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

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

(11) **1-0053663**

(51)[2022.01] **C07D 311/00**; A61P 35/00; C07D 311/16; C07C 259/10; A61K 31/37; C07C 259/00

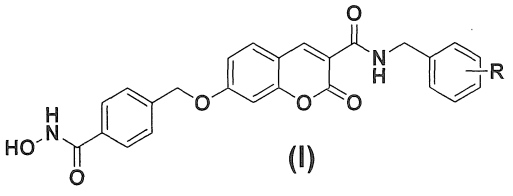
(13) **B**

(21) 1-2024-03786
(22) 27/05/2024
(45) 25/11/2025 452
(43) 25/07/2024 436
(73) Đại học Bách khoa Hà Nội (VN)
Số 1, Đại Cồ Việt, Hai Bà Trưng, Hà Nội
(72) Trần Khắc Vũ (VN); Trần Duy Thành (VN); Hồ Đức Cường (VN).

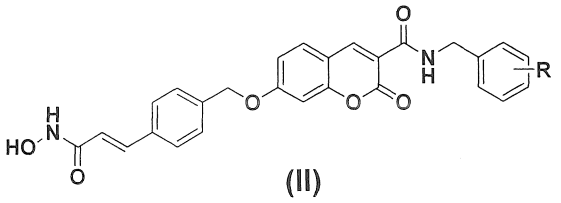
(54) HỢP CHẤT AXIT HYĐROXAMIC TRÊN CƠ SỞ COUMARIN CÓ HOẠT TÍNH CHỐNG UNG THƯ VÀ QUY TRÌNH TỔNG HỢP HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2024-03786

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất là các axit hyđroxamic có công thức chung (I) và (II):



(I)



(II)

trong đó, R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: 2-OCH_3; 3-OCH_3; 4-OCH_3; 2-F; 3-F; 4-F; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính *in vitro* kháng mạnh với dòng tế bào gốc ung thư ở người.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực bào chế dược phẩm, cụ thể hơn sáng chế đề cập đến các hợp chất là các axit hyđroxamic chứa khung coumarin dùng làm chất chống ung thư và quy trình tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ngày nay, một trong những vấn đề quan trọng nhất liên quan đến sức khỏe ở các nước phát triển và đang phát triển là ung thư. Ước tính có 9,6 triệu ca tử vong xảy ra vào năm 2018 do căn bệnh này. Trên toàn cầu, khoảng 1 trong 6 trường hợp tử vong là do ung thư. Ngoài ra, số liệu thống kê được báo cáo bởi Liên minh Quốc tế về Ung thư (UICC) chỉ ra rằng mỗi năm có hơn 11 triệu trường hợp ung thư mới được chẩn đoán trong số đó có hơn 7 triệu người chết, trong đó tỷ lệ lớn là từ các nước thu nhập thấp và trung bình (Nan, M et al.; selective histone deacetylase inhibitors with anticancer activity. Curr. Top. Med. Chem., 16 (2016), 415–426). Một trong những lý do chính cho điều này có thể là kháng thuốc và tác dụng phụ bất lợi của hóa trị (Arrowsmith, C. H et al.; epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 11 (2012) 384–400). Để phát triển các tác nhân chống ung thư hiệu quả và đáng tin cậy hơn, khắc phục những hạn chế này, việc tìm kiếm các tác nhân chống ung thư mới hiện đang rất cấp bách.

Ung thư là một nhóm các bệnh liên quan đến việc phân chia tế bào một cách vô tổ chức và các tế bào này có khả năng xâm lấn các mô khác bằng cách phát triển trực tiếp vào mô lân cận hoặc di chuyển đến nơi xa, hay còn gọi là di căn. Hiện có khoảng 200 loại ung thư khác nhau và nếu không được chữa trị sớm, hầu hết các loại ung thư có thể gây tử vong, đây là một trong những nguyên nhân gây tử vong chính ở những nước phát triển. Hầu hết các bệnh ung thư có thể chữa trị và nhiều bệnh có thể chữa lành, nếu được phát hiện và điều trị sớm. Các loại bệnh ung thư thường gặp nhất ở Việt Nam bao gồm 15 loại phổ biến là ung thư phổi, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư tử cung hoặc cổ tử cung, ung thư thực quản, ung thư bàng quang, u lympho không Hodgkin, ung thư khoang miệng, bệnh bạch cầu, ung thư tụy, ung thư buồng trứng và ung thư thận, trong đó thường gặp nhất ở nam giới là ung thư phôi và ở nữ giới là ung thư vú, tiếp đó là ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư tiền liệt tuyến ở nam giới và ung thư tử cung hoặc cổ tử cung ở nữ giới.

Các hợp chất kháng ung thư đã được sử dụng nhiều năm trong việc chữa trị các bệnh gây ra bởi ung thư có thể kể đến, ví dụ, paclitaxel, 5-flouraxil (5-FU), xyclophosphamit, tamoxifen, v.v. Mỗi loại thuốc này đặc trị cho các loại ung thư riêng. Tuy nhiên, sự kháng lại các thuốc ung thư theo thời gian đã được ghi nhận. Vì vậy, việc tìm kiếm các hợp chất mới với cơ chế tác dụng mới luôn là vấn đề cấp thiết.

Phương pháp tiếp cận dựa trên đích phân tử để khám phá thuốc hiện đang thu hút rất nhiều sự quan tâm của các nhà hóa dược trong việc nghiên cứu và phát triển thuốc chống ung thư trên toàn thế giới. Trong số nhiều đích phân tử của thuốc chống ung thư đã được xác định, histon deacetylase (HDACs) hiện được coi là mục tiêu hấp dẫn cho thiết kế thuốc chống ung thư (Marks, et al.; histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat. Rev. Cancer 1 (2001) 194–202; Witt, O et al.; HDAC family: What are the cancer relevant targets?. Cancer Lett. 277 (2009) 8–21). Histon acetyl tranferase (HAT) là các enzym xúc tác để chuyển nhóm acetyl của coenzym A thành đuôi lysin của cơ chất protein, trong khi HDAC xúc tác loại bỏ các nhóm acetyl từ đuôi lysin ở đuôi histon. Cả hai nhóm enzym đều hỗ trợ mức độ axetyl hóa histon cần thiết, các yếu tố phiên mã và các protein hạt nhân và tế bào chất, và điều này dẫn đến ngưng tụ chromatin và ức chế sự phiên mã. Ngoài ra, sự tham gia của HDAC trong việc điều hòa biểu hiện gen và cấu trúc nhiễm sắc thể đã được công nhận và xác định vai trò quan trọng trong tiến trình chu kỳ tế bào và quá trình gây ung thư (Witt, O et al.; HDAC family: What are the cancer relevant targets?. Cancer Lett. 277 (2009) 8–21); West, A. C et al.; new and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. J. Clin. Invest.,124 (2014), 30–39; Choi, J.-H et al; expression profile of histone deacetylase 1 in gastric cancer tissues. Cancer Sci. 92 (2001) 1300–1304.; Halkidou, K et al.; upregulation and nuclear recruitment of HDAC1 in hormone refractory prostate cancer. Prostate 59 (2004) 59, 177–189.; Zhang, Z et al.; HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer. Clin. Cancer Res. 10 (2004)6962–6968.; Zhu, P et al.; induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis. Cancer Cell 5 (2004) 455–463.; Wilson, A. J et al.; histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. J. Biol. Chem 281 (2006) 13548–13558).

Cho đến nay, trong tổng số 18 enzym HDAC của động vật có vú được xác định và phân loại dựa trên các đặc điểm cấu trúc và chức năng của chúng, HDAC loại I (HDAC1, 2, 3 và 8), loại IIa (HDAC4, 5, 7 và 9), loại IIb (HDAC6, và 10) và lớp IV (HDAC11) chia sẻ một cation kẽm (II) ở trung tâm khoang xúc tác của chúng, là mục tiêu của một số chất ức chế HDAC đã được phê duyệt (Ververis, K et al.; histone deacetylase inhibitors

(HDACIs): multitargeted anticancer agents. Biol. Targets Ther. 2013 (2013) 47–60). Nghiên cứu cả hai mô hình tiền lâm sàng *in vitro* và *in vivo* đều nhận ra rằng sự ức chế HDACs dẫn đến sự biệt hóa tế bào, sự chết tế bào theo chương trình và bắt giữ chu kỳ tế bào ở một số dòng tế bào ung thư (Ropero, S et al.; the role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. Mol Oncol., 1(2007) 19–25.; Ververis, K et al.; histone deacetylase inhibitors (HDACIs): multitargeted anticancer agents. Biologics., 7(2013) 7, 47–60.; Qiu, T et al.; effects of treatment with histone deacetylase inhibitors in solid tumors: a review based on 30 clinical trials. Fut. Oncol., 9 (2013) 255–269.; West, A.C et al.; new and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. J. Clin. Invest., 124 (2014) 30–39.; Bolden, J.E et al.; anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov., 5 (2006) 769–784.; Dokmanovic, M et al.; histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. Expert Opin. Invest. Drugs., 2005, 14, 1497–1511.; Johnstone, R.W et al.; histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nat. Rev. Drug Discov., 1 (2002) 287–299.; Glaser, K.B et al.; HDAC inhibitors: clinical update and mechanism-based potential. Biochem. Pharmacol., 74 (2007) 659–671.; Dallavalle, S et al.; design, synthesis, and evaluation of biphenyl-4-yl-acrylohydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors. Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1900–1912). Do đó, các chất ức chế HDAC hứa hẹn sẽ trở thành một nhóm các tác nhân trị liệu bệnh gây ra bởi tế bào khối u, biệt hóa và chết tế bào theo chương trình trong các khối u ác tính và huyết học khác nhau (West, A.C et al.; new and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. J. Clin. Invest., 124 (2014) 30–39.; Bolden, J.E et al.; anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov., 5 (2006) 769–784.; Dokmanovic, M et al.; histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. Expert Opin. Invest. Drugs., 14 (2005)1497–1511.; Johnstone, R.W et al.; histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nat. Rev. Drug Discov., 1 (2002) 287–299.; Mercurio, C et al.; histone deacetylases and epigenetic therapies of hematological malignancies. Pharmacol. Res., 1 (2010) 18–34.; Stimson, L et al.; HDAC inhibitor-based therapies and haematological malignancy. Ann. Oncol., 8 (2009) 1293–1302).

Trong nghiên cứu và phát triển các chất ức chế HDAC, một số lượng lớn mô hình cho các thuốc ức chế HDAC phụ thuộc kẽm đã được thiết kế và tổng hợp điển hình bao gồm một nhóm liên kết với kẽm (ZBG), một cầu nối và một nhóm nhận diện bề mặt bằng cách bắt chước axetyl-lysin tự nhiên và những chất này phát huy tác dụng của chúng bằng cách phối hợp trung tâm kẽm (II) với các phối tử như benzamid, cacboxylat hoặc axit hyđroxamic (Khan, O et al.; HDAC inhibitors in cancer biology: emerging mechanisms

and clinical applications. Immunol. Cell Biol. 90 (2012) 85–94).

Gần đây, chúng tôi đã điều chế một loạt các axit hyđroxamic và sàng lọc hoạt tính ức chế ezym HDAC và hoạt tính gây độc tế bào. Một số hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc với một số dòng tế bào ung thư như: SW620, PC-3 và AsPC-1 với giá trị IC_{50} từ 0,05-0,07 µM, mạnh hơn 70 lần so với chất đối chứng suberoylanilid hydroxamic axit (SAHA) (Huong et al.; novel 2-oxoindoline-based hydroxamic acids: synthesis, cytotoxicity, and inhibition of histone deacetylation. Tetrahedron Lett. 56 (2015) 6425–6429). Ngoài ra, một số axit hyđroxamic chứa khung artemisinin được tổng hợp gần đây thể hiện hoạt tính gây độc với các dòng tế bào: HepG-2, MCF-7 và HL-60 với giá trị IC_{50} tương ứng là 2,50; 2,62 và 1,28 µg/mL (Ha, et al.; design, synthesis and biological evaluation of novel hydroxamic acids bearing artemisinin skeleton. Bioorg. Chem. 66 (2016) 63-71). Năm 2010, Xiong cai và cộng sự đã tổng hợp các axit hyđroxamic chứa nhân quinazolin, một số chất thể hiện hoạt tính ức chế thụ thể EGFR, HER2 và thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh hơn SAHA từ 1,5-2 lần (Xiong cai., et al.; Discovery of 7-(4-(3-Ethynylphenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)-*N*-hydroxyheptanamite (CUDC-101) as a Potent Multi-Acting HDAC, EGFR, and HER2 Inhibitor for the Treatment of Cancer. J. Med. Chem. 53 (2010) 2000-2009.

Gần đây một số axit hyđroxamic chứa khung quinazolin cũng được báo cáo có hoạt tính gây độc tế bào mạnh so với chất đối chứng SAHA (Doan Thanh Hieu et al., Quinazoline-Based Hydroxamic Acids: Design, Synthesis, and Evaluation of Histone Deacetylase Inhibitory Effects and Cytotoxicity. Chem. Biodiversity 2018, 15, e1800027).

Gần đây nhất, chúng tôi đã công bố công trình khoa học trong đó có axit hyđroxamic chứa khung quinazolinon (Nguyen V Minh, et al.; Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-hydroxyheptanamites Incorporating 6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-ones as Histone Deaxetylase Inhibitors and Cytotoxic Agents. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.19 (2019) 1543-1557) có hoạt tính kháng một số dòng tế bào ung thư mạnh hơn nhiều lần chất đối chứng SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid, vorinostat).

Các axit hyđroxamic mang khung coumarin gần đây cũng được quan tâm nghiên cứu trong việc phát triển thuốc kháng ung thư. Jiaoli Ding và cộng sự đã báo cáo một số hợp chất axit hyđroxamic mang khung coumarin thể hiện hoạt tính gây độc với một số dòng tế bào ung thư như: MCF-7, HCT-116, HepG2, HeLa với giá trị IC_{50} từ 1,26-4,87µM (Jiaoli Ding, et al; Design, synthesis and biological evaluation of coumarin-based N-

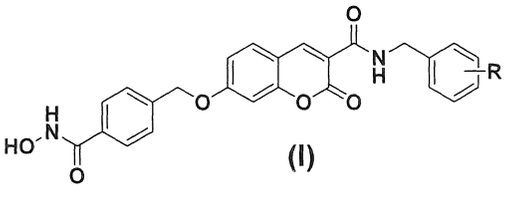
hydroxycinnamamide derivatives as novel histone deacetylase inhibitors with anticancer activities. Bioorganic Chemistry 101 (2020) 10402). Feifei yang và cộng sự đã báo việc tổng hợp một số axit hyđroxamic chứa cầu nối 7 cacbon ở vị trí thế 4 của khung coumarin và kết quả cho thấy một số hợp chất thể hiện hoạt hoạt tính ức chế 3 dòng tế bào ung thư cho A549, Hela và HepG2 với giá trị IC_{50} từ 0,56-1,31 μM (Feifei yang; et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Coumarin-Based Hydroxamate Derivatives as Histone Deacetylase (Hdac) Inhibitors with Antitumor Activities, *Molecules* 2019, *24*(14), 256).

Như vậy nhóm chức hyđroxamic là nhóm chức quan trọng trong các chất chống ung thư hướng đích. Việc nghiên cứu khám phá ra các hợp chất axit hyđroxamic mới hướng đích enzym có tác dụng ức chế tế bào ung thư dựa trên việc thay đổi các cầu nối và nhóm nhận diện bề mặt. Trong sáng chế này, nhóm nhận diện bề mặt là khung coumarin có các nhóm thế khác nhau, và cầu nối là các benzamit hay xinamit.

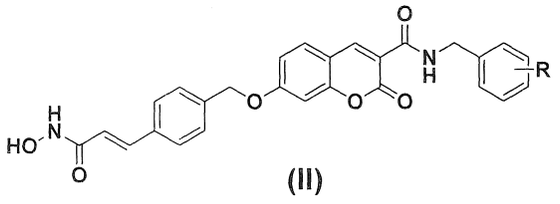
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất axit hyđroxamic chứa các khung coumarin được thế khác nhau và chứa các cầu nối khác nhau có hoạt tính ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư.

Cụ thể hơn, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất các hợp chất là các axit hyđroxamic chứa coumarin được thế khác nhau và chứa cầu nối benzoat (hợp chất I) và xinamat (hợp chất II) có hoạt tính ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư, có công thức chung (I) và (II) sau đây:



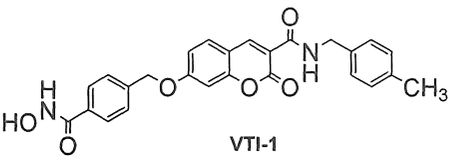
(I)

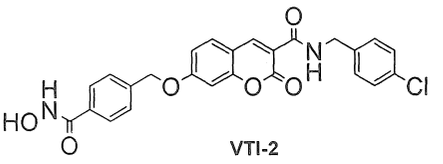


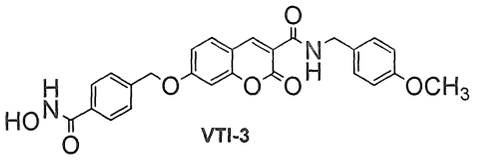
(II)

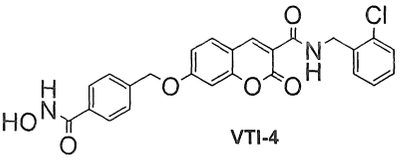
trong đó, R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: 2-OCH_3; 3-OCH_3; 4-OCH_3; 2-F; 3-F; 4-F; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3.

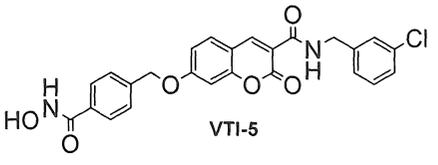
Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế là các hợp chất: **VTI-1**, **VTI-2**, **VTI-3, VTI-4, VTI-5, VTI-6, VTI-7, VTI-8, VTI-9, VTI-10, VTI-11, VTI-12** và các hợp chất: **VTC-1**, **VTC-2, VTC-3, VTC-4, VTC-5, VTC-6, VTC-7, VTC-8, VTC-9, VTC-10, VTC-11, VTC-12** tương ứng với R lần lượt là các nhóm thế: 2-OCH_3; 3-OCH_3; 4-OCH_3; 2-F; 3-F; 4-F; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3. Theo đó, các hợp chất này có công thức cấu tạo cụ thể dưới đây:

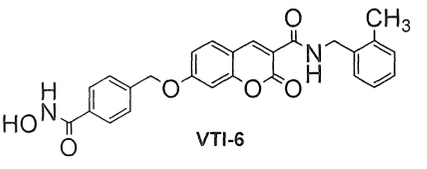

VTI-1

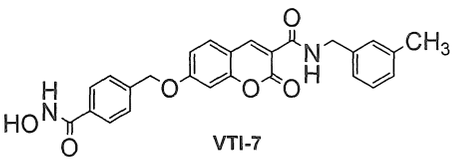

VTI-2

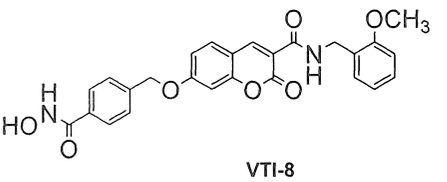

VTI-3

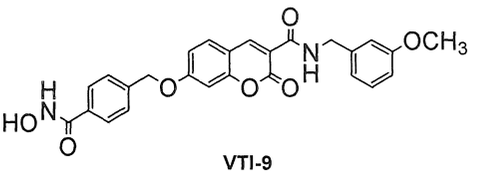

VTI-4

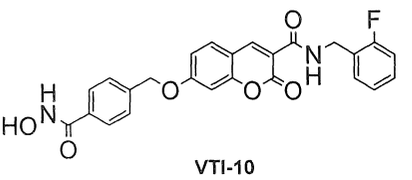

VTI-5

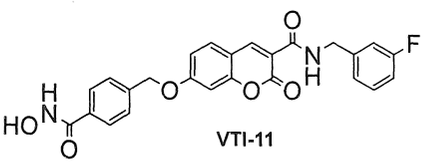

VTI-6

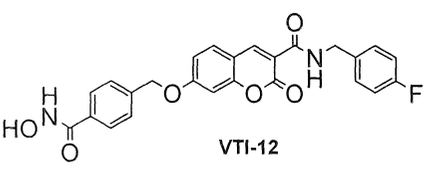

VTI-7

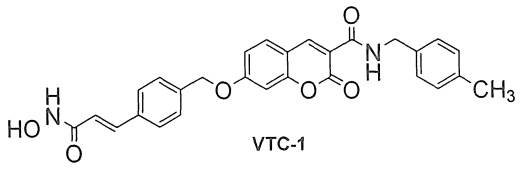

VTI-8

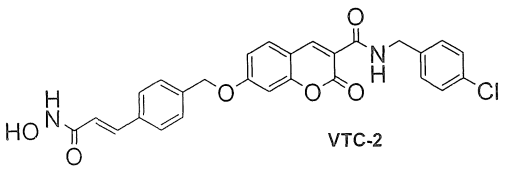

VTI-9

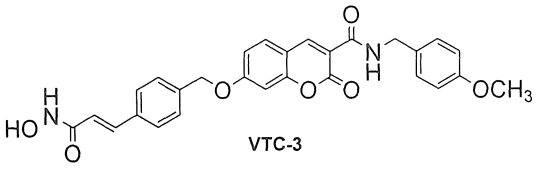

VTI-10

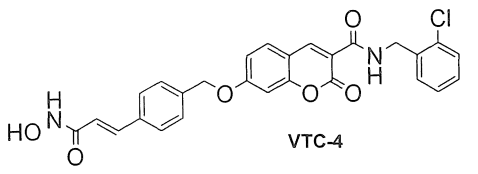

VTI-11

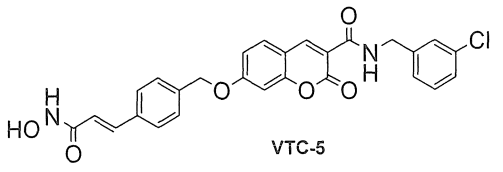

VTI-12

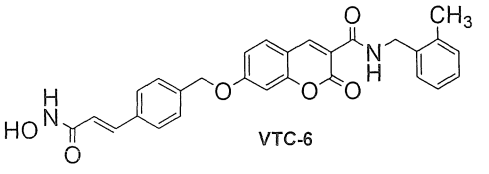

VTC-1

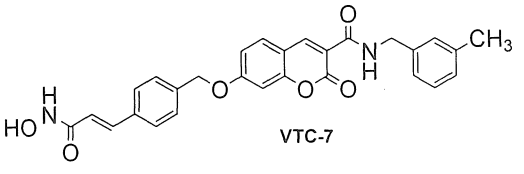

VTC-2

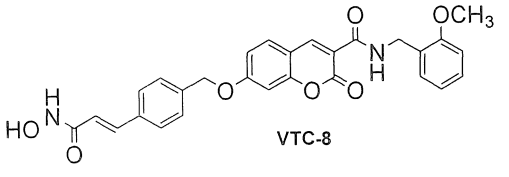

VTC-3

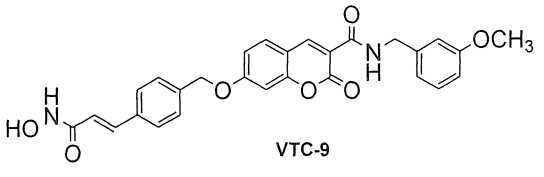

VTC-4

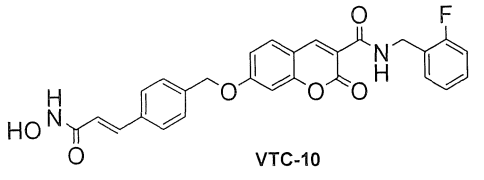

VTC-5

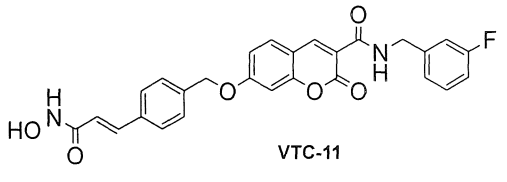

VTC-6

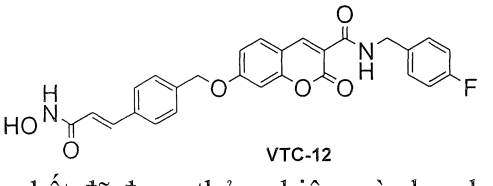

VTC-7


VTC-8


VTC-9


VTC-10


VTC-11


VTC-12

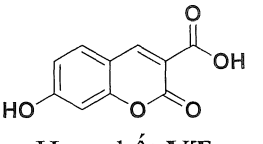
Các hợp chất được ưu tiên trên đây là các chất đã được thử nghiệm và chọn lọc, có hoạt tính kháng ung thư mạnh với dòng tế bào được thử nghiệm. Các hợp chất là các axit hyđroxamic chứa nhân coumarin đã được thử tác dụng kháng với dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT). Cụ thể hơn, hợp chất 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(4-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-1**) thể hiện hoạt tính kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 3,20 µM; hợp chất N-(2-flobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-10**) thể hiện hoạt tính mạnh kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 3,02 µM; hợp

chất N-(4-flobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-12**) thể hiện hoạt tính rất mạnh kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 1,96 µM; hợp chất N-(3-flobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTC-11**) thể hiện hoạt tính kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 4,50 µM. Đặc biệt hợp chất 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(3-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-7**) thể hiện hoạt tính rất mạnh hơn chuẩn SAHA kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người ở IC_{50} là 1,45 µM.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế còn đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất axit hyđroxamic nêu trên. Cụ thể:

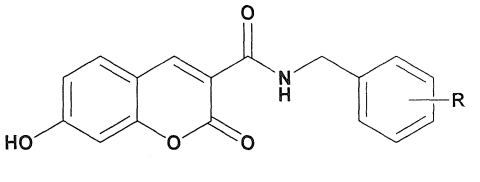
Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm các bước:

i) Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt và axit Meldrum trong H_2O ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được chất rắn **VT** dạng bột màu nâu nhạt;



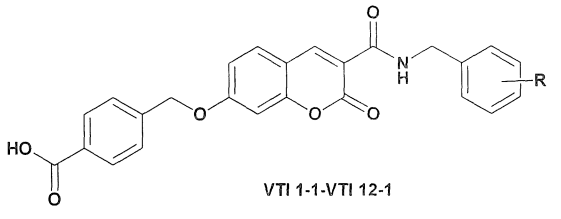
Hợp chất **VT**

ii) Hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**); 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong DMF được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó bổ sung các amin tương ứng được chọn từ một trong các amin sau: 4-metoxybenzylamin, 3-metoxybenzylamin, 2-metoxybenzylamin, 4-metylbenzylamin, 3-metylabenzylamin, 2-metylbenzylamin, 4-clobenzylamin, 3-clobenzylamin, 2-clobenzylamin, 4-flobenzylamin, 3-flobenzylamin, 2-flobenzylamin; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT1-VT12**,



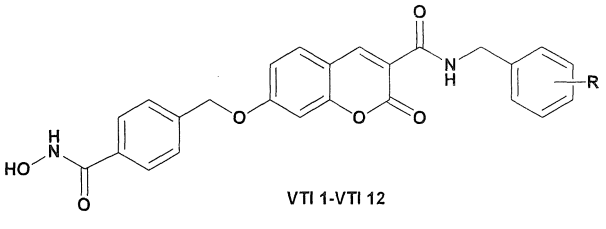
VT 1-VT 12

iii) Cho từ metyl 4-(brommetyl)benzoat vào hỗn hợp gồm các chất **VT1-VT12** tương ứng thu được ở trên, K_2CO_3 và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF; hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm vào bình phản ứng H_2O lạnh, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1; LiOH được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 lần) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được **VTI 1-1-VTI 12-1**.



VTI 1-1-VTI 12-1

iv) Hỗn hợp tương ứng của **VTI-1-1 -VTI 12-1**, 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) và *O*-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)hyđroxylamin (NH_2OTHP) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng; chiết với CH_2Cl_2 (3 lần); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn; hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol; làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được hợp chất **VTI 1-VTI 12**,

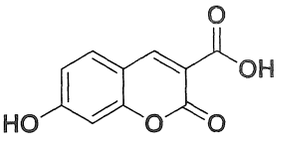


VTI 1-VTI 12

Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (II), quy trình này bao gồm các bước:

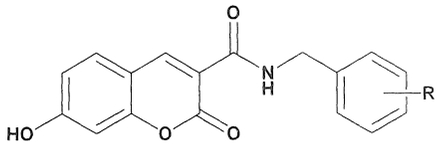
i) Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt và axit Meldrum trong H_2O ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được chất rắn **VT**

dạng bột màu nâu nhạt;



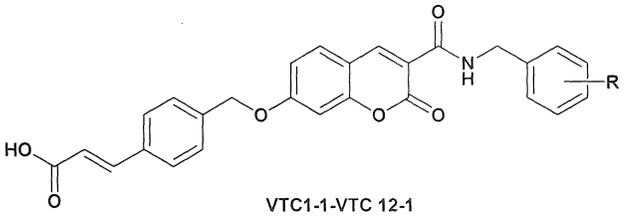
Hợp chất **VT**

ii) Hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**); 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong DMF được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó thêm vào đó một trong số các amin tướng ứng được chọn từ: 4-metoxybenzylamin, 3-metoxybenzylamin, 2-metoxybenzylamin, 4-metylbenzylamin, 3-metylabenzylamin, 2-metylbenzylamin, 4-clobenzylamin, 3-clobenzylamin, 2-clobenzylamin, 4-flobenzylamin, 3-flobenzylamin, 2-flobenzylamin; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT1-VT12**,



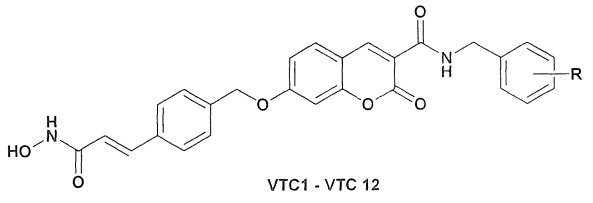
VT 1-VT 12

iii) Cho từ metyl (E)-3-(4-(brommetyl)phenyl)acrylat vào hỗn hợp gồm các hợp chất VT1-VT12 tương ứng thu được ở trên, K_2CO_3 và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF; hỗn hợp phản ứng được khuấy trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm H_2O lạnh vào bình phản ứng, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1; LiOH được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 lần) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được hợp chất **VTC 1-1-VTC 12-1**,



VTC1-1-VTC 12-1

iv) Hỗn hợp bao gồm **VTC-1-1 -VTC 12-1**, 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) và *O*-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)hyđroxylamin (NH_2OTHP) trong CH_2Cl_2 được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng; chiết với CH_2Cl_2 (3 lần); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn; hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol; làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được hợp chất **VTC 1-VTC 12** có công thức:



VTC1 - VTC 12

Mô tả vắn tắt hình vẽ

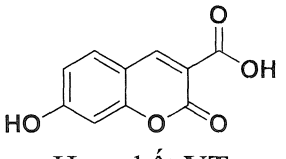
Hình 1 là hình vẽ thể hiện sơ đồ quy trình tổng hợp các hợp chất axit hyđroxamic có công thức (I) và (II) theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các phương án cụ thể được ưu tiên về quy trình tổng hợp các các hợp chất có công thức (I) và (II) bao gồm các bước thực hiện và điều kiện kỹ thuật của từng bước thực hiện của quy trình này.

Các hợp chất có công thức (I) được tổng hợp theo quy trình bao gồm các bước:

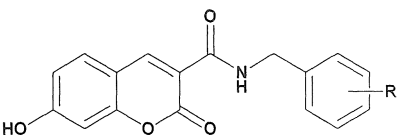
i) Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt và axit Meldrum trong H_2O ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được chất rắn **VT** dạng bột màu nâu nhạt;



Hợp chất **VT**

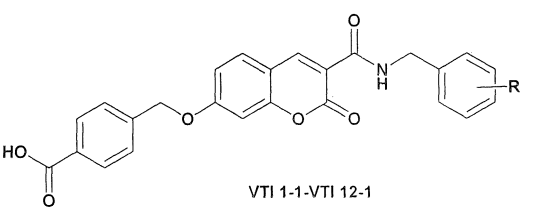
ii) Hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**); 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong DMF được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó bổ sung các amin tương ứng được chọn từ một trong các amin sau: 4-metoxybenzylamin, 3-metoxybenzylamin, 2-metoxybenzylamin, 4-metylbenzylamin, 3-metylabenzylamin, 2-metylbenzylamin, 4-clobenzylamin, 3-

clobenzylamin, 2-clobenzylamin, 4-flobenzylamin, 3-flobenzylamin, 2-flobenzylamin; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT1-VT12**,



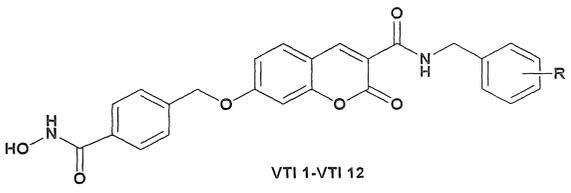
VT 1-VT 12

iii) Cho từ metyl 4-(brommetyl)benzoat vào hỗn hợp gồm các chất **VT1-VT12** tương ứng thu được ở trên, K_2CO_3 và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF; hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm vào bình phản ứng H_2O lạnh, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1; LiOH được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 lần) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được **VTI 1-1-VTI 12-1**,



VTI 1-1-VTI 12-1

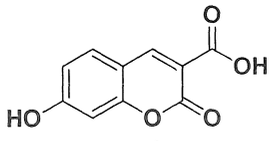
iv) Hỗn hợp tương ứng của **VTI-1-1 -VTI 12-1**, 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) và *O*-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)hyđroxylamin (NH_2OTHP) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng; chiết với CH_2Cl_2 (3 lần); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn; hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol; làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được hợp chất **VTI 1-VTI 12**,



VTI 1-VTI 12

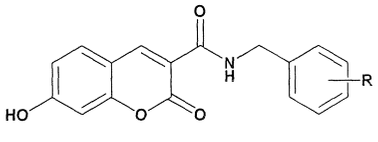
Các hợp chất có công thức (II) được tổng hợp theo quy trình bao gồm các bước:

i) Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt và axit Meldrum trong H_2O ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được chất rắn **VT** dạng bột màu nâu nhạt;



Hợp chất **VT**

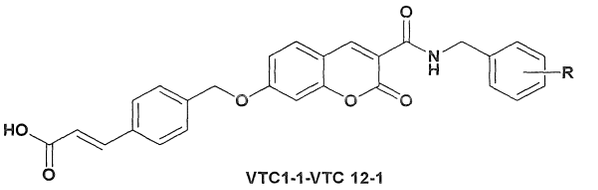
ii) Hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**); 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong DMF được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó thêm vào đó một trong số các amin tướng ứng được chọn từ: 4-metoxybenzylamin, 3-metoxybenzylamin, 2-metoxybenzylamin, 4-metylbenzylamin, 3-metylabenzylamin, 2-metylbenzylamin, 4-clobenzylamin, 3-clobenzylamin, 2-clobenzylamin, 4-flobenzylamin, 3-flobenzylamin, 2-flobenzylamin; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT1-VT12**,



VT 1-VT 12

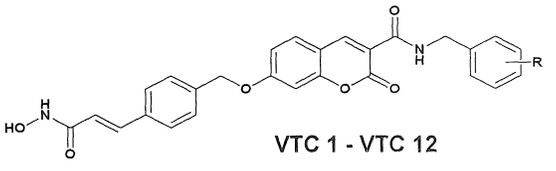
iii) Cho từ metyl (E)-3-(4-(brommetyl)phenyl)acrylat vào hỗn hợp gồm các hợp chất VT1-VT12 tương ứng thu được ở trên, K_2CO_3 và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF; hỗn hợp phản ứng được khuấy trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm H_2O lạnh vào bình phản ứng, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1; LiOH được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng

sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 lần) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được hợp chất **VTC 1-1-VTC 12-1**,



VTC1-1-VTC 12-1

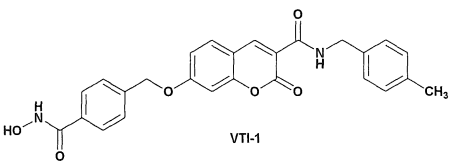
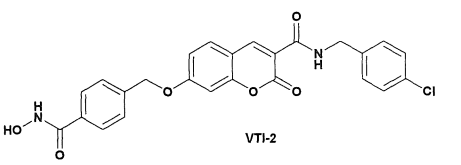
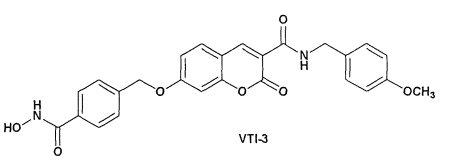
iv) Hỗn hợp bao gồm **VTC-1-1 -VTC 12-1**, 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) và *O*-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)hyđroxylamin (NH_2OTHP) trong CH_2Cl_2 được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng; chiết với CH_2Cl_2 (3 lần); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn; hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol; làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được hợp chất **VTC 1-VTC 12** có công thức:



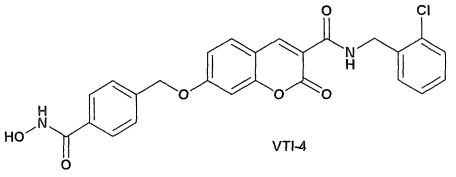
VTC 1 - VTC 12

Dưới đây mô tả các công thức cấu tạo của các hợp chất theo sáng chế và các đặc tính vật lý của chúng.

Bảng 1: Công thức cấu tạo và tính chất của hợp chất là các axit hyđroxamic (I) và (II) theo sáng chế và các hợp chất trung gian của quy trình tổng hợp

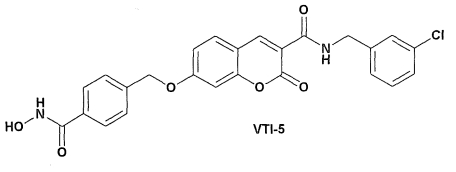
Hợp chất	Phổ NMR	MS
 VTI-1	^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,03 (br, 1H, CONHOH); 8,98 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,93 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,78 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,55 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,23 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,20 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,14 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,12 (m, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,48 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,28 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,14; 162,24 (CONHOH); 161,35 (CONH); 160,74; 155,97; 147,75; 136,01, 135,85; 131,58; 128,89; 127,62; 127,36; 127,08; 115,12; 114,08; 112,37; 101,20; 69,53 (CH_2O); 42,41 ($NHCH_2$); 20,61 (CH_3)	ESI-HRMS tìm thấy:459,15581; lý thuyết: $C_{26}H_{23}N_2O_6[M+H]^+$: 459,15561
 VTI-2	^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,09 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 9,09 (br, 1H, CONHOH); 8,83 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,79 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,39-7,35 (m, 4H); 7,20 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,13 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,52 (d, J=6,6Hz, 2H, $NHCH_2$). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,18, 161,60 (CONH); 160,64; 156,01; 147,83; 139,03; 138,17; 131,61; 131,41; 129,23; 128,23; 127,63; 127,08; 115,09; 114,08; 112,36; 101,22; 69,55 (CH_2O); 42,00 (CH_2NH).	ESI-HRMS tìm thấy:479,10051; lý thuyết: $C_{25}H_{20}ClN_2O_6[M+H]^+$: 479,10099
 VTI-3	^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,22 (br, 1H, CONHOH); 9,03 (s, 1H, CONHOH); 8,96 (t, J = 6,0Hz, 1H, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,4Hz, 1H); 7,78 (d, J =7,8 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,4 Hz); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H); 7,19 (d, J = 2,4Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,4Hz, 2H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,73 (s, OCH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,16; 161,31 (CONH); 160,77; 158,35; 155,99; 147,76; 131,60; 130,85; 128,83; 127,65;	ESI-HRMS tìm thấy:475,15053; lý thuyết: $C_{26}H_{23}N_2O_7[M+H]^+$: 475,15055

127,12; 115,16; 114,11; 113,81; 112,39; 101,23; 69,56 (CH_2O); 55,05 (OCH_3); 42,16 (CH_2NH).



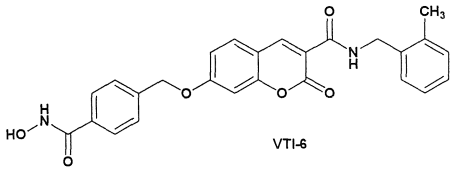
VTI-4

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,23 (br, 1H, CONHOH); 9,12 (t, J=6,0Hz, CONH); 9,04 (s, 1H, CONHOH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,80 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,47 (dd, J=7,2Hz, 1,8Hz, 1H); 7,41 (dd, J=7,8Hz, 1,8Hz, 1H); 7,34-7,31 (m, 2H); 7,20 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,61 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,87 (CONHOH); 163,23; 161,64 (CONH); 160,77; 156,04; 147,92; 139,05; 135,89; 132,55; 132,10; 131,64; 129,15; 128,95; 128,76; 127,63; 127,21; 127,11; 114,91; 114,12; 112,35; 101,21; 69,56 (CH_2O); 40,74 (CH_2NH_2).



VTI-5

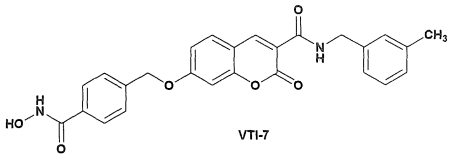
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,25 (s, 1H, CONHOH); 9,13 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 9,06 (s, 1H, CONHOH); 8,83 (s, 1H); 7,91 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,80 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,57 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,36 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,32-7,31 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,19 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,55 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,92 (CONHOH); 163,19 (C-7); 161,71 (CONH); 160,66 (C-2); 156,03; 147,85; 141,77; 139,09; 132,99; 132,56; 131,61; 130,18; 127,65; 127,19; 127,14; 126,81; 126,04; 115,09; 114,08; 112,37; 101,22; 69,57 (CH_2O); 42,17 (CH_2NH_2).



VTI-6

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,22 (s, 1H, CONHOH); 9,03 (br, 1H, CONHOH); 8,91 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,85 (s, 1H); 7,91 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,79 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,56 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,28-7,27 (m, 1H); 7,20-7,16 (m, 4H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,52 (d, J=5,4Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,32 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,16; 161,33 (CONH), 160,86; 155,97; 147,73; 136,46; 135,58; 131,58; 130,01; 127,62; 127,51; 127,10; 127,04; 125,84; 115,12; 114,11; 112,38; 101,20; 69,54 (CH_2O); 40,80

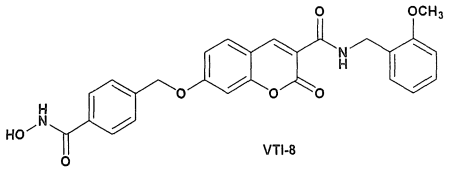
(NHC$\underline{H}_2$), 18,57 (C$\underline{H}_3$).



VTI-7

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,22 (s, 1H, CONHOH); 9,01 (br, 2H, CONH, CONHOH), 8,85 (s, 1H); 7,92 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,79 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,55 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,23 – 7,06 (m, 6H, H-aryl); 5,33 (s, 2H, OC$\underline{H}_2$); 4,50 (d, J=5,4Hz, 2H, NHC$\underline{H}_2$); 2,29 (s, 3H, C$\underline{H}_3$).

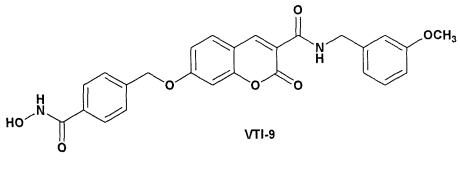
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,14; 161,39 (CONH); 160,75; 155,97; 147,78; 139,05; 138,82; 137,43; 132,54; 131,58; 128,25; 127,97; 127,61; 127,54; 127,09; 124,43; 115,10; 114,07; 112,37; 101,20; 69,53 (C$\underline{H}_2$O); 42,62 (NHC$\underline{H}_2$); 20,95 (C$\underline{H}_3$)



VTI-8

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,23 (s, 1H, CONHOH); 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CONH, CONHOH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,78 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,28 (td, J=7,8Hz, 1,8Hz, 1H); 7,24 (dd, J=7,2Hz, 1,2Hz, 1H); 7,18 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,13 (dd, J=9,0Hz, 1.8Hz, 1H, H-6); 7,03 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,91 (td, J=7,2Hz, 0,6Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, C$\underline{H}_2$O); 4,50 (d, J=5,4Hz, 2H, NHC$\underline{H}_2$); 3,85 (s, 3H, OC$\underline{H}_3$).

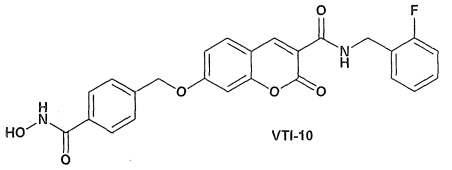
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,90 (CONHOH); 163,17 (C-7); 161,22 (CONH); 160,89; 156,97; 155,99; 147,78; 139,08; 132,55; 131,60; 128,49; 128,24; 127,65; 127,11; 126,08; 120,24; 115,03; 114,10; 112,39; 110,72; 101,21; 69,56 (C$\underline{H}_2$O); 55,38 (OC$\underline{H}_3$); 38,48 (C$\underline{H}_2$NH).



VTI-9

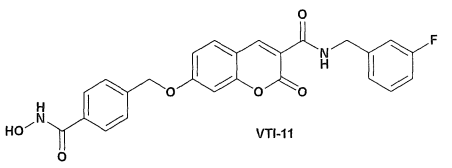
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,24 (s, 1H, CONHOH); 9,05 (s, 1H, CONHOH); 9,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J = 9,0Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH$_2$O); 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H, NHC$\underline{H}_2$); 3,74 (s, OCH$_3$).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,89 (CONHOH); 163,17; 161,51 (CONH); 160,75, 159,34; 156,00; 147,77; 140,55; 139,09; 132,56; 131,60; 129,45; 129,65; 127,14; 119,48; 115,17; 114,10; 113,11; 112,39; 112,27; 101,22; 69,56 (C$\underline{H}_2$O); 54,96 (OC$\underline{H}_3$), 42,63 (C$\underline{H}_2$NH).

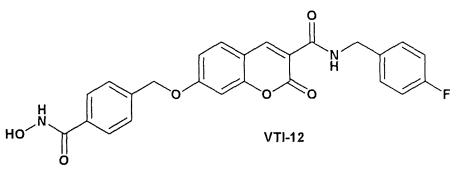


^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,22 (s, 1H, CONHOH); 9,05 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 9,03 (br, 1H, CONHOH); 8,84 (s, 1H); 7,93 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,79 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,56 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,39 (td, J=7,2Hz, 1,2Hz, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,21-7,14 (m, 3H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,59 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 163,85 (CONHOH); 163,20; 161,56 (CONH); 160,75; 159,13; 161,07 (J_{F-F}=242,5Hz); 156,02; 147,88; 139,05; 132,55; 131,62; 129,51; 129,48 (J_{F-F}=3,75Hz); 129,06; 128,99 (J_{F-F}=8,75Hz); 127,64; 127,11; 125,63; 125,52 (J_{F-F}=13,75Hz); 124,37; 124,34 (J_{F-F}=3,75Hz); 115,19; 115,02 (J_{F-F}=21,25Hz); 114,95; 114,11; 112,35; 101,21; 69,55 (CH_2O); 36,73 (CH_2NH).

ESI-HRMS tìm thấy:463,13045; lý thuyết: $C_{25}H_{20}FN_2O_6$ $[M + H]^+$: 463,13054

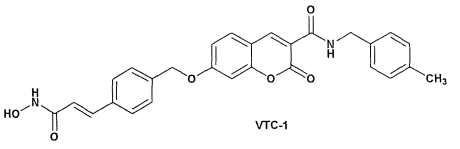


^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,22 (s, 1H, CONHOH); 9,10 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,80 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,38 (q, J=7,8Hz, 6,6Hz, 1H); 7,20-7,17 (m, 2H); 7,15 (br, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 7,07 (td, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,56 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 162,99; 161,41 (CONH); 161,02; 162.96 (J_{F-F}=240.0Hz); 160,29; 155,76; 147,33; 141,79; 142,73 (J_{F-F}=6,0Hz); 138,76; 132.40; 131,24; 129,91; 129,85 (J_{F-F}=9,0Hz); 127,16; 126,83; 122,99; 122,97 (J_{F-F}=3,0Hz); 115,12; 113,79; 113,62 (J_{F-F}=25,5Hz); 113,75; 113,34; 113,17 (J_{F-F}=25,5Hz); 112,15; 101,15; 69,46 (CH_2O); 42,00 (CH_2NH_2).



^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,22 (s, 1H, CONHOH); 9,06 (t, J=6,0Hz, 2H, CONH, CONHOH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,79 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,39 (dd, J=6,0Hz, 3,0Hz, 2H); 7,20 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,17-7,11 (m, 3H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,52 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,85 (CONHOH); 163,15; 161,50 (CONH); 160,66; 160,38 161,99 (J_{F-F}=241,5Hz); 155,99; 147,78; 139,05; 135,26; 132,54; 131,59; 129,41; 129,36 (J_{F-F}=7,5Hz); 127,62; 127,10; 115,12; 115,08; 114,94 (J_{F-F}=21,0Hz); 114,07; 112,35; 101,21; 69,54

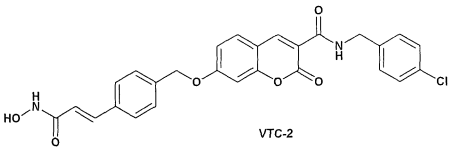
(CH_2O); 41,94 (CH_2NH).



VTC-1

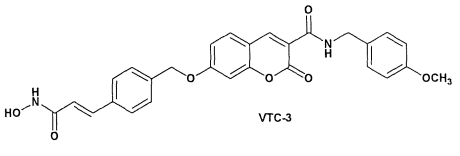
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,78 (br, 1H, CONHOH); 8,99 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,49 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,23 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,18 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,14 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,50 (d, 15,6Hz, 1H); 5,28 (s, 2H, CH_2O); 4,49 (d, J=5,4Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,27 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,23; 161,37 (CONH); 160,78; 155,99; 147,78; 137,21; 136,04; 135,86; 134,71; 131,57; 128,91; 128,36; 127,63; 127,36; 119,42; 115,04; 114,10; 112,33; 101,18; 69,74 (CH_2O); 42,45 ($NHCH_2$); 20,63 (CH_3).

ESI-HRMS tìm thấy:485,17122; lý thuyết: $C_{28}H_{25}N_2O_6$ $[M + H]^+$: 485,17126



VTC-2

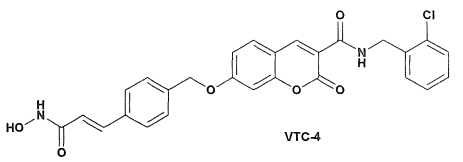
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,78 (s, 1H, CONHOH); 9,09 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 9,09 (br, 1H, CONHOH); 8,825 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,49 (d, J=15,6Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,37 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,19 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,50 (d, J=16,2Hz, 1H); 4,52 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,32; 162,70 (CONHOH); 161,68 (CONH); 160,71; 156,07; 147,89; 138,20; 137,90; 137,28; 134,73; 131,66; 131,48; 129,29; 128,42; 128,29; 127,70; 119,43; 115,08; 114,17; 112,35; 101,25; 69,79 (CH_2O); 42,06 (CH_2NH).



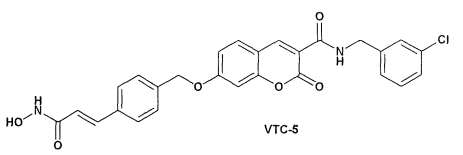
VTC-3

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,77 (s, 1H, CONHOH); 9,04 (br, 1H, CONHOH); 8,96 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,48 (d, J= 15,6Hz, 1H); 7,28 (dt, J=10,2Hz, 2,4Hz, 2H); 7,19 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,90 (dt, J=9,6Hz, 2,4Hz, 2H); 6,49 (d, J=15,6Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,46 (d, J=5,4Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,74 (s, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,23; 162,63 (CONHOH); 161,31 (CONH); 160,77; 158,34; 155,99; 147,77; 137,82; 137,23; 134,69; 131,58; 130,85; 128,82; 128,38; 127,64; 119,41; 115,09; 114,12; 113,80; 112,34; 101,20; 69,73 (CH_2O); 55,04 (OCH_3); 42,15 (CH_2NH).

ESI-HRMS tìm thấy:501,16601; lý thuyết: $C_{28}H_{25}N_2O_7$ $[M + H]^+$: 501,16618

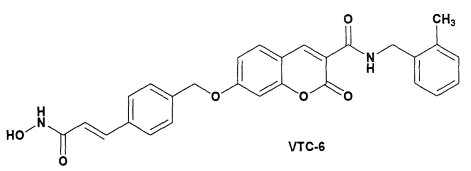

VTC-4

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,78 (br, 1H, CONHOH); 9,12 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,93 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=8,0Hz, 2H); 7,56 (d, J=7,5Hz, 2H); 7,48-7,45 (m, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,34-7,29 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,13 (d, J=9,0Hz, 1H); 6,50 (d, J=15,5Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,61 (d, J=5,5Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,30; 161,64 (CONH); 160,78; 156,05; 147,94; 137,79; 137,19; 135,89; 134,69; 132,09; 131,62; 129,15; 128,93; 128,75; 128,37; 127,62; 127,21; 119,41; 114,86; 114,13; 112,31; 101,19; 69,74 (CH_2O); 40,74 (CH_2NH_2).

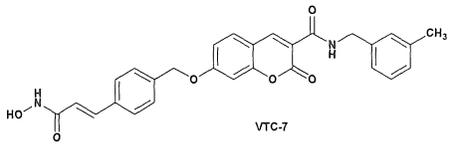

VTC-5

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,77 (brs); 9,13 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,91 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,5Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,5Hz, 2H); 7,49 (d, J=16,0Hz, 1H); 7,40-7,30 (m, 4H); 7,19 (s, 1H); 7,13 (d, J=8,5Hz, 1H); 6,51 (d, J=16,0Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,55 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,25; 161,69 (CONH); 160,65; 156,03; 147,85; 141,77; 137,76; 137,20; 134,70; 132,95; 131,58; 130,15; 128,36; 127,62; 127,17; 126,78; 126,02; 119,42; 115,04; 114,07; 112,32; 101,18; 69,73 (CH_2O); 42,14 (CH_2NH_2).

ESI-HRMS tìm thấy:505,11661; lý thuyết: $C_{27}H_{22}ClN_2O_6$ $[M + H]^+$: 505,11664

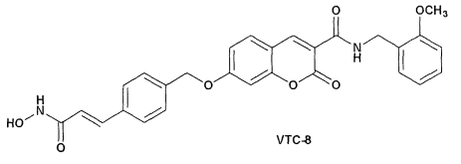

VTC-6

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,76 (s, 1H, NHOH); 9,03 (s, 1H, NHOH); 8,91 (t, 1H, $CONHCH_2$); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,60 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,48 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,28 (d, J=6,0Hz, 1H, H-Aryl); 7,20-7,15 (m, 4H); 7,12 (dd, J=8,4 Hz, 1,8Hz, 1H); 6,49 (d, J=15,6Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,52 (d, J=5,4Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,31 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,22; 162,59 (CONHOH); 161,33 (CONH); 160,86; 155,98; 147,73; 137,77; 137,20; 136,45; 135,56; 134,68; 131,56; 130,00; 128,35; 127,61; 127,49; 127,03; 125,83; 119,41; 115,05; 114,11; 112,33; 101,18; 69,72 (CH_2O); 40,81 ($NHCH_2$); 18,57 (CH_3).



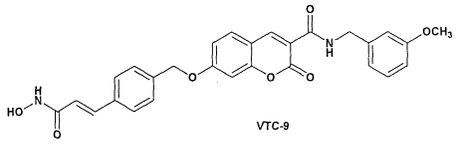
VTC-7

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,02 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,49 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,22 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,18 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,15-7,06 (m, 4H); 6,51 (d, J=15,6Hz, 1H); 5,28 (s, 2H, OCH_2); 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,28 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,23; 161,41 (CONH); 160,78; 155,99; 147,80; 138,83; 137,75; 137,45; 137,20; 134,70; 131,45; 128,35; 128,26; 127,98; 127,62; 127,55; 124,44; 119,42; 115,01; 114,09; 112,33; 101,17; 69,73 (CH_2O); 42,65 ($NHCH_2$); 20,96 (CH_3)



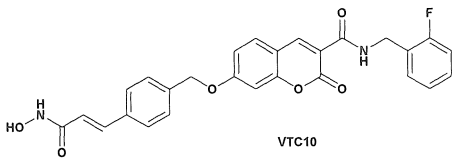
VTC-8

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,76 (br, 1H, CONHOH); 9,05 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,47 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,28 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,24 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 7,03 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,92 (t, J=7,8Hz, 1H); 6,49 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,85 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,22; 162,56 (CONHOH); 161,25; 160,95; 156,96; 156,03; 147,84; 137,79; 137,24; 134,71; 131,62; 128,51; 128,40; 128,23; 127,66; 126,09; 120,25; 119,42; 114,97; 114,15; 112,37; 110,70; 101,19; 69,75 (CH_2O); 55,39 (OCH_3); 38,50 (CH_2NH).

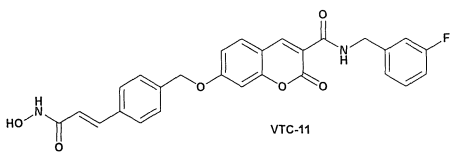


VTC-9

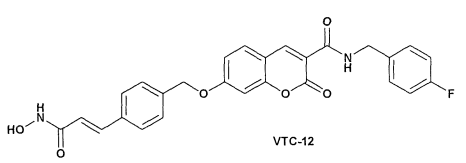
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,77 (br, 1H, CONHOH); 9,03 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,92 (d, J=9.0Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,48 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,26 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,20 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,91 (d, J=7,2Hz, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,50 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,74 (s, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,24; 161,51 (CONH); 160,76; 159,34; 156,01; 147,77; 140,54; 137,23; 134,71; 131,58; 129,44; 128,38; 127,64; 119,48; 119,42; 115,13; 114,11; 113,10; 112,34; 112,26; 101,21; 69,74 (CH_2O); 54,96 (OCH_3); 42,62 (CH_2NH).


VTC10

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,07 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,61 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,40 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,33-7,31 (m, 1H); 7,21-7,16 (m, 3H); 7,12 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 6,50 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,59 (d, J=5,4Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,27; 161,57 (CONH); 160,76; 159,28; 160,90 (J_{F-F}=243,0Hz); 156,03; 147,90; 137,73; 137,19; 134,68; 131,61; 129,47; 129,44 (J_{F-F}=4,5Hz); 129,04; 128,99 (J_{F-F}=7,5Hz); 128,37; 127,62; 125,63; 125,53; J_{F-F}=15,0Hz); 124,36; 124,34 (J_{F-F}=3,0Hz); 119,39; 115,17; 115,03 (J_{F-F}=21,0Hz); 114,88; 114,12; 112,30; 101,18; 69,72 (CH_2O); 36,72 (CH_2NH).


VTC-11

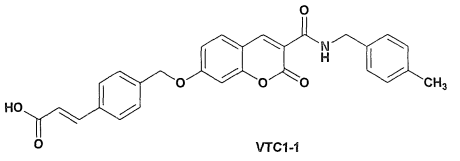
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,77 (br, 1H, CONHOH); 9,11 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,49 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,19-7,15 (m, 3H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 7,09(td, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,50 (d, J=15,6Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,57 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,24; 161,68 (CONH); 161,39; 163,00 (J_{F-F}=241,5Hz); 160,66; 156,02; 147,80; 142,15; 142,10 (J_{F-F}=7,5Hz); 137,78; 137,20; 134,70; 131,57; 130,25; 130,19 (J_{F-F}=9,0Hz); 128,36; 127,62; 123,28; 123,27 (J_{F-F}=1,5Hz); 119,42; 115,08; 114,08; 114,05; 113,91 (J_{F-F}=22,5Hz); 113,64; 113,50 (J_{F-F}=21,0Hz); 112,32; 101,19; 69,73 (CH_2O); 42,18 (CH_2NH_2)


VTC-12

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,79 (s, 1H, CONHOH); 9,07 (2H, CONH, CONHOH); 8,82 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,61 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,50 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,40 (dd, J=8,4Hz, 5,4Hz, 2H); 7,18 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,15 (t, J=8,4Hz, 2H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,52 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,53 (d, J=5,4Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,25; 162,66 (CONHOH); 161,52 (CONH); 160,70; 160,41; 162,02 (J_{F-F}=241,5Hz); 156,01;

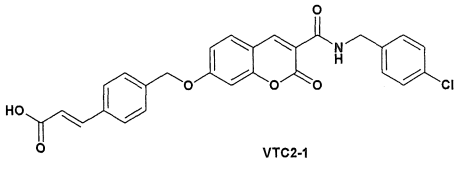
ESI-HRMS tìm thấy:489,14601; lý thuyết: $C_{27}H_{22}FN_2O_6$ $[M + H]^+$: 489,14619

147,81; 137,84; 137,22; 135,26; 134,70; 131,57; 129,43; 129,38 (J_{F-F}=7,5Hz); 128,36; 127,64; 119,42; 115,10; 114,96 (J_{F-F}=21,0Hz); 115,02; 114,09; 112,31; 101,18; 69,74 (CH_2O); 41,98 (CH_2NH).



VTC1-1

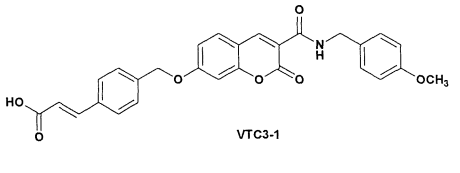
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,43 (s, 1H, COOH); 8,98 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,72 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,60 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,23 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,19 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,14 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,11 (d, J=1,8Hz, 1H); 6,55 (d, 15,6Hz, 1H); 5,30 (s, 2H, H-CH_2O); 4,48 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2); 2,276 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,44 (COOH); 163,19; 161,36 (CONH); 160,76; 155,98; 147,76; 143,32; 138,04; 136,01; 135,85; 134,06; 131,57; 128,89; 128,34; 128,24; 127,36; 119,51; 115,09; 114,09; 112,35; 101,20; 69,64 (CH_2O); 42,42 ($NHCH_2$); 20,61 (CH_3).



VTC2-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,09 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,82 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,60 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,53 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,39-7,35 (m, 4H); 7,19 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,13 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 6,56 (d, J=16,2Hz, 1H); 4,52 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,47 (COOH); 163,26; 161,66 (CONH); 160,68; 156,05; 147,85; 143,36; 138,19; 138,08; 134,10; 131,63; 131,45; 129,25; 128,38; 128,27; 119,56; 115,10; 114,14; 112,36; 101,26; 69,70 (CH_2O); 42,04 (CH_2NH).

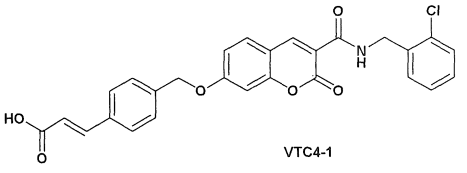
ESI-HRMS tìm thấy:491,10540; lý thuyết: $C_{27}H_{21}ClNO_6$ $[M + H]^+$: 491,10574



VTC3-1

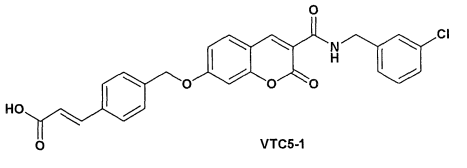
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,96 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,61 (d, J= 16,2Hz, 1H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,28 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,19 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,90 (d, J=9,0Hz, 2H); 6,55 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,30 (s, 2H, CH_2O); 4,46 (d, J=5,4Hz, 2H, NHCH_2); 3,735 (s, OCH_3).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,47 (COOH); 163,20; 161,30 (CONH); 160,77; 158,34; 155,99; 147,76; 143,34; 138,06; 134,08; 131,58; 130,84; 128,82; 128,35; 128,25; 119,53; 115,10; 114,11; 113,80; 112,36; 101,21; 69,66 (CH_2O); 55,04 (OCH_3); 42,16 (CH_2NH).



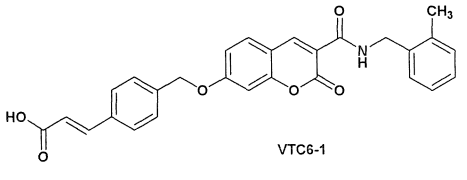
VTC4-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,44 (br, 1H, COOH); 9,12 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,93 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,73 (d, J=7,2Hz, 2H); 7,61 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,47 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,41 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,33-7,31 (m, 2H, H-Aryl); 7,21(s, 1H); 7,13 (d, J=9,0Hz, 1H); 6,55 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,31 (s, 2H, CH_2O); 4,61 (d, J=5,4Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,91 (COOH); 163,08; 161,33 (CONH); 160,41; 155,78; 147,46; 142,85; 137,76; 135,62; 133,90; 131,98; 131,28; 128,90; 128,86; 128,46; 127,92; 127,81; 126,87; 119,38; 114,86; 113,80; 112,11; 101,14; 69,55 (CH_2O); 40,50 (CH_2NH_2).



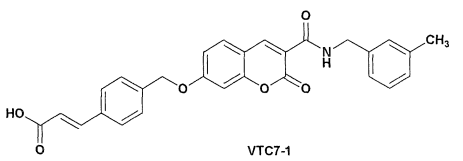
VTC5-1

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,13 (t, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,5Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,0Hz, 2H); 7,61 (d, J=16,0Hz, 1H); 7,53 (d, J=8,0Hz, 2H); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,31-7,30 (m, 2H); 7,19 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=9,0Hz, 1,8Hz, 1H); 6,56 (d, J=15,5Hz, 1H); 5,31 (s, 2H, CH_2O); 4,54 (d, J=5,4Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,42 (COOH); 163,21; 161,68 (CONH); 160,62; 156,01; 147,81; 143,31; 141,75; 138,03; 134,06; 132,94; 131,57; 130,14; 128,32; 128,22; 127,16; 126,77; 126,01; 119,51; 115,06; 114,06; 112,33; 101,20; 69,65 (CH_2O); 42,13 (CH_2NH_2).



VTC6-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,83 (br, CONH); 8,81 (s, 1H); 7,89 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,69 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,60 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,29 (d, J=6,0Hz, 1H, H-Aryl); 7,19-7,16 (m, 4H, H-Aryl); 7,12



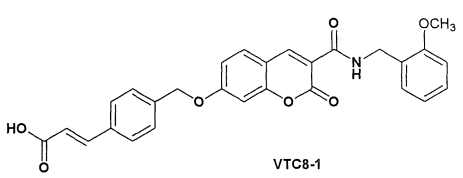
VTC7-1

(d, J=8,4Hz, 1H); 6,50 (d, J=15,6Hz, 1H); 5,31 (s, 2H, CH_2O); 4,54 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHC\underline{H_2}$); 2,34 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,99 (COOH); 163,02; 161,06 (CONH); 160,51; 155,73; 147,29; 142,74; 137,74; 136,15; 135,34; 133,95; 131,23; 129,75; 127,91; 127,81; 127,42; 126,76; 125,53; 119,55; 115,04; 113,80; 112,15; 101,14; 69,55 (CH_2O); 41,00 ($NHCH_2$); 18,17 (CH_3).

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,02 (t, J=6,0Hz, CON$\underline{H}$); 8,84 (s, 1H); 7,90 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,72 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,61 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,52 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,22 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,18 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,13 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 2,8Hz, 1H); 7,06 (d, J=7,8Hz, 1H); 6,56 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, OCH_2); 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHC\underline{H_2}$); 2,29 (s, 3H, CH_3).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,49 (COOH); 163,23; 161,45 (CONH); 160,80; 156,01; 147,82; 143,37; 138,84; 138,07; 137,49; 134,09; 131,60; 128,37; 128,30; 128,26; 128,00; 127,59; 124,47; 119,53; 115,06; 114,12; 112,37; 101,22; 69,69 (CH_2O); 42,64 ($NHCH_2$); 20,98 (CH_3).

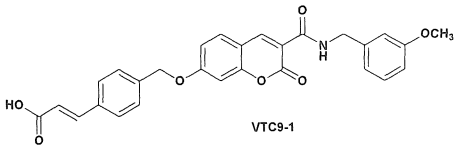


VTC8-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,42 (br, 1H, COOH); 9,06 (t, J=6,0Hz, CON$\underline{H}$); 8,83 (s, 1H); 7,90 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,62 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,52 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,28 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,25 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,17 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,11 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 7,02 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,92 (t, J=7,8Hz, 1H); 6,56 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHC\underline{H_2}$); 3,85 (s, 3H, OCH_3).

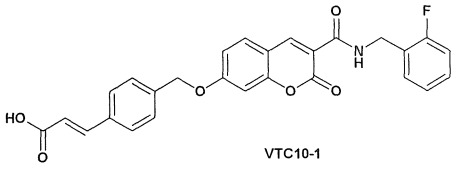
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,52 (COOH); 163,22; 161,23 (CONH); 160,94; 156,97; 156,00; 147,82; 143,39; 138,07; 134,09; 131,66; 128,50; 128,37; 128,25; 128,23; 126,10; 120,25; 119,53; 114,93; 114,11; 112,37; 110,68; 101,17; 69,67 (CH_2O); 55,38 (OCH_3); 38,51 (CH_2NH).

ESI-HRMS tìm thấy:486,15511; lý thuyết: $C_{28}H_{24}NO_7$ $[M + H]^+$: 486,15528



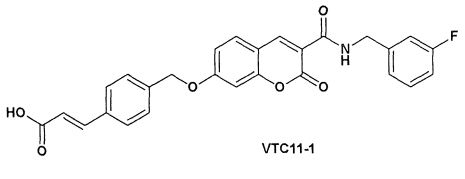
VTC9-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,04 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,73 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,61 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,53 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,26 (t, J=8,4Hz, 1H); 7,20 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,91 (d, J=7,2Hz, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,55 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,31 (s, 2H, CH_2O); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2); 3,74 (s, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,47 (COOH); 163,21; 161,50 (CONH); 160,75; 159,33; 156,01; 147,77; 143,34; 140,54; 138,06; 134,08; 131,59; 129,44; 128,35; 128,25; 119,54; 119,49; 115,15; 114,11; 113,09; 112,36; 112,27; 101,22; 69,66 (CH_2O); 54,96 (OCH_3); 42,61 (CH_2NH).



VTC10-1

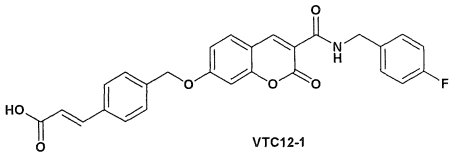
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,07 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,61 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,53 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,41 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,34-7,32 (m, 1H); 7,22-7,17 (m, 3H); 7,12 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 6,57 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,30 (s, 2H, CH_2O); 4,60 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,71 (COOH); 163,32; 161,66 (CONH); 160,84; 159,36; 160,98 (J_{F-F}=243,0Hz); 156,09; 147,97; 143,17; 138,03; 134,20; 131,69; 129,55; 129,52 (J_{F-F}=4,5Hz); 129,14; 129,09 (J_{F-F}=7,5Hz); 128,38; 128,28; 125,67; 125,58 (J_{F-F}=13,5Hz); 124,44; 124,42 (J_{F-F}=3,0Hz); 119,90; 115,25; 115,11 (J_{F-F}=21,0Hz); 114,96; 114,20; 112,38; 101,26; 69,73 (CH_2O); 36,81 (CH_2NH).



VTC11-1

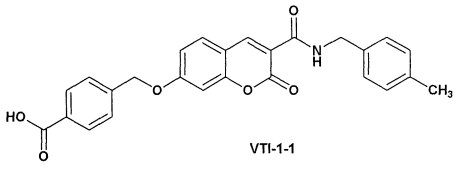
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,02 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,80 (s, 1H); 7,89 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,70 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,61 (d, J=15,6Hz, 1H); 7,53 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,39 (td, J=7,8Hz, 6,0Hz, 1H); 7,20 (dt, J=7,2Hz, 1H); 7,17-7,16 (m, 2H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 7,07(m, 1H); 6,50 (d, J=16,2Hz, 1H); 5,32 (s, 2H, CH_2O); 4,57 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,46

(COOH); 163,21; 161,68 (CONH); 161,39; 163,00 (J_{F-F}=241,5Hz); 160,67; 156,02; 147,80; 143,34; 142,15; 142,10; (J_{F-F}=7,5Hz); 138,04; 134,07; 131,57; 130,25; 130,19 (J_{F-F}=9,0Hz); 128,34; 128,23; 123,28; 123,27 (J_{F-F}=1,5Hz); 119,51; 115,08; 114,06; 113,91 (J_{F-F}=22,5Hz); 113,64; 113,50 (J_{F-F}=21,0Hz); 113,54; 112,33; 101,20; 69,66 (CH_2O); 42,18 (CH_2NH_2).



VTC12-1

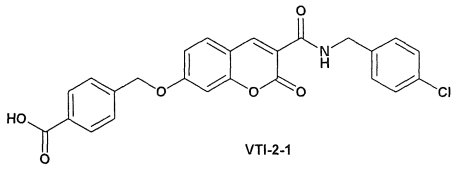
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,08 (t, 1H, CONH); 8,82 (s, 1H); 7,90 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,61 (d, J=16,2Hz, 1H); 7,53 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,40 (dd, J=8,4Hz, 5,4Hz, 2H); 7,18-7,12 (m, 3H); 7,11 (dd, J=7,8Hz, 2,4Hz, 1H); 6,56 (d, J=15,6Hz, 1H); 5,29 (s, 2H, CH_2O); 4,52 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,56 (COOH); 163,27; 161,59 (CONH); 160,74; 160,46; 162,06 (J_{F-F}=240,0Hz); 156,04; 147,85; 143,35; 138,07; 135,29; 134,13; 131,63; 129,47; 129,42; (J_{F-F}=7,5Hz); 128,38; 128,28; 119,62; 115,15; 115,01 (J_{F-F}=21,0Hz); 115,08; 114,14; 112,37; 101,24; 69,71 (CH_2O); 42,02 (CH_2NH).



VTI-1-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,96 (br, 1H, COOH); 8,98 (br, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,98 (d, J=7,2Hz, 2H); 7,92 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,59 (d, J=6,6Hz, 2H); 7,23- 7,13 (m, 6H); 5,35 (s, 2H, CH_2O); 4,48 (br, 2H, NHCH_2); 2,28 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,98 (COOH), 163,10; 161,35 (CONH); 160,75; 155,97; 147,75; 140,90; 136,03; 135,85; 131,59; 130,49; 129,51; 128,90; 127,59; 127,36; 115,12; 114,06; 112,41; 101,20; 69,49; 42,44 (NHCH_2), 20,62 (CH_3).

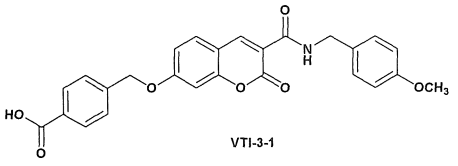
ESI-HRMS tìm thấy:444,14411; lý thuyết: $C_{26}H_{22}NO_6$ $[M + H]^+$: 444,14471



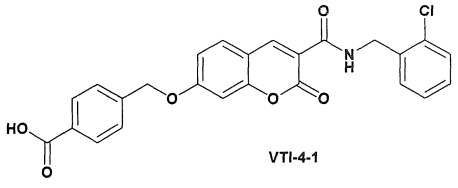
VTI-2-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,10 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,83 (s, 1H); 8,00 (d, J=8,4Hz, 2H, H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,60 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,39-7,36 (m, 4H); 7,19 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,35 (s, 2H, CH_2O); 4,54 (d, J=6,6Hz, 2H,

NHC$\underline{H_2}$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,05 (COOH); 163,13; 161,57 (CONH); 160,65; 155,99; 147,81; 140,79; 138,14; 131,59; 131,44; 130,67; 129,50; 129,25; 128,23; 127,56; 115,05; 114,04; 112,37; 101,19; 69,51 (CH_2O); 42,03 (CH_2NH).

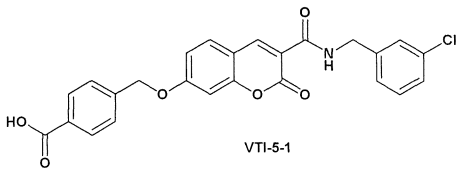

VTI-3-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,95 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,82 (s, 1H); 7,98 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,90 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,57 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,27 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,17 (d, J=1,2Hz, 1H); 7,12 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,89 (d, J=8,4Hz, 2H); 5,33 (s, 2H, $\underline{CH_2}O$); 4,45 (d, J=6,0Hz, 2H, NHC$\underline{H_2}$); 3,721 (s, O$\underline{CH_3}$). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,13; 161,28 ($\underline{CO}$NH); 160,76; 158,33; 155,97; 147,74; 140,47; 131,58; 130,83; 129,49; 128,81; 127,52; 115,11; 114,06; 113,79; 112,39; 101,20; 69,56 ($\underline{CH_2}O$); 55,02 (O$\underline{CH_3}$); 42,17 ($\underline{CH_2}$NH).


VTI-4-1

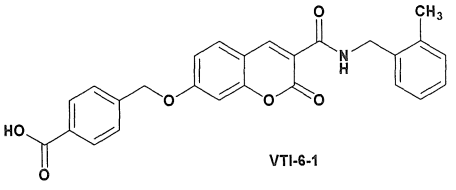
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,23 (br, 1H, CO$\underline{NH}$OH); 9,12 (t, J=6,0Hz, CONH); 9,04 (s, 1H, CONH$\underline{OH}$); 8,84 (s, 1H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,80 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,47 (dd, J=7,2Hz, 1,8Hz, 1H); 7,41 (dd, J=7,8Hz, 1,8Hz, 1H); 7,34-7.31 (m, 2H); 7,20 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,61 (d, J=6,0Hz, 2H, NHC$\underline{H_2}$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,87 (CONHOH); 163,23; 161,64 (CONH); 160,77; 156,04; 147,92; 139,05; 135,89; 132,55; 132,10; 131,64; 129,15; 128,95; 128,76; 127,63; 127,21; 127,11; 114,91; 114,12; 112,35; 101,21; 69,56 (CH_2O); 40,74 (CH_2NH_2).

ESI-HRMS tìm thấy:464,09010; lý thuyết: $C_{25}H_{19}ClNO_6$ $[M + H]^+$: 464,09009


VTI-5-1

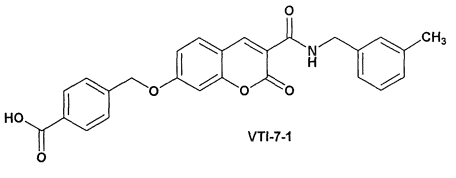
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,13 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,99 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,92 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,61 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,405 (s, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,20 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,14 (dd, J=9,0Hz, 2,4Hz, 1H); 5,37 (s, 2H, CH_2O); 4,54 (d, J=6,0Hz, 2H, NHC$\underline{H_2}$).

^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,99 (COOH); 163,15; 161,71 (CONH); 160,65; 156,04; 147,84; 141,78; 140,94; 132,98; 131,63; 130,47; 130,18; 129,53; 127,63; 127,18; 126,80; 126,04; 115,16; 114,07; 112,42; 101,24; 69,51 (CH_2O); 42,16 (CH_2NH).



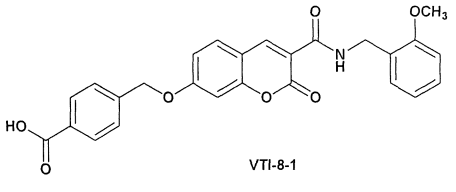
VTI-6-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,90 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,63 (s, 1H); 7,98 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,91 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,58 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,27-7,26 (m, 1H, H-Aryl); 7,18-7,12 (m, 3H, H-Aryl); 7,09 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,07 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,33 (s, 2H, CH_2O); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,34 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,73 (COOH); 162,96; 161,07 (CONH); 160,52; 155,74; 147,30; 140,48; 136,15; 135,35; 131,26; 130,67; 129,77; 129,18; 127,44; 127,16; 126,78; 125,55; 115,10; 113,79; 112,22; 101,16; 69,43 (CH_2O); 40,80 ($NHCH_2$); 18,60 (CH_3).



VTI-7-1

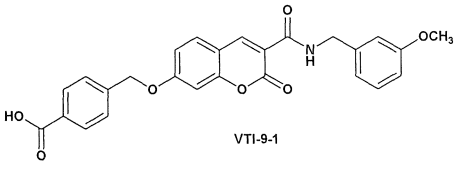
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,98 (br, 1H, COOH); 9,02 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,85 (s, 1H); 7,99 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,93 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,60 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,23-7,06 (m, 6H, H-aryl); 5,36 (s, 2H, CH_2O); 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,29 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,96 (COOH); 163,10; 161,39 (CONH); 160,75; 155,97; 147,78; 140,89; 138,82; 137,44; 131,59; 130,48; 129,50; 128,26; 127,97; 127,59; 127,54; 124,44; 115,13; 114,06; 112,41; 101,21; 69,48 (CH_2O); 42,63 ($NHCH_2$), 20,95 (CH_3).



VTI-8-1

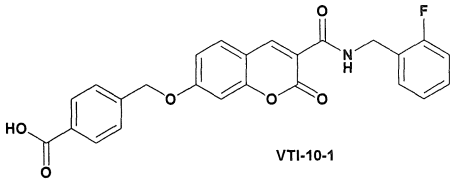
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,04 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,83 (s, 1H); 7,99 (d, J=8,4Hz, 2H, H); 7,91 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,59 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,27 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,24 (d, J=7,2Hz, 1H); 7,17 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,11 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 7,02 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,91 (t, J=7,2Hz, 1H); 5,34 (s, 2H, CH_2O); 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,846 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-

d$_6$): δ 166,62 (COOH); 162,94; 160,94 (CONH); 160,54; 156,89; 155,74; 147,34; 140,62; 131,27; 130,41; 129,19; 128,21; 128,13; 127,18; 126,03; 120,04; 115,03; 113,77; 112,23; 110,73; 101,15; 69,42 (CH_2O); 55,24 (OCH_3); 38,24 (CH_2NH).



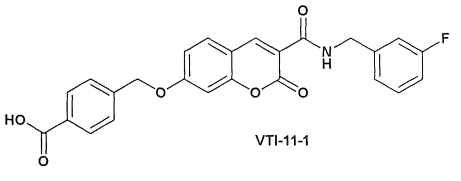
VTI-9-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,04 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,99 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,93 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,59 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,26 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,20 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,14 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,91 (d, J=6,6Hz, 1H); 6,83 (dd, J=7,8Hz, 1,8Hz, 1H); 5,36 (s, 2H, CH_2O); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,74 (s, OCH_3). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 167,12 (COOH), 163,13; 161,49; 160,73; 159,33; 155,99; 147,75; 140,75; 140,53; 131,60; 129,50; 129,43; 127,58; 119,46; 115,20; 114,07; 113,09; 112,41; 112,26; 101,23; 69,52 (CH_2O); 54,95 (OCH_3); 42,62 (CH_2NH).



VTI-10-1

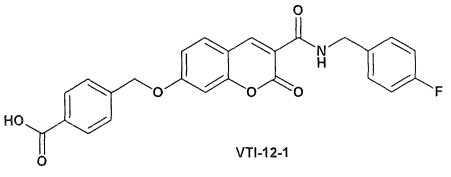
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,06 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,84 (s, 1H); 7,99 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,93 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,59 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,40 (td, J=7,8Hz, 1,8Hz, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,22-7,16 (m, 3H); 7,14 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,36 (s, 2H, CH_2O); 4,59 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 167,25 (COOH); 163,18; 161,57 (CONH); 160,75; 159,14; 161,08 (J_{F-F}=242,5Hz); 156,09; 147,88; 140,63; 131,64; 131,08; 129,49; 129,06; 128,99 (J_{F-F}=8,75Hz); 127,57; 125,64; 125,55 (J_{F-F}=13,75Hz); 124,37; 124,34 (J_{F-F}=3,75Hz); 115,19; 115,02 (J_{F-F}=21,25Hz); 114,98; 114,10; 112,38; 101,22; 69,53 (CH_2O); 36,74 (CH_2NH).



VTI-11-1

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9,02 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,79 (s, 1H); 7,99 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,88 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,59 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,38 (q, J=7,8Hz, 6,0Hz, 1H); 7,19 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,161 (s, 1H); 7,16 (br, 1H); 7,13 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 7,06 (td,

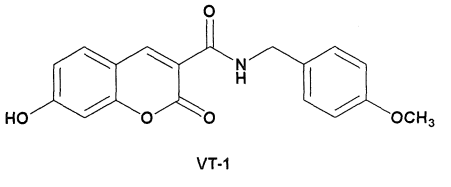
J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 5,36 (s, 2H, CH_2O); 4,57 (d, J=6,0Hz, 2H, NHC<u>H</u>$_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 167,06 (COOH); 163,15; 161,71 (CONH); 161,42; 163,03 (J_{F-F}=241,5Hz); 160,67; 156,03; 147,81; 142,16; 142,11 (J_{F-F}=7,5Hz); 140,86; 131,63; 130,65; 130,28; 130,22 (J_{F-F}=9,0Hz); 129,53; 127,61; 123,31; 123,29 (J_{F-F}=3,0Hz); 115,19; 114,08; 113,93 (J_{F-F}=22,5Hz); 113,67; 113,53 (J_{F-F}=21,0Hz); 112,41; 101,24; 69,52 (CH_2O); 42,20 (CH_2NH_2).



VTI-12-1

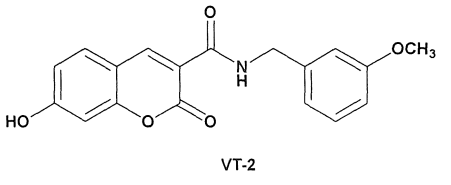
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12.99 (br, 1H, COOH); 9,08 (t, J=6,0Hz, 1H, CON<u>H</u>); 8,84 (s, 1H); 8,00 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,91 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,60 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,26 (td, J=7,2Hz, 2,4Hz, 2H); 7,19-7,12 (m, 4H); 5,36 (s, 2H, CH_2O); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, NHC<u>H</u>$_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 166,96 (COOH); 163,09; 161,47 (CONH); 160,65; 160,39; 161,99 (J_{F-F}=240,0Hz); 155,96; 147,77; 140,87; 135,24; 135,22 (J_{F-F}=3,0Hz); 131,56; 130,46; 129,49; 129,40; 129,34 (J_{F-F}=9,0Hz); 127,56; 115,07; 114,93 (J_{F-F}=21,0Hz); 114,02; 112,37; 101,18; 69,47 (CH_2O); 41,95 (CH_2NH).

ESI-HRMS tìm thấy:448,11944; lý thuyết: $C_{25}H_{19}FNO_6$ $[M + H]^+$: 448,11964



VT-1

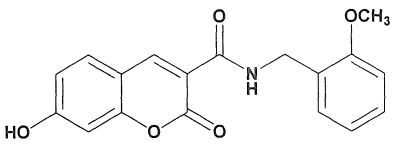
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 8,96 (t, J=6,0Hz, 1H, CON<u>H</u>); 8,78 (s, 1H); 7,80 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,26 (t, J=8,4Hz, 2H); 6,89-6,86 (m, 3H); 6,78 (d, J=2,4Hz, 1H); 4,45 (d, J=5,4Hz, 2H, NHC<u>H</u>$_2$); 3,72 (s, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 163,68; 161,52 (CONH); 161,04; 158,35; 156,29; 148,12; 131,96; 130,93; 128,84; 114,35; 113,82; 113,65; 111,12; 101,80; 55,05 (OCH_3); 42,16 (CH_2NH).



VT-2

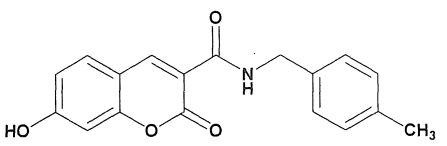
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,03 (t, J=6,0Hz, CON<u>H</u>); 8,79 (s, 1H); 7,82 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,25 (t, J=8,4Hz, 1H); 6,92-6,90 (m, 2H); 6,89 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,80 (d, J=2,4Hz, 1H); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, NHC<u>H</u>$_2$); 3,74 (s, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 163,75; 161,73 (CONH); 161,02; 159,36;

156,32; 148,14; 140,64; 131,97; 129,48; 119,49; 114,38; 113,67; 113,10; 112,29; 111,11; 101,81; 54,98 (OCH_3); 42,61 (CH_2NH).



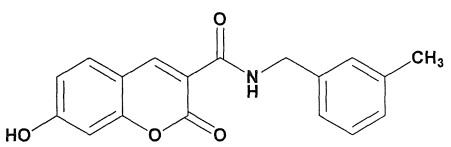
VT-3

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,06 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,79 (s, 1H); 7,80 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,28 (td, J=7,8Hz, 1,8Hz, 1H); 7,24 (dd, J=7,2Hz, 1,2Hz, 1H); 7,02 (d, J=7,8Hz, 1H); 6,92 (td, J=7,2Hz, 1,2Hz, 1H); 6,88 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,78 (d, J=2,4Hz, 1H); 4,50 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 3,85 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 164,03; 161,48 (CONH); 161,19; 156,99; 156,35; 148,12; 131,97; 128,50; 128,25; 126,18; 120,26; 114,48; 113,35; 111,00; 110,71; 101,88; 55,39 (OCH_3); 38,47 (CH_2NH).



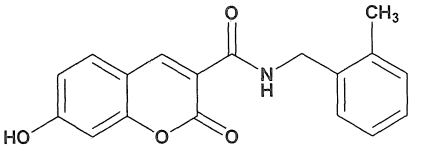
VT-4

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 8,98 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,78 (s, 1H, H-4); 7,80 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,22 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,13 (d, J=7,8Hz, 2H); 6,88 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,79 (dd, J=2,4Hz, 0,6Hz, 1H); 4,47 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,26 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 163,71; 161,59 (CONH); 161,04; 156,29; 148,16; 136,05; 135,94; 131,97; 128,94; 127,28; 114,36; 113,61; 111,10; 101,79; 42,43 ($NHCH_2$); 20.,65 (CH_3).



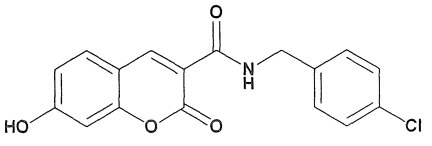
VT-5

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,00 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,78 (s, 1H); 7,80 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,20 (t, J=7,8Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,12 (d, J=7,2Hz, 1H); 7,05 (d, J=7,2Hz, 1H); 6,88 (dd, J=8,4 Hz, 1,8Hz, 1H); 6,79 (d, J=1,8Hz, 1H); 4,49 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$); 2,27 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 163,71; 161,63 (CONH); 161,05; 156,30; 148,16; 138,91; 137,49; 131,96; 128,30; 128,00; 127,58; 124;47; 114,36; 113,61; 111,11; 101,80; 42,64 ($NHCH_2$); 20,99 (CH_3).



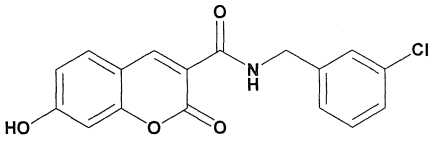
VT-6

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 11,05 (br, 1H, OH); 8,92 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,81 (s, 1H); 7,82 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,27 (m, 1H, H-Aryl); 7,19-7,16 (m, 3H, H-Aryl); 6,89 (dd, J=1,8Hz, 8,4Hz, 1H); 6,80 (d, J=1,8Hz, 1H); 4,53 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2); 2,32 (s, 3H, CH_3).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 163,65; 161,50 (CONH); 161,11; 156,25; 148,08; 136,51; 135,57; 131,92; 130,01; 127,49; 127,02; 125,84; 114,31; 113,58; 111,10; 101,77; 40,80 (NHCH_2); 18,57 (CH_3).



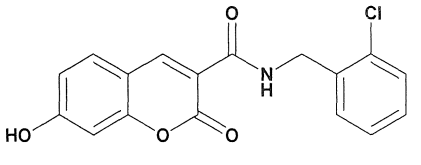
VT-7

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,08 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,75 (s, 1H); 7,78 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,38-7,33 (m, 4H); 6,86 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,77 (d, J=2,4Hz, 1H); 4,50 (m, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 164,04; 161,84 (CONH); 160,95; 156,39; 148,15; 138,20; 131,99; 131,45; 129,23; 128,27; 114,50; 113,24; 110,93; 101,78; 41,87 (CH_2NH).



VT-8

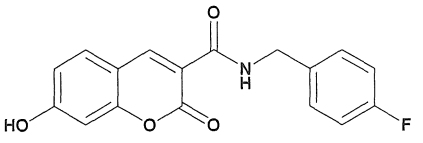
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,13 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,79 (s, 1H); 7,81 (d, J=9,0Hz, 1H); 7,40 (t, J=1,8Hz, 1H); 7,37-7,35 (m, 1H); 7,32-7,30 (m, 2H); 6,89 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,80 (d, J=2,4Hz, 1H); 4,54 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 163,77; 161,90 (CONH); 160,90; 156,33; 148,19; 141,85; 132,97; 131,97; 130,18; 127,17; 126,78; 126,02; 114,35; 113,57; 111,06; 101,79; 42,12 (CH_2NH).



VT-9

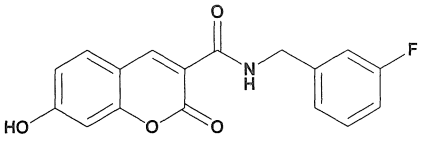
^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,08 (s, 1H, OH); 9,12 (t, J=6,0Hz, CONH); 8,80 (s, 1H); 7,82 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,47 (dd, J=7,2Hz, 1,8Hz, 1H); 7,41 (dd, J=7,8Hz, 2,4Hz, 1H); 7,33-7,31 (m, 2H, H-Aryl); 6,90 (dd, J=8,4Hz, 1,8Hz, 1H); 6,81 (d, J=1,8Hz, 1H); 4,61 (d, J=6,0Hz, 2H, NHCH_2).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,72; 161,81 (CONH); 161,02; 156,32; 148,26; 135,97; 132,11; 131,99; 129,15; 128,95;

128,74; 127,21; 114,34; 113,44; 111,08; 101,79; 40,72 (CH_2NH).



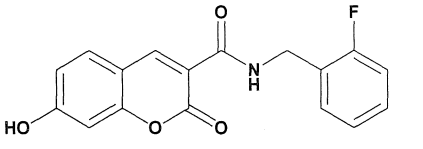
VT-10

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,07 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,79 (s, 1H); 7,81 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,26 (td, J=6,0Hz, 2,4Hz, 2H); 7,15 (td, J=6,6Hz, 2,4Hz, 2H); 6,90 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,82 (d, J=1,8Hz, 1H); 4,51 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,72; 161,75 (CONH); 160,95; 160,42; 162,02 (J_{F-F}=240,0Hz); 156,30; 148,17; 135,35; 131,96; 129,44; 129,38 (J_{F-F}=9,0Hz); 115,12; 114,98 (J_{F-F}=21,0Hz); 114,36; 113,65; 111,09; 101,81; 41,94 (CH_2NH).



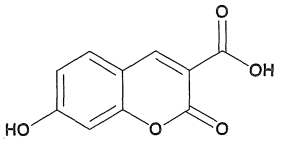
VT-11

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,10 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,791 (s, 1H); 7,81 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,39 (q, J=7,8Hz, 1H); 7,18 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,14 (d, J=10,2Hz, 1H); 7,08 (td, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,88 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,80 (d, J=1,8Hz, 1H); 4,55 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,83; 161,87 (CONH); 161,38; 162,99 (J_{F-F}=241,5Hz); 160,90; 156,32; 148,13; 142,23; 142,18 (J_{F-F}=7,5Hz); 131,93; 130,24; 130,19 (J_{F-F}=7,5Hz); 123,27; 114,36; 114,04; 113,90 (J_{F-F}=21,0); 113,62; 113,48 (J_{F-F}=21,0Hz); 113,54; 111,01; 101,78; 42,13 (CH_2NH_2).



VT-12

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,10 (t, J=6,0Hz, 1H, CONH); 8,791 (s, 1H); 7,81 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,39 (q, J=7,8Hz, 1H); 7,18 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,14 (d, J=10,2Hz, 1H); 7,08 (td, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,88 (dd, J=8,4Hz, 2,4Hz, 1H); 6,80 (d, J=1,8Hz, 1H); 4,55 (d, J=6,0Hz, 2H, $NHCH_2$).
^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 163,83; 161,87 (CONH); 161,38; 162,99 (J_{F-F}=241,5Hz); 160,90; 156,32; 148,13; 142,23; 142.18 (J_{F-F}=7,5Hz); 131,93; 130,24; 130,19 (J_{F-F}=7,5Hz); 123,27; 114,36; 114,04; 113,90 (J_{F-F}=21,0); 113,62; 113,48 (J_{F-F}=21,0Hz); 113,54; 111,01; 101,78; 42,13 (CH_2NH_2).



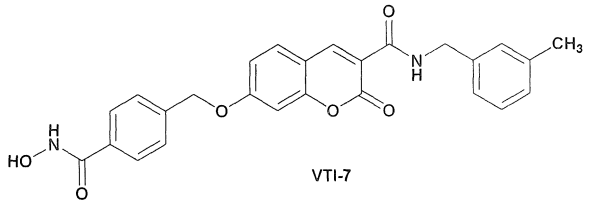
VT

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,66 (s, 1H); 7,73 (d, J = 8,4Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 1,8Hz, 8,4Hz, 1H); 6,72 (d, J=1,8Hz, 1H). ^{13}C-NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 164,17 (COOH), 163,90; 157,59; 156,96; 149,35; 131,99; 113,99; 112,46; 110,60; 101,78.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các ví dụ minh họa. Các ví dụ dưới đây là các ví dụ đại diện nhằm mục đích minh họa khả năng có thể thực hiện được giải pháp yêu cầu bảo hộ cũng như chứng minh hiệu quả của sáng chế thông qua các thử nghiệm.

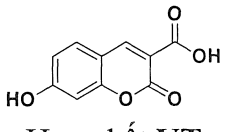
Ví dụ 1: Quy trình tổng hợp chất **VTI-7**



VTI-7

Bước 1

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt (5,6 g, 40mmol) và axit Meldrum (7,3g, 48mmol) trong H_2O (50 mL) ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được 7,9g chất rắn axit coumarin **VT** dạng bột màu nâu nhạt; hiệu suất phản ứng đạt 95%. Hợp chất **VT**: Axit 7-hyđroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic.



Hợp chất **VT**

Bước 2

Hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**) (0,5g); 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl) (0,56g; 1,5 đương lượng) và đimetylaminopyriđin (DMAP) (0,44g; 1,5 đương lượng) trong DMF (5 mL) được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó, 3-metylbenzylamin (1,2 đương lượng) được thêm vào phản ứng; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với 50 mL HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT-5**.

Hợp chất **VT-5**: 7-hyđroxy-N-(3-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Bước 3

Cho từ từ metyl-4-brommetylbenzoat (1,2 đương lượng) vào hỗn hợp gồm **VT-5** (1 đương lượng), K_2CO_3 (1,5 đương lượng) và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF (5 mL); hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm vào bình phản ứng 30 mL H_2O lạnh, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7 ; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này (1 đương lượng) sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1 (5mL); LiOH (10 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O (30mL) vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 x 15mL) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được **VTI-7-1**. Hợp chất axit **VTI-7-1**: 4-(((3-((3-metylbenzyl)carbamoyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)metyl)benzoic.

Bước 4

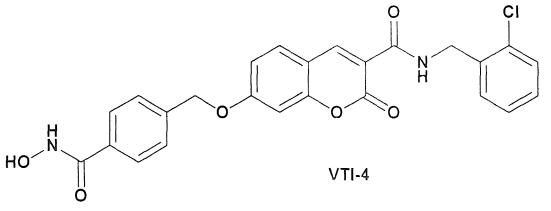
Hỗn hợp gồm **VTI-7-1** (1 một đương lượng), EDC (1,2 đương lượng), DMAP (0,6 đương lượng) và NH_2OTHP (1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm vào hỗn hợp phản ứng 30 mL H_2O; chiết với CH_2Cl_2 (3 x 30mL); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn.

Hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol (5 mL); làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH (0,1 mL) vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được **VTI-7**.

Hợp chất **VTI-7:** 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(3-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp hợp chất **VTI-4**

Quy trình tổng hợp hợp chất VTI-4 được thực hiện theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 1, trong đó amin được sử dụng trong bước 2 là 2-clobenzylamin thu được **VTI-4**.

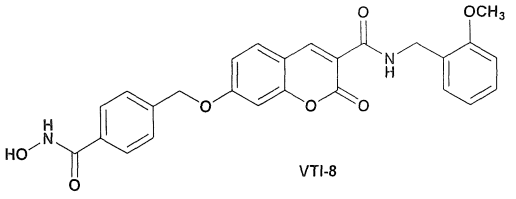


VTI-4

Hợp chất **VTI-4:** N-(2-clobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Ví dụ 3: Quy trình tổng hợp hợp chất **VTI-8**

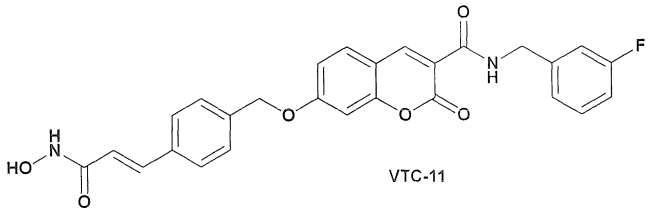
Quy trình tổng hợp hợp chất VTI-8 được thực hiện theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 1, trong đó amin được sử dụng trong bước 2 là 2-metoxybenzylamin, thu được chất **VTI-8.**



VTI-8

Hợp chất **VTI-8:** 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(2-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

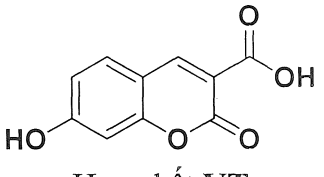
Ví dụ 4: Quy trình tổng hợp hợp chất **VTC-11**



VTC-11

Bước 1

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt (5,6 g, 40mmol) và axit Meldrum (7,3g, 48mmol) trong H_2O (50 mL) ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được 7,9g chất rắn axit coumarin **VT** dạng bột màu nâu nhạt; hiệu suất phản ứng đạt 95%.



Hợp chất **VT**

Hợp chất **VT**: axit 7-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromene-3-carboxylic.

Bước 2:

Hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**) (0,5g); EDC (0,56g; 1,5 đương lượng) và DMAP (0,44g; 1,5 đương lượng) trong DMF (5 mL) được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó, 3-flobenzylamin (1,2 đương lượng) được thêm vào phản ứng; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với 50 mL HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT-11**.

Hợp chất **VT-11**: 7-hyđroxy-*N*-(3-flobenzyl)-2-oxo-2*H*-chromen-3-carboxamit.

Bước 3:

Cho từ (E)-3-(4-(brommetyl)phenyl)acrylat (1,2 đương lượng) vào hỗn hợp gồm **VT-11** (1 đương lượng), K_2CO_3 (1,5 đương lượng) và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF (5 mL); hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm vào bình phản ứng 30 mL H_2O lạnh, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7 ; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này (1 đương lượng) sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1 (5mL); LiOH (10 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O (30mL) vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 x 15mL) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được **VTC-11-1**.

Chất **VTC-11-1**: Axit (E)-3-(4-(((3-((3-flobenzyl)carbamoyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)metyl)phenyl)acrylic.

Bước 4:

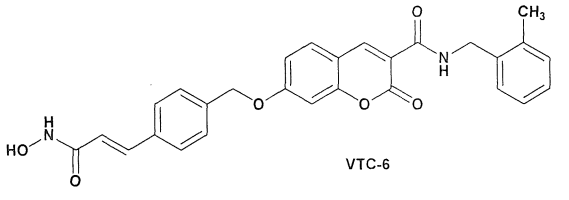
Hỗn hợp gồm **VTC-11-1** (1 một đương lượng), EDC (1,2 đương lượng), DMAP (0,6 đương lượng) và NH_2OTHP (1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm vào hỗn hợp phản ứng 30 mL H_2O; chiết với CH_2Cl_2 (3 x 30mL); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn.

Hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol (5 mL); làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH (0,1 mL) vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được **VTC-11**.

Hợp chất **VTC-11**: (E)-N-(3-flobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxopropo-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Ví dụ 5: Quy trình tổng hợp chất **VTC-6**

Quy trình tổng hợp hợp chất VTC-6 được thực hiện theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 4, trong đó amin được sử dụng trong bước 2 là 2-metylbenzylamin, thu được chất **VTC-6.**

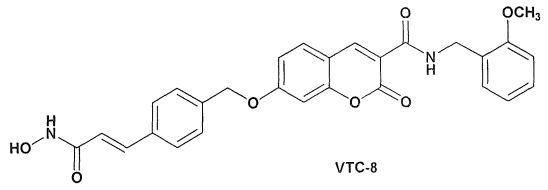


VTC-6

Hợp chất **VTC-6:** (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(2-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Ví dụ 6: Quy trình tổng hợp chất **VTC-8**

Quy trình tổng hợp hợp chất VTC-8 được thực hiện theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 4, trong đó amin được sử dụng trong bước 2 là 2-metoxybenzylamin, thu được chất **VTC-8.**

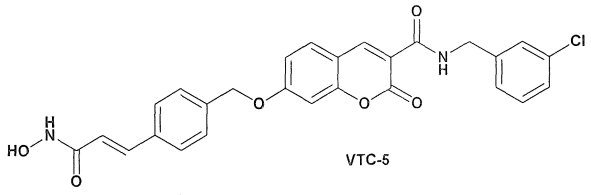


VTC-8

Hợp chất **VTC-8**: (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(2-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Ví dụ 7: Quy trình tổng hợp chất **VTC-5**

Quy trình tổng hợp hợp chất VTC-5 được thực hiện theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 4, trong đó amin được sử dụng trong bước 2 là 3-clobenzylamin, thu được chất **VTC-5.**



VTC-5

Hợp chất **VTC-5:** (E)-N-(3-clobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

Ví dụ 8: Thử nghiệm hoạt tính sinh học của các hợp chất thu được

Phương pháp nuôi cấy tế bào *in vitro*

Phương pháp này lần đầu tiên được miêu tả bởi Tim Mosmann trên tạp chí *Immunological Methods* năm 1983. Tác giả sử dụng muối tetrazolium (MTT-(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5 - diphenyltetrazolium)) làm thuốc thử trong phép so màu, qua đó đánh giá về sự sống sót và khả năng phát triển của tế bào. Vòng tetrazolium của thuốc thử bám chặt vào ti thể của tế bào hoạt động. Dưới tác dụng của enzym dehydrogenase trong tế bào, màu vàng của MTT biến đổi thành màu tím formazan. Phép thử được thực hiện trong điều kiện cụ thể như sau:

- Mẫu thử được hòa tan trong DMSO 100% để có nồng độ ban đầu (stock) là 20 mg/mL. Tiến hành pha loãng mẫu trên đĩa 96 giếng bằng môi trường nuôi cấy tế bào (không có FBS) thành 4 dãy nồng độ từ cao xuống thấp. Tiến hành đưa 10 µL/giếng mẫu thử đã pha loãng vào các giếng của đĩa thí nghiệm.
- Sau khi điều chỉnh để có mật độ tế bào phù hợp, đưa 190 mL tế bào vào các giếng của khay 96 giếng đã có 10 µL chất thử. Trên cùng một đĩa thử, bố trí một số giếng để làm đối chứng không có mẫu thử, chỉ có dung môi pha mẫu là DMSO 10%. Giếng không có tế bào và mẫu thử, chỉ có môi trường nuôi cấy được xem là giếng blank.

- Để đĩa nuôi cấy vào trong tủ ấm CO_2 ở điều kiện 37°C, 5% CO_2, nuôi trong thời gian 72 giờ.
- Sau 72 giờ, 10 µL MTT (nồng độ cuối cùng là 5 mg/mL) được cho vào mỗi giếng.
- Sau 4h, loại bỏ môi trường, tinh thể formazan được hòa tan bằng 50 µL (DMSO) 100%. Giá trị OD đo ở bước sóng 540 nm bằng máy quang phổ BioTek.
- Phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào khi có mặt chất thử sẽ được xác định thông qua công thức sau:

$$\%\ \text{ức chế} = 100\% - \frac{OD(mẫu) - OD(blank)}{OD(DMSO) - OD(blank)}$$

- Phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Ellipticine ở các nồng độ 10 µg/mL; 2 µg/mL; 0,4 µg/mL; 0,08 µg/mL được sử dụng như là chất đối chứng dương;
- DMSO 10% luôn được sử dụng như đối chứng âm (nồng độ cuối cùng để tế bào tiếp xúc là 0.5%). Giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế 50% sự phát triển) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4.

Phép thử này được thực hiện theo phương pháp được đề cập trong các tài liệu sau đây:

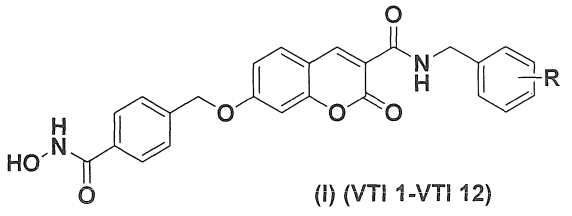
- Alley MC, Scudiero DA, Monks A, Hursey ML, Czerwinski MJ, Fine DL, Abbott BJ, Mayo JG, Shoemaker RH, Boyd MR (1988) Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. *Cancer research* 48(3):589-601.
- Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL (2011) Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology* 162(6):1239-1249.
- Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Gray-Goodrich M (1991) Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *Journal of the National Cancer Institute* 83(11):757-766.
- Skehan P, Storeng R, Scudiero D, Monks A, McMahon J, Vistica D, Warren JT, Bokesch H, Kenney S, Boyd MR (1990) New colorimetric cytotoxic assay for anticancer-drug screening. *Journal of the National Cancer Institute* 82(13):1107-1112
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983 Dec 16;65(1-2):55-63. doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4. PMID: 6606682

Các hợp chất là các axit hyđroxamic chứa nhân coumarin được thử tác dụng kháng với dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT). Kết quả là hợp chất 7-((4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(4-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-1**) thể hiện hoạt tính kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 3,20 µM; hợp chất N-(2-flobenzyl)-7-((4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-10**) thể hiện hoạt tính mạnh kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 3,02 µM; hợp chất N-(4-flobenzyl)-7-((4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-12**) thể hiện hoạt

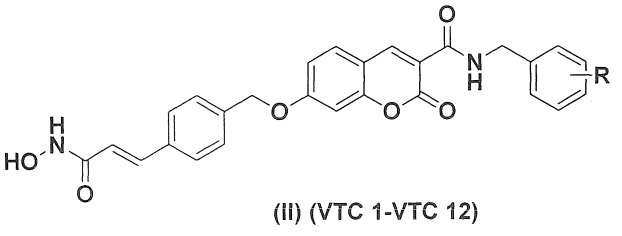
tính rất mạnh kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 1,96 µM; hợp chất N-(3-flobenzyl)-7-((4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTC-11**) thể hiện hoạt tính kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT) ở IC_{50} là 4,50 µM. Đặc biệt hợp chất 7-((4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(3-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit (**VTI-7**) thể hiện hoạt tính mạnh hơn chuẩn SAHA kháng dòng tế bào gốc ung thư ở người ở IC_{50} là 1,45 µM.

Kết quả cụ thể được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây

Bảng 2: Hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của các hợp chất tổng hợp được theo sáng chế



(I) (VTI 1-VTI 12)



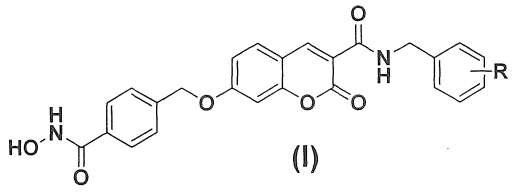
(II) (VTC 1-VTC 12)

TT	Chất	Hoạt tính độc tế bào (IC_{50}, µM)/dòng tế bào	
		Nhóm thế (R)	NCCIT
1	**VTI 1**	4-CH_3	3,20±0,24
2	**VTI 2**	4-Cl	20,87±1,47
3	**VTI 3**	4-OCH_3	10,06±0,82
4	**VTI 4**	2-Cl	21,39±0,92
5	**VTI 5**	3-Cl	25,70±1,78
6	**VTI 6**	2-CH_3	22,72±1,25
7	**VTI 7**	3-CH_3	1,45±0,14
8	**VTI 8**	2-OCH_3	57,86±2,15
9	**VTI 9**	3-OCH_3	48,26±3,93
10	**VTI 10**	2-F	3,02±0,31
11	**VTI 11**	3-F	23,37±1,04
12	**VTI 12**	4-F	1,96±0,21
13	**VTC 1**	4-CH_3	32,95±1,30
14	**VTC 2**	4-Cl	>100
15	**VTC 3**	4-OCH_3	13,47±0,65
16	**VTC 4**	2-Cl	36,28±1,58
17	**VTC 5**	3-Cl	42,93±2,84
18	**VTC 6**	2-CH_3	38,77±1,38
19	**VTC 7**	3-CH_3	46,32±3,02
20	**VTC 8**	2-OCH_3	20,45±1,59
21	**VTC 9**	3-OCH_3	24,80±1,58
22	**VTC 10**	2-F	24,39 ±1,43
23	**VTC 11**	3-F	4,53±0,93
24	**VTC 12**	4-F	19,79±1,12
25	**SAHA**		**1,73±0,13**

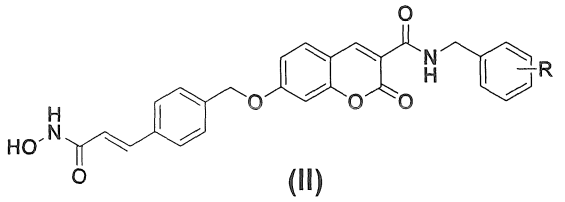
Chất chuẩn SAHA có hoạt tính ức chế tế bào gốc ung thư ở người (NCCIT với IC_{50} lần lượt là 1,73±0,13 μM. Các giá trị là giá trị trung bình của 3 lần thử nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất axit hyđroxamic có công thức chung (I) và (II):



(I)



(II)

trong đó, R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: 2-OCH_3; 3-OCH_3; 4-OCH_3; 2-F; 3-F; 4-F; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(4-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(4-clobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(2-clobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(3-clobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(2-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(3-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(2-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-N-(3-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(2-flobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(3-flobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(4-flobenzyl)-7-((4-(hyđroxycarbamoyl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(4-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-N-(4-clobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-N-(2-clobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-N-(3-clobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(2-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(3-metylbenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(2-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-N-(3-metoxybenzyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

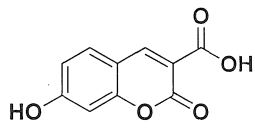
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-N-(2-flobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-N-(3-flobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-N-(4-flobenzyl)-7-((4-(3-(hyđroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamit.

26. Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, quy trình này bao gồm các bước:

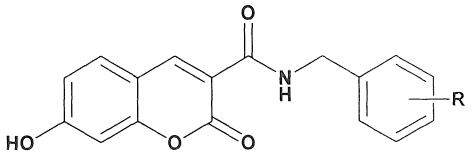
i) đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt và axit Meldrum trong H_2O ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được chất rắn **VT** dạng bột màu nâu nhạt;



Hợp chất **VT**

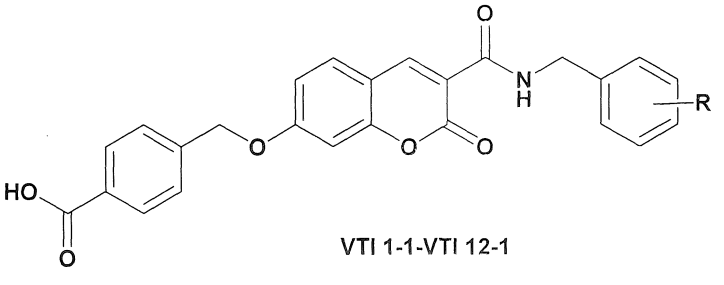
ii) hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**); 1-etyl-3-

carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong DMF được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó bổ sung các amin tương ứng được chọn từ một trong các amin sau: 4-metoxybenzylamin, 3-metoxybenzylamin, 2-metoxybenzylamin, 4-metylbenzylamin, 3-metylabenzylamin, 2-metylbenzylamin, 4-clobenzylamin, 3-clobenzylamin, 2-clobenzylamin, 4-flobenzylamin, 3-flobenzylamin, 2-flobenzylamin; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT1-VT12**,



VT 1-VT 12

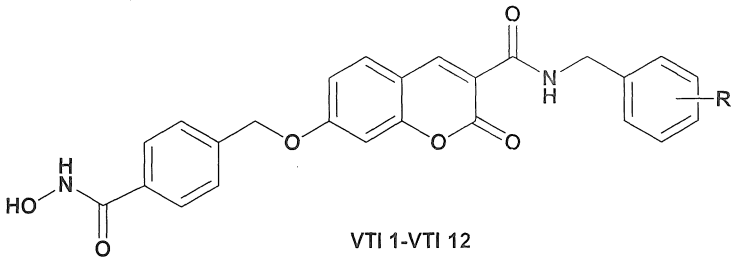
iii) cho từ metyl 4-(brommetyl)benzoat vào hỗn hợp gồm các chất **VT1-VT12** tương ứng thu được ở trên, K_2CO_3 và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF; hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm vào bình phản ứng H_2O lạnh, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1; LiOH được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 lần) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được **VTI 1-1-VTI 12-1**,



VTI 1-1-VTI 12-1

iv) hỗn hợp tương ứng của **VTI-1-1 -VTI 12-1**, 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) và *O*-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)hyđroxylamin (NH_2OTHP) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng; chiết với CH_2Cl_2 (3 lần); pha hữu cơ tách ra, làm khan

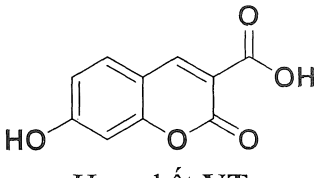
bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn; hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol; làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được hợp chất **VTI 1-VTI 12**,



VTI 1-VTI 12

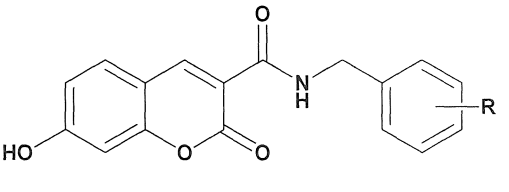
27. Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (II) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 25, quy trình này bao gồm các bước:

i) đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2,4-đihyđroxybenzaldehyt và axit Meldrum trong H_2O ở 100°C trong 10 giờ; kết thúc phản ứng; sản phẩm không tan được lọc và rửa nhiều lần trên phễu Buckner bằng nước cất; sấy khô sản phẩm trong tủ sấy thu được chất rắn **VT** dạng bột màu nâu nhạt;



Hợp chất **VT**

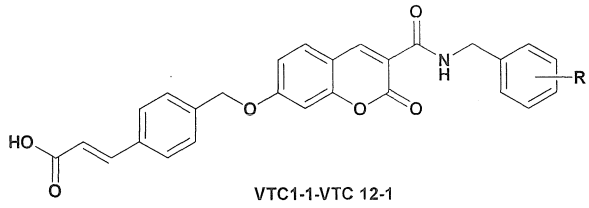
ii) hỗn hợp gồm axit 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic (**VT**); 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) trong DMF được khuấy ở 0°C trong 30 phút; sau đó thêm vào đó một trong số các amin tướng ứng được chọn từ: 4-metoxybenzylamin, 3-metoxybenzylamin, 2-metoxybenzylamin, 4-metylbenzylamin, 3-metylabenzylamin, 2-metylbenzylamin, 4-clobenzylamin, 3-clobenzylamin, 2-clobenzylamin, 4-flobenzylamin, 3-flobenzylamin, 2-flobenzylamin; phản ứng tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 giờ sau đó ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ; phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng HCl 1M; kết tủa tạo thành được rửa nhiều lần với nước; sấy ở 60 °C trong 10 giờ thu được sản phẩm amit **VT1-VT12**,



VT 1-VT 12

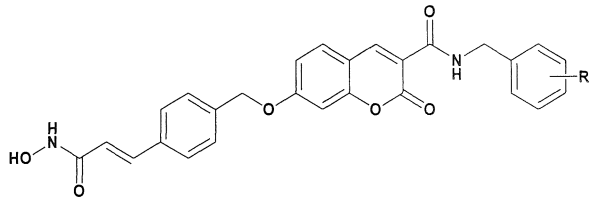
iii) cho từ metyl (E)-3-(4-(brommetyl)phenyl)acrylat vào hỗn hợp gồm các hợp chất VT1-

VT12 tương ứng thu được ở trên, K_2CO_3 và một lượng rất nhỏ xúc tác KI trong DMF; hỗn hợp phản ứng được khuấy trong vòng 3 giờ; theo dõi sự chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; kết thúc phản ứng, thêm H_2O lạnh vào bình phản ứng, trung hoà bằng HCl 1M đến pH = 7; kết tủa màu trắng được lọc rửa nhiều lần với nước, sản phẩm thu được là các este trung gian; được sấy khô trong tủ sấy ở 60°C; este này sau đó được hòa tan trong hệ dung môi DCM:MeOH=1:1; LiOH được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng TLC; sau đó, thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng, chiết với DCM (3 lần) và thu lấy pha nước; pha nước được axit hóa tới pH = 3 bằng HCl 1M; kết tủa được lọc rửa nhiều lần với nước; loại tạp bằng silica gel thu được hợp chất **VTC 1-1-VTC 12-1**,



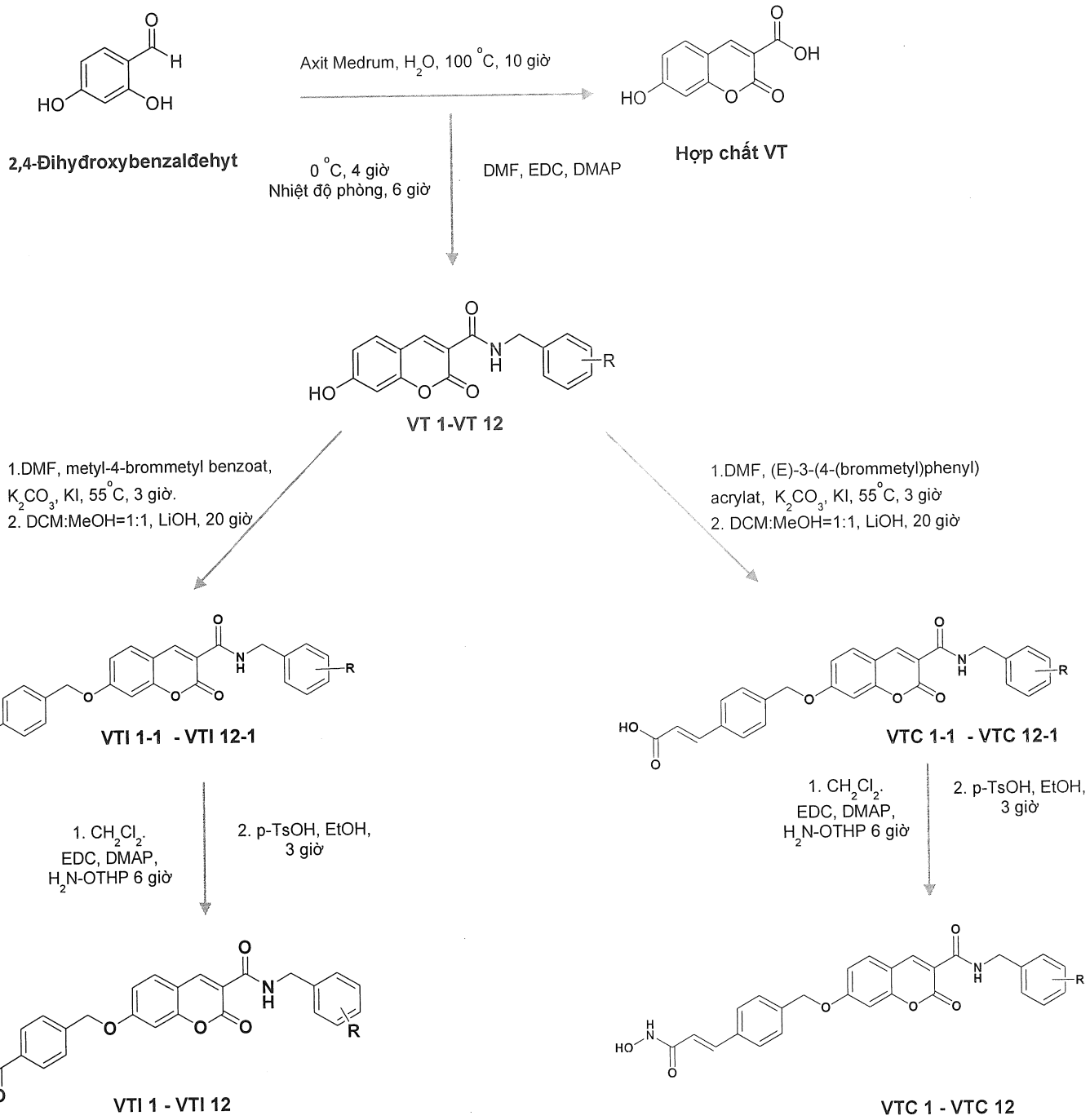
VTC1-1-VTC 12-1

iv) hỗn hợp bao gồm **VTC-1-1 -VTC 12-1**, 1-etyl-3-carbodiimid hyđroclorua (EDC.HCl), 4-đimetylaminopyriđin (DMAP) và *O*-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)hyđroxylamin (NH_2OTHP) trong CH_2Cl_2 được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 6 giờ; kiểm soát phản ứng bằng TLC sử dụng hệ dung môi (CH_2Cl_2: MeOH = 30:1); thêm H_2O vào hỗn hợp phản ứng; chiết với CH_2Cl_2 (3 lần); pha hữu cơ tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất chân không thu được chất rắn; hòa tan phần chất rắn thu được trong etanol; làm lạnh hỗn hợp và nhỏ *p*-TsOH vào hỗn hợp trên và khuấy thêm 3 giờ; loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm; rửa cặn thu được bằng metanol lạnh thu được hợp chất **VTC 1-VTC 12** có công thức:



VTC 1 - VTC 12.

Hình. 1


Axit Medrum, H2O, 100 °C, 10 giờ
2,4-Đihyđroxybenzalđehyt
Hợp chất VT
0 °C, 4 giờ
Nhiệt độ phòng, 6 giờ
DMF, EDC, DMAP
VT 1-VT 12
1.DMF, metyl-4-brommetyl benzoat, K2CO3, KI, 55°C, 3 giờ.
2. DCM:MeOH=1:1, LiOH, 20 giờ
1.DMF, (E)-3-(4-(brommetyl)phenyl) acrylat, K2CO3, KI, 55°C, 3 giờ
2. DCM:MeOH=1:1, LiOH, 20 giờ
VTI 1-1 - VTI 12-1
VTC 1-1 - VTC 12-1
1. CH2Cl2. EDC, DMAP, H2N-OTHP 6 giờ
2. p-TsOH, EtOH, 3 giờ
1. CH2Cl2. EDC, DMAP, H2N-OTHP 6 giờ
2. p-TsOH, EtOH, 3 giờ
VTI 1 - VTI 12
VTC 1 - VTC 12