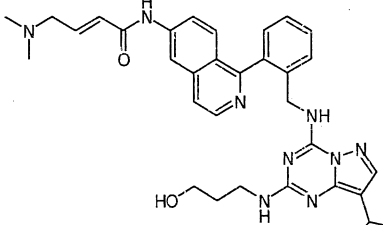
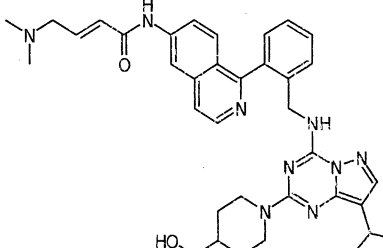
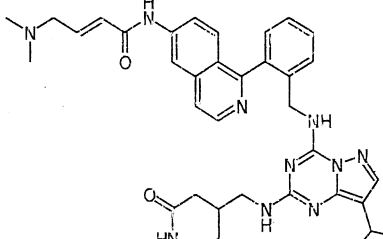
nó, trong đó Z là:

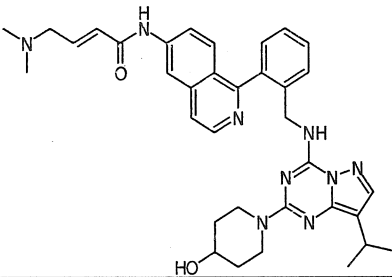
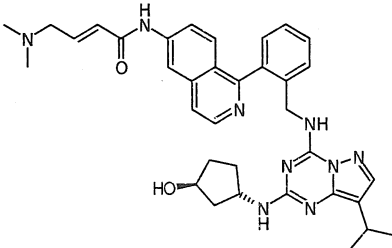
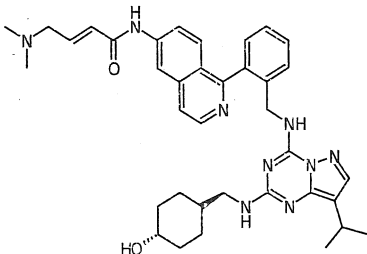
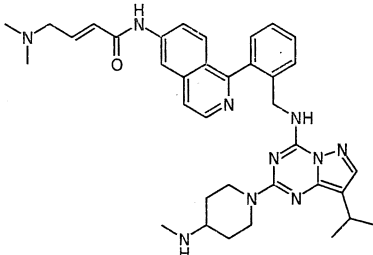
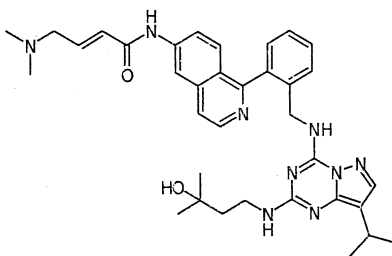
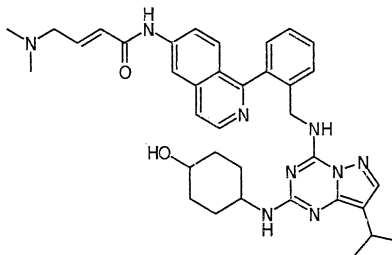
11. Dược phẩm chứa ít nhất một chất mang, tá dược, và/hoặc chất pha loãng được dụng cùng với hoạt chất là hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó.

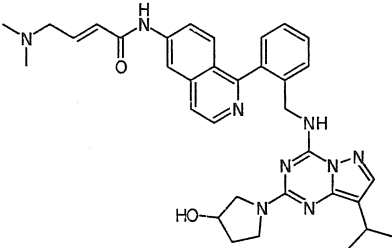
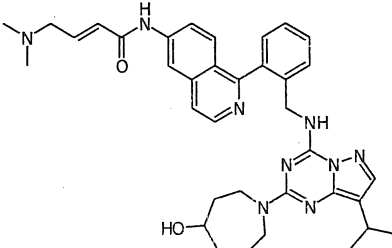
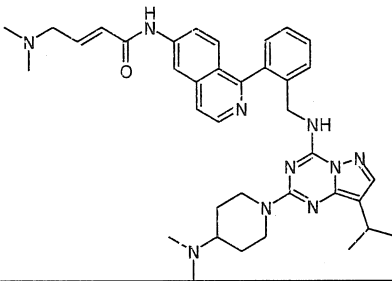
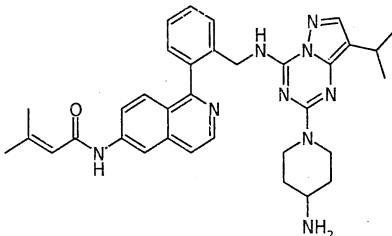
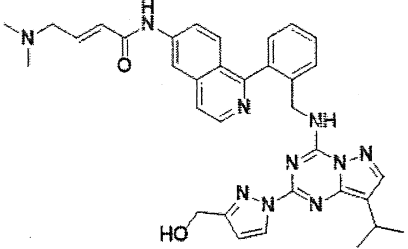
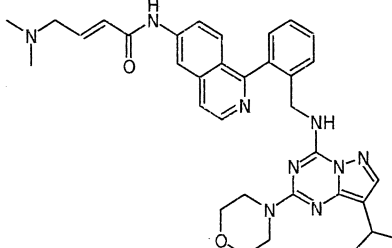
12. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

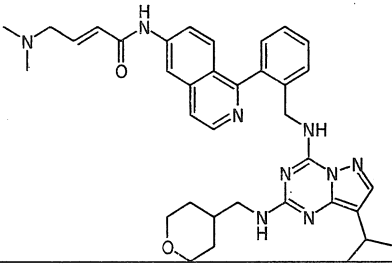
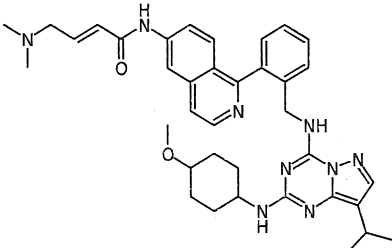
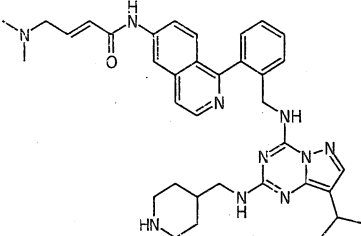
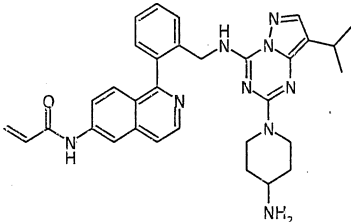
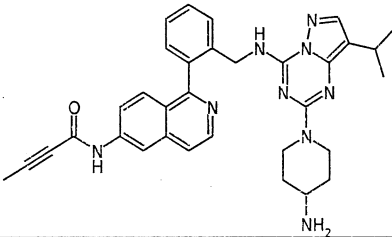
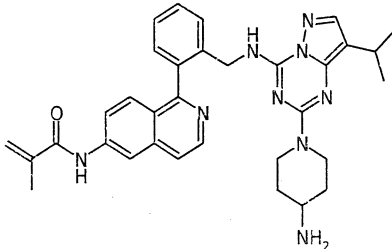
#hợp chất	cấu trúc
3	
9	

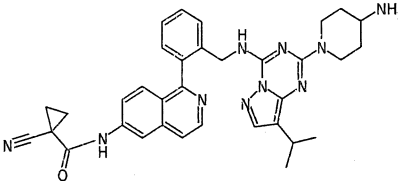
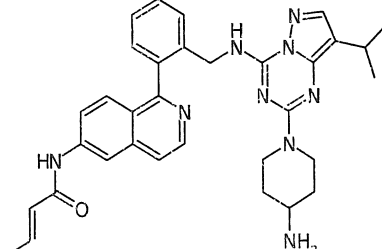
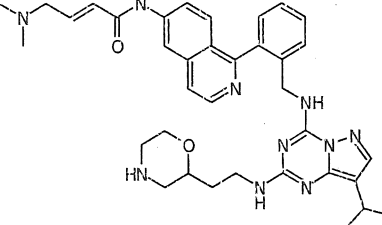
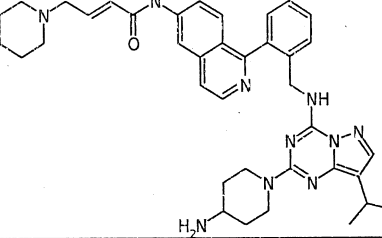
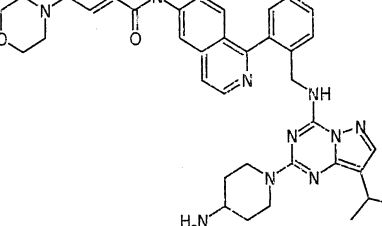
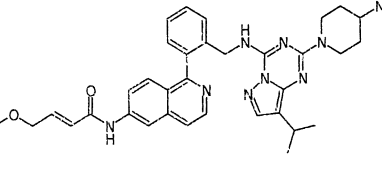
11	
16	
19	
20	
24	

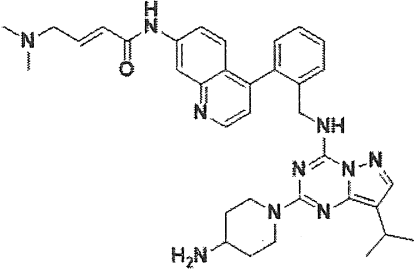
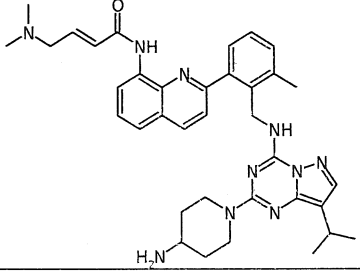
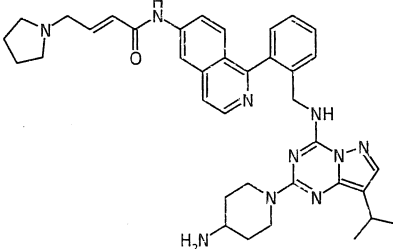
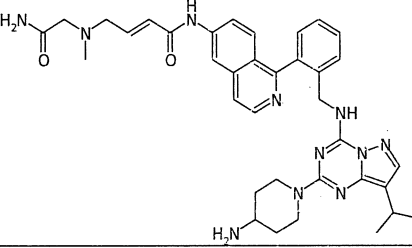
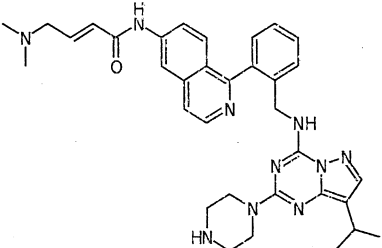
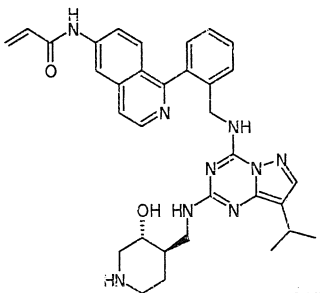
25	
26	
27	
28	
29	
30	

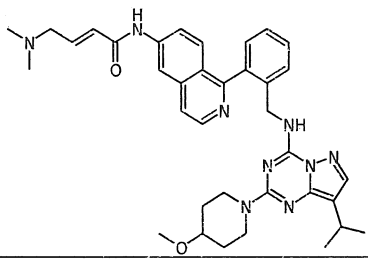
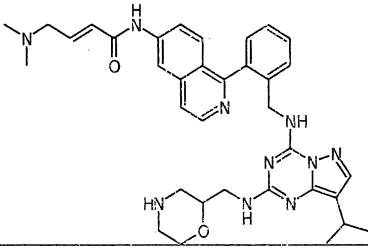
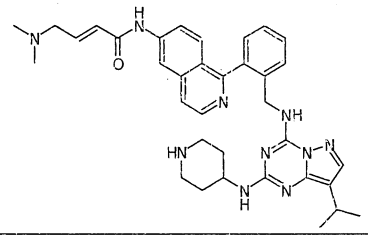
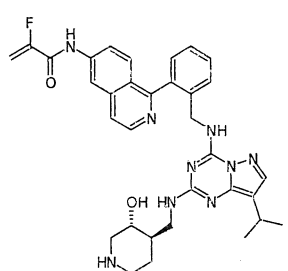
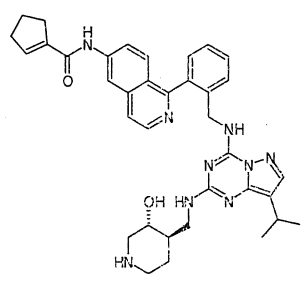
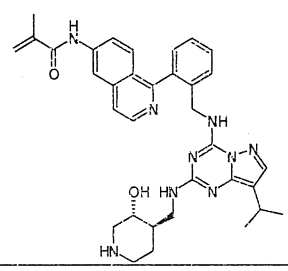
31	
32	
33	
34	
35	
36	

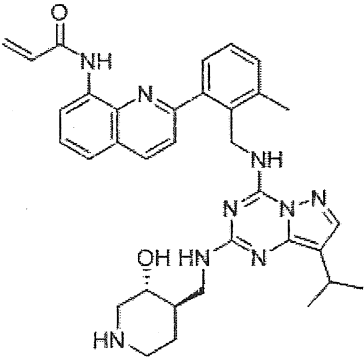
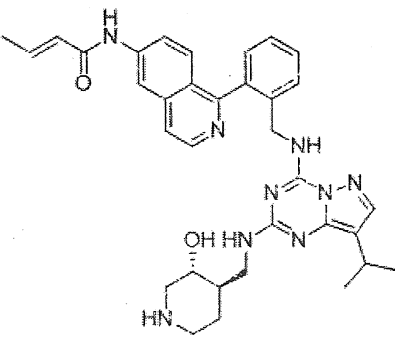
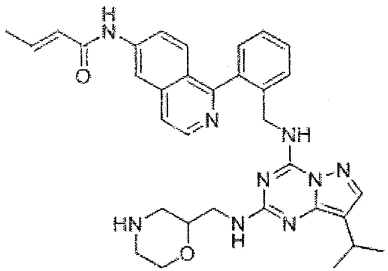
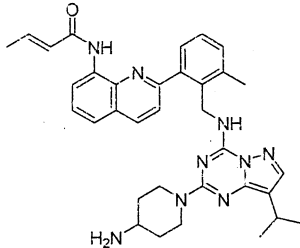
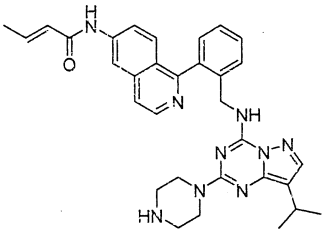
37	
38	
39	
40	
41	
42	

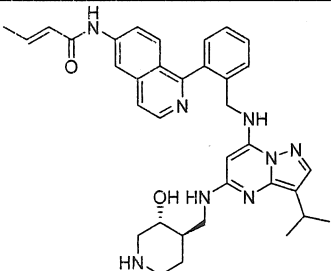
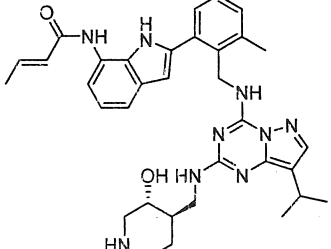
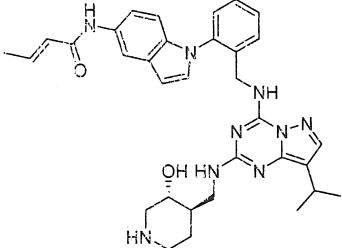
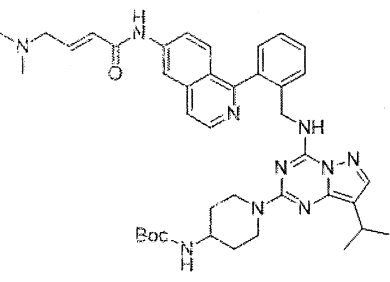
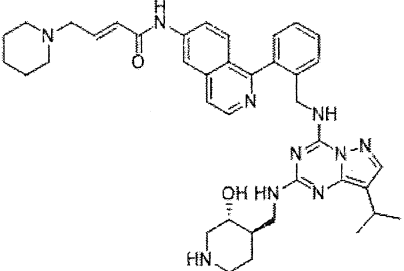
43	
44	
45	
46	
47	
48	

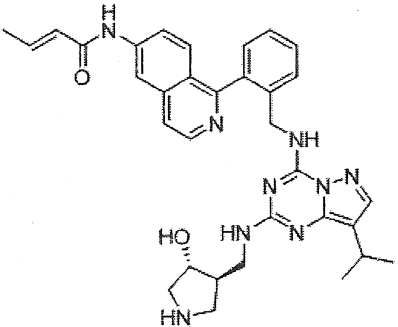
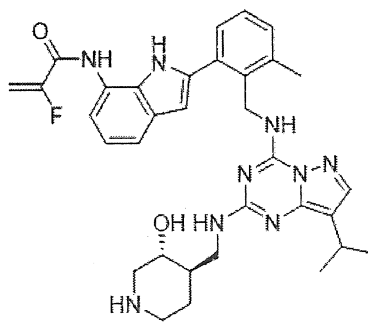
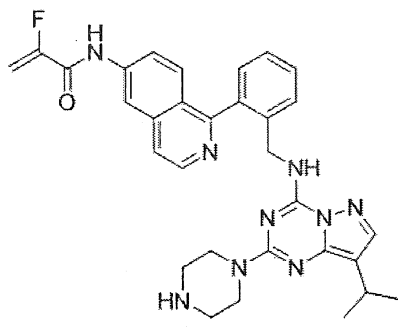
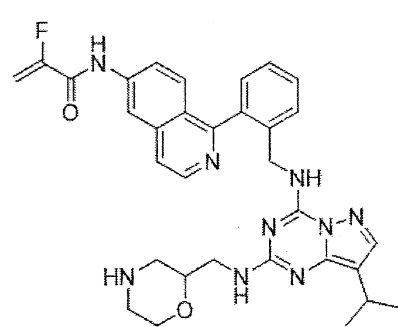
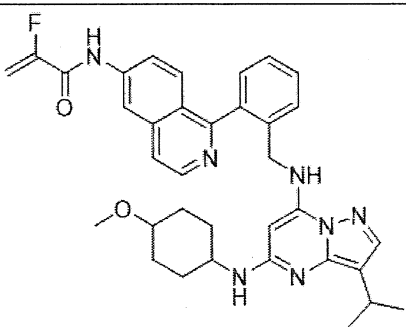
49	
50	
51	
52	
53	
54	

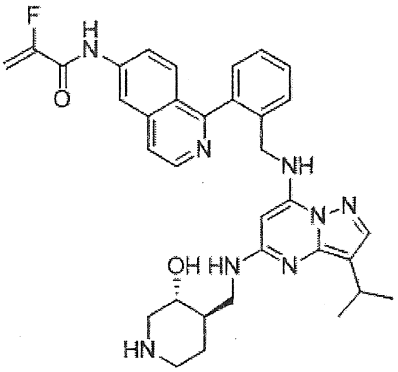
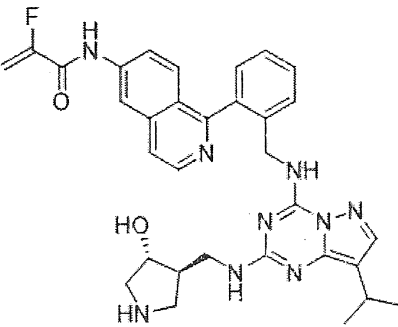
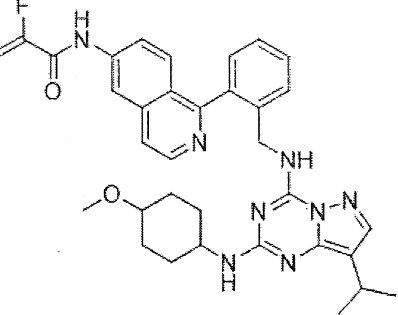
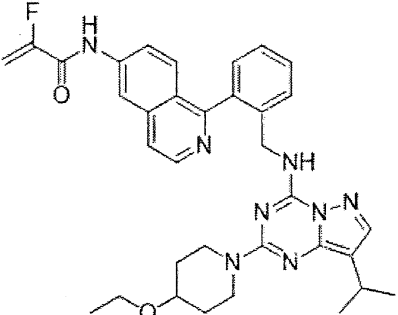
55	
56	
57	
58	
59	
60	

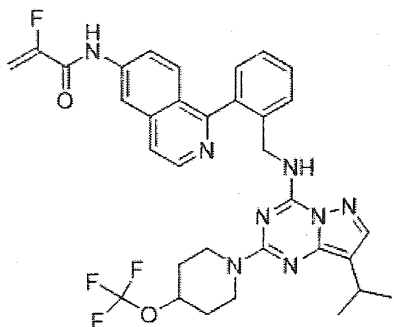
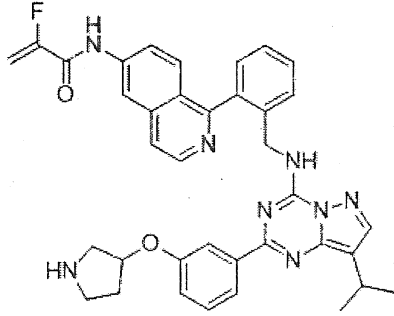
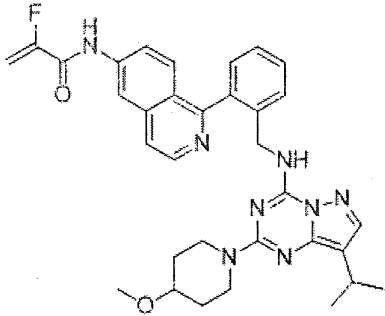
61	
62	
63	
64	
65	
66	

67	
68	
69	
70	
71	

72	
73	
74	
75	
76	

77	
78	
79	
80	
81	

82	 <chem>CC1(C)C=CN2C(=N1)N(CCN2Cc3ccccc3c4ccc(NC(=O)C(F)=C)cc4)C(O)C5CCNCC5</chem>
83	 <chem>CC1(C)C=NN2C(=N1)N(CCN2Cc3ccccc3c4ccc(NC(=O)C(F)=C)cc4)C(O)C5CCN5</chem>
84	 <chem>CC1(C)C=NN2C(=N1)N(CCN2Cc3ccccc3c4ccc(NC(=O)C(F)=C)cc4)NC3CCOC3</chem>
85	 <chem>CC1(C)C=NN2C(=N1)N(CCN2Cc3ccccc3c4ccc(NC(=O)C(F)=C)cc4)N3CCOCC3</chem>

86	
87	 và
88	

hoặc muối được dụng của nó.