(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) **1-0019741**

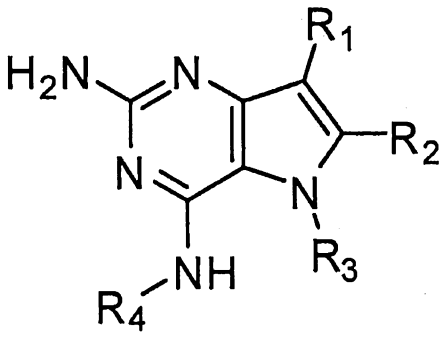
(51)[7] **C07D 487/04**, A61K 31/519, A61P 29/00, 31/12, 37/00

(13) **B**

(21) 1-2015-01322
(22) 09.10.2013
(86) PCT/EP2013/070990 09.10.2013
(87) WO2014/056953 17.04.2014
(30) 12187994.4 10.10.2012 EP
(45) 25.09.2018 366
(43) 25.08.2015 329
(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland
(72) MC GOWAN, David Craig (US), LAST, Stefaan Julien (BE), PIETERS, Serge Maria Aloysius (NL), EMBRECHTS, Werner (BE), JONCKERS, Tim Hugo Maria (BE), RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (FR)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYROLO[3,2-D]PYRIMIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM VIRUT VÀ CÁC BỆNH KHÁC

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolo[3,2-d]pyrimidin có công thức (I) dưới đây, quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó để sử dụng trong điều trị và/hoặc liệu pháp điều trị bệnh.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolo[3,2-d]pyrimidin, quy trình điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa nó để sử dụng trong điều trị và/hoặc liệu pháp điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế liên quan đến việc sử dụng các hợp chất pyrolo-pyrimidin, cụ thể là việc sử dụng hợp chất pyrolo[3,2-d]pyrimidin trong điều trị các bệnh nhiễm virut, các rối loạn miễn dịch hoặc viêm, trong đó có liên quan đến quá trình điều biến, hoặc chủ vận các thụ thể giống Toll (TLR: toll-like receptor). Các thụ thể giống Toll là các protein xuyên màng sơ cấp được đặc trưng bởi miền ngoại bào giàu leuxin và phần mở rộng tế bào chất chứa vùng được bảo tồn. Hệ miễn dịch bẩm sinh có thể nhận biết các kiểu mẫu phân tử gắn liền với mầm bệnh thông qua các TLR được biểu hiện trên bề mặt tế bào của một số loại tế bào miễn dịch nhất định. Việc nhận biết các mầm bệnh lạ kích hoạt quá trình sản xuất các xytokin và điều tiết tăng các phân tử đồng kích thích trên các thực bào. Điều này dẫn đến sự điều biến tập tính của tế bào T.

Phần lớn các loài động vật có vú đều có từ mười đến mười lăm loại thụ thể giống Toll. Mười ba TLR (được đặt tên đơn giản là TLR1 đến TLR13) đã được nhận diện ở người và chuột nhắt, và các dạng tương đương của nhiều loại trong số chúng đã được phát hiện ở các loài động vật có vú khác. Tuy nhiên, các dạng tương đương của TLR nhất định mà được phát hiện ở người thì không có mặt ở tất cả các động vật có vú. Ví dụ, gen mã hóa cho protein tương tự với TLR10 ở người có mặt ở chuột nhắt, nhưng có vẻ như đã bị phá hủy tại một thời điểm nào đó trong quá khứ bởi retrovirut. Mặt khác, chuột nhắt biểu hiện các TLR 11, 12 và 13, không có loại nào trong số này được biểu hiện ở người. Các loài động vật có vú khác có thể biểu hiện các TLR mà không tìm thấy ở người. Các loài không phải động vật có vú khác có thể có các TLR khác biệt với các động vật có vú, minh chứng là TLR14, mà được phát hiện thấy ở cá xem sao Takifugu. Điều này có thể làm phức tạp quá trình sử dụng các động vật thí nghiệm làm mô hình về tính miễn dịch bẩm sinh ở người.

Để biết chi tiết về các thụ thể giống Toll, xem các bài báo sau đây: Hoffmann, J.A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004.

Các hợp chất thể hiện hoạt tính trên các thụ thể giống Toll đã được mô tả trước đó như các dẫn xuất dị vòng trong WO2000006577, các dẫn xuất adenin trong WO 98/01448 và WO 99/28321, và các pyrimidin trong WO 2009/067081.

Trong liệu pháp điều trị một số bệnh nhiễm virut nhất định, có thể tiêm interferon (IFN-alfa) đều đặn, như trường hợp đối với virut viêm gan C (HCV) (Fried et. al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, N Engl J Med 2002; 347: 975-82). Các chất gây cảm ứng IFN dạng phân tử nhỏ khả dụng qua đường miệng mang lại các lợi thế tiềm năng là tính sinh miễn dịch giảm và sự tiện lợi trong việc sử dụng. Do đó, các chất gây cảm ứng IFN mới là lớp dược chất mới có hiệu quả tiềm năng trong điều trị các bệnh nhiễm virut. Để biết một ví dụ trong tài liệu kỹ thuật về chất gây cảm ứng IFN dạng phân tử nhỏ có tác dụng kháng virut, xem ấn phẩm: De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. Science 1978, 200, 563-565.

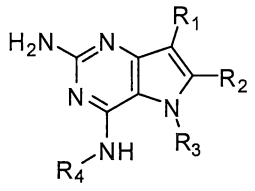
Interferon alpha cũng được dùng cho bệnh nhân ở dạng tổ hợp với các thuốc khác trong điều trị một số loại bệnh ung thư nhất định (Eur. J. Cancer (46) p 2849–57, và Cancer Res. 1992 (*52*) p.1056). Các chất chủ vận TLR 7/8 cũng được quan tâm làm chất bổ trợ vacxin do chúng có khả năng gây ra đáp ứng Th1 rõ rệt (Hum.Vaccines, 2009 (5), 381−394).

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu lớn về các chất điều biến thụ thể giống Toll mới mà có tính chọn lọc ưu tiên và profin độ an toàn cải thiện so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tìm ra các chất điều biến thụ thể giống Toll mới mà có tính chọn lọc ưu tiên và profin độ an toàn cải thiện hơn so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

và muối dược dụng của nó, tiền dược chất solvat, chất đồng phân lập thể hoặc dạng đa hình của nó trong đó:

R_1 là H, flo hoặc metyl;

R_2 là H, halogen hoặc C_{1-3} alkyl;

R_3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng aryl tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ aryloxy, halogen, aryl, alkylamino, dialkylamino, heteroxycloalkyl, C_{1-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl, axit carboxylic, este của axit carboxylic, amit của axit carboxylic, nitril hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc

R_3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alken, C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{3-7} heteroxycloalkyl; hoặc

R_3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế tiếp bằng aryl;

R_4 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl, heteroaryl tùy ý được thế tiếp bằng C_{1-6} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế tiếp bằng C_{1-6} alkyl;

với điều kiện là 2-amino-4-(N-butylamino)-5-(alphametylbenzyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin được loại trừ.

Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I), trong đó R_3 là nhóm C_{1-3} alkyl được thế bằng aryl (được thế hoặc không được thế), và R_1, R_2 và R_4 có ý nghĩa như được mô tả trên đây.

Phương án thứ hai của sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó R_3 và R_4 là C_{1-3} alkyl được thế bằng aryl, tùy ý được thế tiếp như nêu trên.

Phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là hydro, R_2 là flo, và R_3 và R_4 có ý nghĩa như được mô tả trên đây.

Các phương án được ưu tiên khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là flo, R_2 là hydro, và R_3 và R_4 có ý nghĩa như được mô tả trên đây.

Các hợp chất được liệt kê trong các bảng I và II và có các số sau: # 89, 94, 101, 144, 154, 156, 175, 192, 209, 213 và 215 được quan tâm đặc biệt vì chúng có các tính chất theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hợp chất có công thức (I) và muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó có hoạt tính để dùng làm dược chất, đặc biệt là làm chất điều biến hoạt tính của thụ thể giống Toll (đặc biệt là TLR7 và/hoặc TLR8).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) này hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc.

Khía cạnh khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó có thể được sử dụng một cách thích hợp trong điều trị rối loạn bất kỳ trong đó có liên quan đến quá trình điều biến TLR7 và/hoặc TLR8.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "alkyl" chỉ hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon cụ thể.

Thuật ngữ "halogen" chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "alkenyl" chỉ alkyl như được xác định ở trên chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ vòng cacbon có số nguyên tử cacbon cụ thể.

Thuật ngữ "alkoxy" chỉ nhóm alkyl (chuỗi cacbon và hydro) liên kết đơn với oxy như, ví dụ, nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Thuật ngữ "aryl" có nghĩa là cấu trúc vòng thơm tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, đặc biệt là từ N và O. Cấu trúc vòng thơm này có thể có 5, 6 hoặc 7 nguyên tử vòng. Đặc biệt, cấu trúc vòng thơm này có thể có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Cấu trúc vòng thơm này cũng có thể được ngưng tụ với vòng aryl khác, tạo ra cấu trúc hai vòng (các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: quinolin, isoquinolin, quinazolin, benzoxazol).

Thuật ngữ "aryloxy" chỉ cấu trúc vòng thơm. Nhóm thơm này liên kết đơn với oxy (ví dụ, phenoxy).

Thuật ngữ "alken" chỉ chuỗi hydrocacbon không no có số nguyên tử cacbon cụ thể chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon.

Thuật ngữ "dị vòng" chỉ phân tử no hoặc no một phần và bao gồm tetrahydrofuran, dioxan hoặc các ete vòng khác. Dị vòng chứa nitơ bao gồm, ví dụ, azetidin, morpholin, piperidin, piperazin, pyrolidin, và các dị vòng tương tự. Các dị vòng khác bao gồm, ví dụ, thiomorpholin, dioxolinyl và các sulfon vòng.

Muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) bao gồm muối cộng axit và muối bazơ của chúng. Muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ các axit mà tạo ra muối không độc. Muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ mà tạo ra muối không độc.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng đã được solvat hóa hoặc dạng không được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả phức hợp phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol.

Thuật ngữ "dạng đa hình" chỉ khả năng tồn tại ở nhiều hơn một dạng hoặc cấu trúc tinh thể của hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình. Chúng có thể được thu nhận, ví dụ, ở dạng bánh rắn, bột hoặc màng bằng các phương pháp như làm kết tủa, làm kết tinh, làm khô lạnh, sấy phun hoặc làm khô theo kiểu bay hơi. Chúng có thể được sử dụng ở dạng đơn lẻ hoặc ở dạng tổ hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc ở dạng tổ hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Thông thường, chúng sẽ được sử dụng ở dạng chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Thuật ngữ "tá dược" được sử dụng trong bản mô

tả này để mô tả thành phần bất kỳ mà không phải là (các) hợp chất theo sáng chế. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố như cách thức sử dụng cụ thể, tác dụng của tá dược đối với độ hòa tan và độ ổn định, và bản chất của dạng liều.

Các hợp chất theo sáng chế hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng. Để làm các chế phẩm thích hợp, có thể kể đến tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho các thuốc dùng qua đường nội hấp. Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng có tác dụng của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, làm thành phần hoạt tính được kết hợp bằng cách trộn kỹ với chất mang dược dụng, chất mang này có thể có rất nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng. Tốt hơn là các dược phẩm này ở dạng liều đơn vị thích hợp, ví dụ, để sử dụng qua đường miệng, trực tràng hoặc qua da. Ví dụ, để bào chế các chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường bất kỳ trong số các môi trường dược dụng thông thường có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các môi trường tương tự đối với các trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xi rô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc các chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất liên kết, chất gây rã và các chất tương tự đối với các trường hợp chế phẩm dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, nên viên nén và viên nang là các dạng đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này, các chất mang rắn dược dụng hiển nhiên được sử dụng. Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn mà có thể được chuyển hóa, trong khoảng thời gian ngắn trước khi sử dụng, thành các chế phẩm dạng lỏng. Trong các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường tính thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này không tạo ra tác dụng có hại đáng kể đối với da. Các chất phụ gia này có thể tạo thuận lợi cho việc sử dụng cho da và/hoặc có thể là hữu ích để bào chế các chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo nhiều cách, ví dụ, ở dạng miếng dán trên da, ở dạng bôi đúng chỗ (spot-on), ở dạng thuốc mỡ. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách xông hít hoặc bơm bằng các phương pháp và các chế phẩm đã được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này cho việc sử dụng theo cách này. Do đó, thông thường, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phổi ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô.

Đặc biệt thuận lợi nếu bào chế các dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và đồng đều về liều lượng. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các đơn vị tách rời về mặt vật lý thích hợp ở dạng liều lượng đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng đã định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Các ví dụ về dạng liều đơn vị này là viên nén (bao gồm viên nén có chia phần hoặc có lớp bao), viên nang, viên tròn, bột đóng gói, viên nhện (wafer), thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch có thể tiêm được và dạng tương tự, và các liều bội được phân chia của chúng.

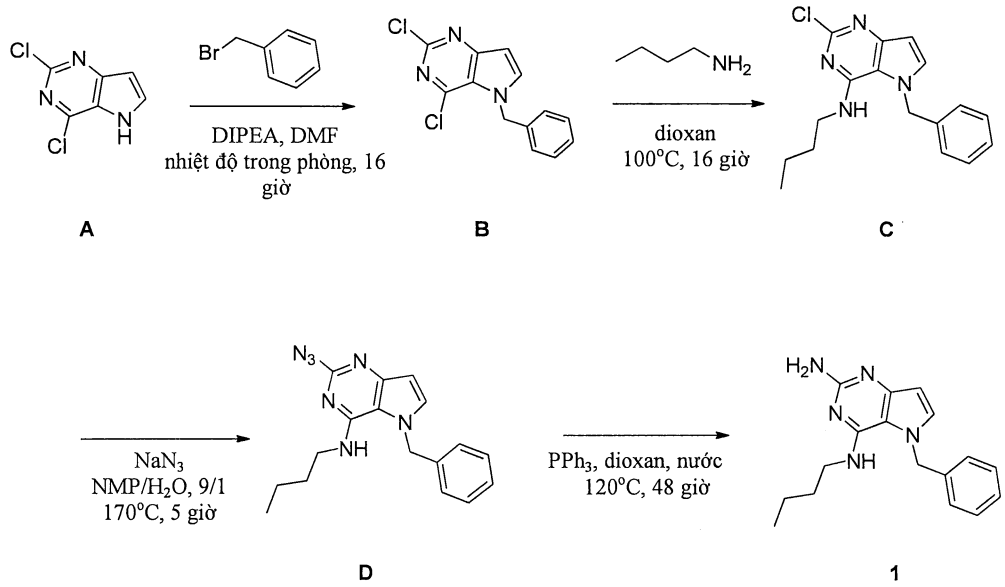
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều trị bệnh lây nhiễm sẽ có khả năng xác định được lượng có tác dụng từ các kết quả thử nghiệm được thể hiện dưới đây. Nhìn chung, dự định là lượng hằng ngày có tác dụng sẽ nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 50mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 10mg/kg thể trọng. Có thể là thích hợp nếu sử dụng liều cần thiết ở dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều phân liều vào các khoảng cách thời gian thích hợp trong suốt cả ngày. Các dạng phân liều này có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa từ 1 đến 1000mg, và đặc biệt là từ 5 đến 200mg thành phần hoạt tính trong mỗi dạng liều đơn vị.

Liều lượng và tần suất sử dụng chính xác phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng, và tình trạng thể chất nói chung của bệnh nhân cụ thể cũng như thuốc khác mà cá thể có thể đang dùng, như đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực lý thuật này. Ngoài ra, hiển nhiên là lượng có tác dụng có thể được làm giảm đi hoặc được làm tăng lên tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ điều trị kê đơn hợp chất theo sáng chế. Do đó, khoảng trị số về lượng có tác dụng nêu trên chỉ là hướng dẫn và không nhằm làm giới hạn phạm vi hoặc ứng dụng của sáng chế ở bất kỳ mức độ nào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

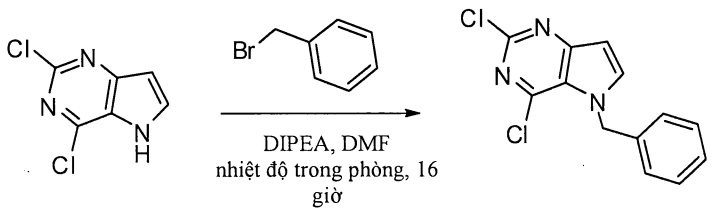
Phần thực nghiệm

Sơ đồ 1. Sơ đồ phản ứng tổng



Các hợp chất thuộc loại A trong sơ đồ 1 có thể được alkyl hóa bằng benzyl bromua bằng cách sử dụng dung môi phân cực không proton, ví dụ, DMF. Phản ứng của alkyl halogenua với hợp chất trung gian A cần đến bazơ mạnh hơn (ví dụ, xesi cacbonat) và có thể là cần đến thời gian phản ứng dài hơn và/hoặc nhiệt độ gia tăng. Việc thay thế clo trong hợp chất trung gian B bằng amin để tạo ra các hợp chất thuộc loại C có thể cần đến việc gia nhiệt bổ sung hoặc thời gian phản ứng kéo dài như được quan sát thấy với các rượu amino (về quy trình điều chế rượu amino, tham khảo WO2009067081 và WO2008147697). Việc thay thế clo trong hợp chất trung gian B bằng amin cũng có thể được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi phân cực (ví dụ, DMF hoặc axetonitril). Các bazơ khác nhau có thể được sử dụng để hỗ trợ cho phản ứng từ B thành C bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bazơ sau: trietylamin, diisopropylamin, xesi cacbonat, kali cacbonat hoặc natri hydrua. Việc khử nhóm azido trong các hợp chất được biểu thị bởi hợp chất trung gian D nêu trên cũng có thể được tiến hành trên Pd/C trong môi trường khí hydro. Các hợp chất trung gian B, C và D chứa flo có thể được thế theo các quy trình giống như các chất tương tự không được thế, do đó, các sơ đồ phản ứng được mô tả áp dụng được cho cả hai loại hợp chất.

Điều chế hợp chất trung gian B

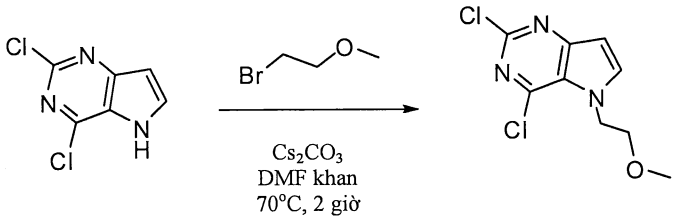


A B

2,4-diclo-5H-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin [CAS 63200-54-4] (1g, 5,319mmol), DMF (10mL), DIPEA (2,75mL, 16mmol) và benzyl bromua (0,7mL, 5,85mmol) được cho vào lọ loại 50mL. Lọ này được đóng kín và được lắc trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian B.

LC-MS (M+H) m/z = 278

Điều chế hợp chất trung gian B2

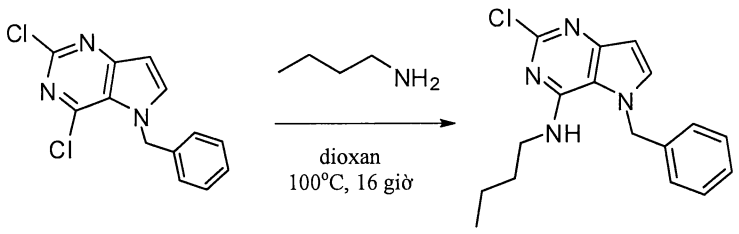


A **B2**

Hợp chất trung gian A (50mg, 0,27mmol), DMF khan (1mL), xesi cacbonat (0,259g, 0,8mmol) và tiếp theo là 2-bromoetyl metyl ete (0,03mL, 0,29mmol) được cho vào lọ loại 50mL có trang bị máy khuấy từ. Lọ này được đóng kín, và phản ứng được để trong điều kiện khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian B2.

LC-MS (M+H) m/z = 246

Điều chế hợp chất trung gian C

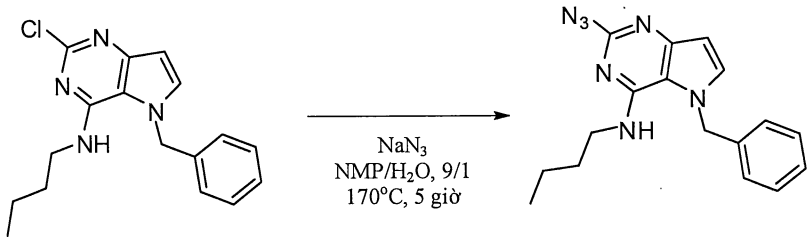


B C

Hợp chất trung gian B (1,4g, 5,03mmol), *n*-butylamin (0,59mL, 6,04mmol) và 1,4-dioxan (5mL) được cho vào bình đáy tròn loại 50mL có trang bị máy khuấy từ. Bình này được trang bị bộ ngưng tụ hồi lưu và được gia nhiệt trong điều kiện khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian C.

LC-MS (M+H) m/z = 315

Điều chế hợp chất trung gian D

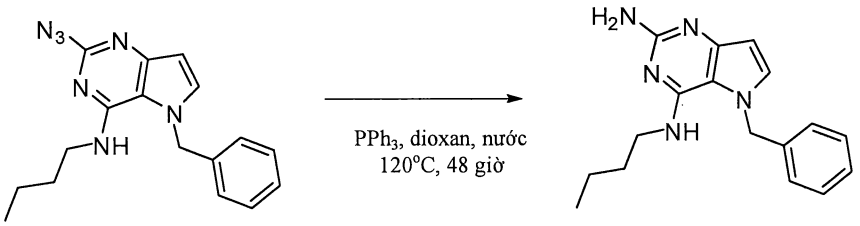


C D

Hợp chất trung gian C (1g, 3,18mmol), natri azit (0,62g, 9,53mmol) và NMP:nước (9:1, 4mL) được cho vào lọ thủy tinh có trang bị máy khuấy từ. Lọ thủy tinh này được đóng kín và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện khuấy đến 170°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (20mL) và được rửa bằng nước (5 x 15mL). Lớp hữu cơ được làm khan trên magie sulfat, các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian D.

LC-MS (M+H) m/z = 322

Quy trình điều chế hợp chất 1

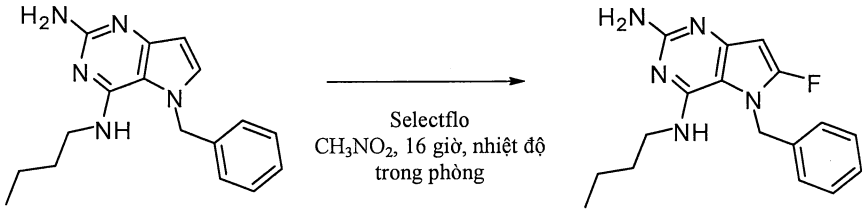


D 1

Hợp chất trung gian D (100mg, 0,311mmol), 1,4-dioxan (4mL), nước (1mL) và triphenylphosphin (245mg, 0,93mmol) được cho vào lọ thủy tinh có trang bị máy khuấy từ. Lọ thủy tinh này được đóng kín và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện khuấy đến 120°C trong 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien diclometan đến metanol 10% trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **1**.

LC-MS (M+H) m/z = 296

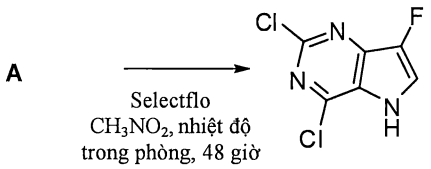
Quy trình điều chế hợp chất 86



1 86

Hợp chất 1 (110mg, 0,372mmol), nitrometan (1,5mL) và selectflo (198mg, 0,56mmol) được cho vào lọ thủy tinh có trang bị máy khuấy từ. Lọ thủy tinh này được đóng kín và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký pha đảo. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 86.

Điều chế hợp chất trung gian E

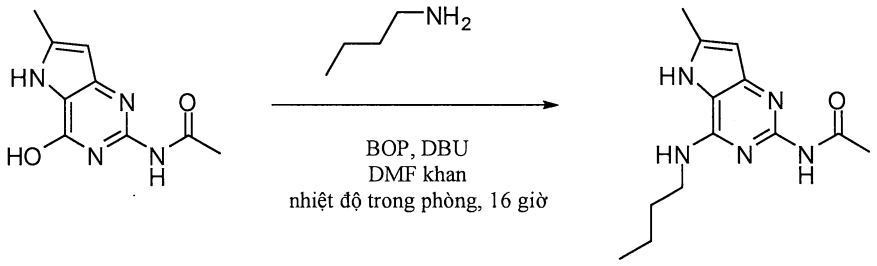


E

Hợp chất trung gian A (600mg, 3,19mmol), nitrometan (10mL) và selectflo (5,67g, 16mmol) được cho vào lọ thủy tinh có trang bị máy khuấy từ. Lọ thủy tinh này được đóng kín và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. $NaHCO_3$ (bão hòa trong nước, 10mL) được thêm vào và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khan qua magie sulfat, các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian E ở dạng thô, hợp chất này được sử dụng ở dạng nguyên dạng trong bước tiếp theo.

LC-MS (M+H) m/z = 206

Điều chế hợp chất trung gian G



F G

Bước 1.

Hợp chất trung gian F được điều chế theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 9 trong sơ đồ 3, trang 44 của WO2010006025. Ngoại trừ việc nhóm axetyl được sử dụng thay cho nhóm trimetylaxetyl.

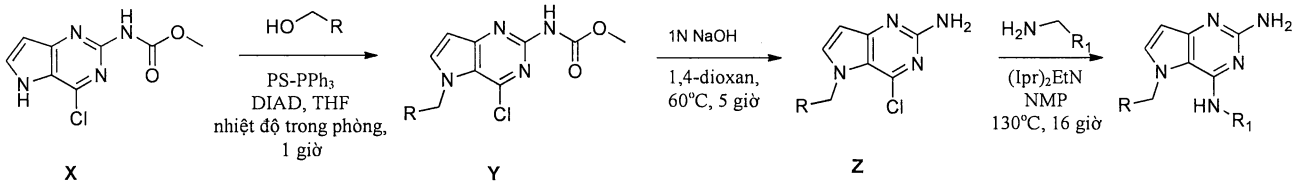
Bước 2. Điều chế hợp chất trung gian G

Hợp chất trung gian F (200mg, 0,97mmol), DMF khan (5mL), DBU (0,435mL, 2,91mmol) và BOP (536mg, 1,2mmol) được cho vào lọ thủy tinh loại 50mL có trang bị máy khuấy từ. Hỗn hợp phản ứng trở thành dung dịch sau khi khuấy trong vài phút, sau đó *n*-butylamin (0,48mL, 4,85mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký pha đảo.

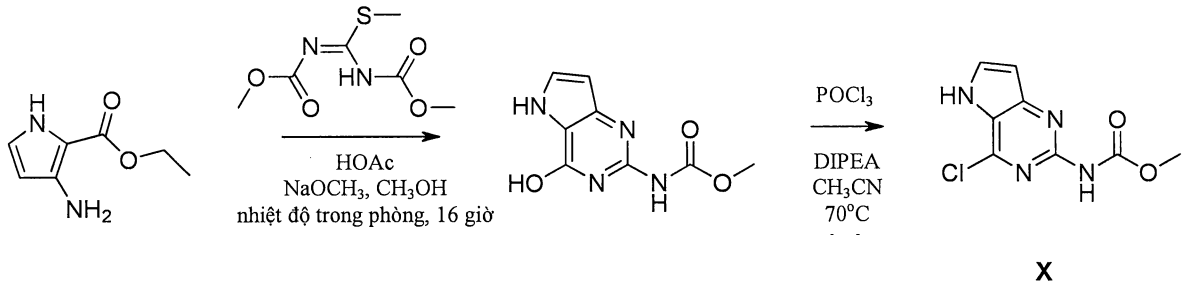
LC-MS (M+H) m/z = 262

Sơ đồ 2. Sơ đồ phản ứng tổng



Quy trình tổng quát. Các hợp chất thuộc loại **X** trong sơ đồ 2 có thể được tạo chức với các rượu bằng cách sử dụng các điều kiện Mitsunobu trong dung môi phân cực không proton, ví dụ, THF. Việc phân cắt metyl carbamat được thực hiện trong điều kiện bazơ trong 1,4-dioxan để tạo ra hợp chất trung gian Z. Việc thay thế clo trong hợp chất trung gian Z được thực hiện bằng amin và bazơ (ví dụ, NaH) trong dung môi phân cực (ví dụ, NMP) để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

Điều chế hợp chất trung gian X

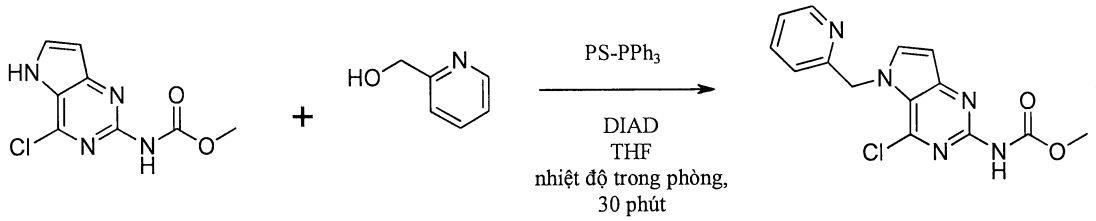


Hợp chất 3-amino-2-etoxycarbonylpyrol hydroclorua (25,8g, 135,3mmol) được phân tách giữa diclometan và $NaHCO_3$ bão hòa, được làm khan qua $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong metanol (500mL) cùng với 1,3-bis(metoxycarbonyl)-2-metyl-2-thiopseudoure (32,1g, 156mmol) và axit axetic (39mL, 677mmol) và được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa xuất hiện và tiếp tục khuấy qua đêm. Natri metoxit (73,1g, 1353mmol) được thêm vào. Sự tỏa nhiệt được quan sát thấy và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa đến độ pH=5 bằng cách thêm axit axetic và chất kết tủa được lọc ra, được nghiền trong nước (2 x 350mL), axetonitril (1 x 350mL) và diisopropylete (1 x

350mL). Metyl N-(4-hydroxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2-yl)carbamat thu được được làm khô trong lò.

Metyl N-(4-hydroxy-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2-yl)carbamat (25g, 120mmol) được phân tán vào axetonitril (350mL) trong bình nhiều cổ loại 500mL ở nhiệt độ trong phòng. $POCl_3$ (22,1mL, 238,2mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong khi khuấy bằng thiết bị khuấy cơ học trên không (300 vòng/phút). Bazơ Hunig (41,4mL, 240,2mmol) được thêm từng giọt bằng bơm tiêm với lưu lượng là 0,2mL/phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào dung dịch có khuấy chứa natri axetat (78,8g, 961mmol) trong nước (500mL) ở 45°C. Các chất hữu cơ được làm bay hơi và chất lỏng còn lại được khuấy và được làm nguội bằng bể nước đá. Chất rắn tạo thành được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng axetonitril và được nghiền trong diisopropylete để thu được hợp chất trung gian X dưới dạng chất rắn mà được làm khô trong chân không.

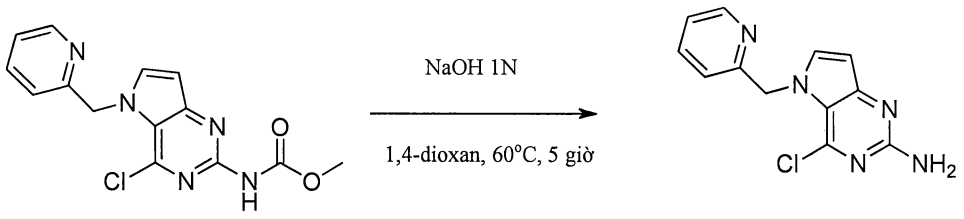
Điều chế hợp chất trung gian Y



X Y

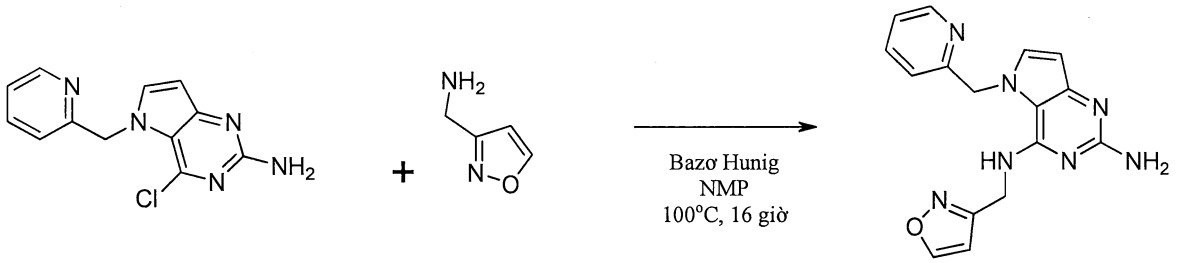
Hợp chất DIAD (6,9mL, 33mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa hợp chất trung gian X (5g, 22mmol), 2-pyridinmetanol (2,6mL, 26,5mmol) và triphenylphosphin liên kết polystyren (18,4g, 55,2mmol) trong THF khan (153mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien diclometan:metanol 100:0 đến 90:10. Các phân đoạn sản phẩm được thu gom và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tái kết tinh trong axetonitril, được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất trung gian Y dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất trung gian Z



Y Z

Hợp chất trung gian Y (4,5g, 14,2mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (68mL) trong bình đáy tròn loại 100mL và NaOH 1N (34mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng nước và chất kết tủa được phân lập bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất trung gian Z. Sản phẩm này được sử dụng ở dạng nguyên dạng trong bước tiếp theo.



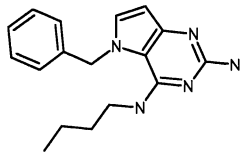
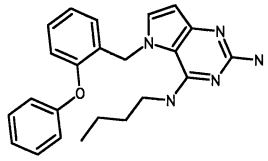
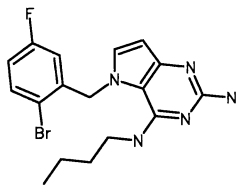
Z 155

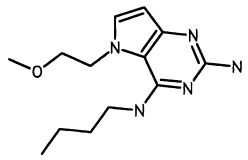
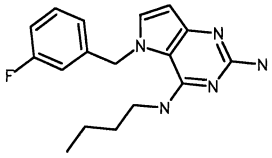
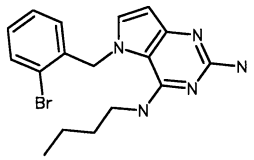
Hợp chất trung gian Z (175mg, 0,67mmol), isoxazol-3-yl-metylamin hydroclorua (136mg, 1,0mmol) và diisopropyletylamin (173mg, 1,3mmol) được hòa tan trong NMP (2,4mL) trong lọ thủy tinh loại 7 mL. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội và được cô trong chân không. Hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10µm, 200g, 5cm), pha động: dung dịch NH_4OAc 0,25% trong nước, metanol), các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cô trong chân không. Sản phẩm được nghiền trong axetonitril, được tách bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 155 dưới dạng chất rắn màu trắng.

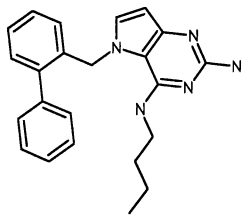
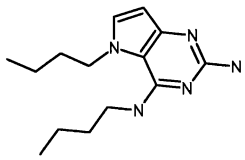
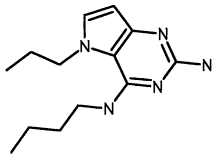
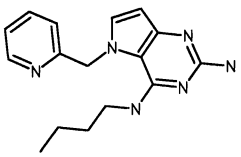
Bảng 1. Các hợp chất có công thức (I) và dữ liệu phân tích tương ứng.

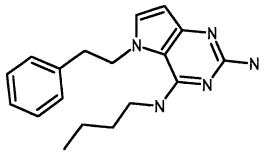
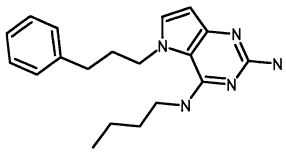
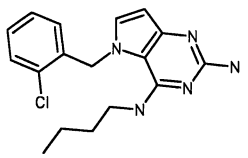
Các hợp chất được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong phần thực nghiệm. *R chỉ chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có cấu hình chưa biết, được vẽ ở

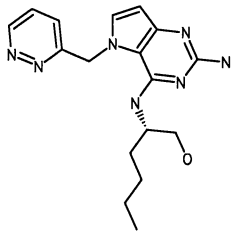
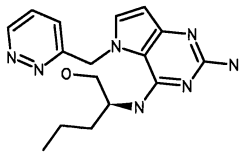
dạng cấu hình R. *S chỉ chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có cấu hình chưa biết, được vẽ ở dạng cấu hình S.

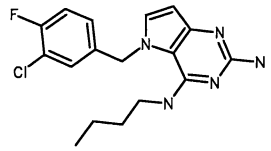
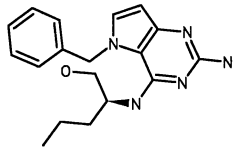
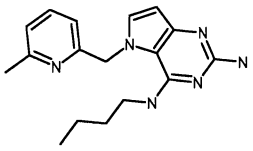
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
1		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,98 - 1,11 (m, 2 H), 1,33 (dt, J=14,5, 7,2 Hz, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 5,48 (s, 6 2 H), 5,75 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 5,98 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 4 H)	B, 0,88	296
2		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,76 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,07 (dq, *J*=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 3,31 (td, *J*=6,8, 5,6 Hz, 2 H), 4,90 (t, *J*=4,9 Hz, 1 H), 5,12 (br. s., 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,21 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,71 - 6,79 (m, 1 H), 6,86 - 6,94 (m, 3 H), 6,97 - 7,05 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H)	A, 2,82	388
3		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,96 - 1,09 (m, 2 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 2 H), 5,55 (s, 4 H), 5,85 (dd, J=9,7, 2,6 Hz, 1 H), 5,98 (t, J=5,0 Hz, 1 H), 6,08 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,11 (td, J=8,5, 3,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J=8,8, 5,3 Hz, 1 H)	A, 2,49	393

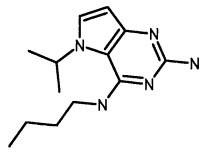
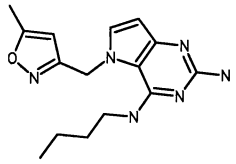
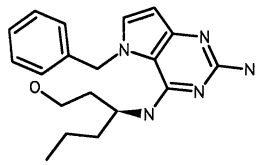
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
4		^{1}H NMR (300MHz,CLOROFOM-*d*) *δ ppm* 0,91 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,43 (td, J=7,1, 5,3 Hz, 2 H), 3,69 - 3,77 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 5,73 (br. s., 1 H), 6,20 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,11 (br. s., 1 H)	A, 1,95	264
5		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,74 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 0,90 - 1,07 (m, 2 H), 1,11 - 1,17 (m, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 4,40 (br. s., 1 H), 4,94 (br. s., 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,23 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 7,30 (td, *J*=8,0, 5,8 Hz, 1 H)	A, 2,29	314
6		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,72 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 0,88 - 1,03 (m, 2 H), 1,14 - 1,27 (m, 2 H), 3,24 (td, *J*=6,7, 5,3 Hz, 2 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,89 (br. s., 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,24 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,46 - 6,53 (m, 1 H), 6,99 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H)	A, 2,47	375

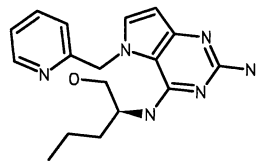
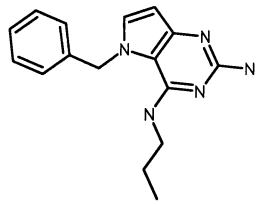
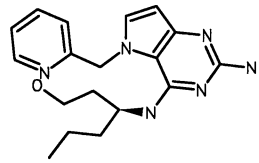
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
7		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,74 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 0,86 - 1,01 (m, 2 H), 1,06 - 1,18 (m, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 2 H), 4,31 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H), 5,18 (br. s., 2 H), 5,19 - 5,24 (m, 2 H), 6,20 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,21 - 7,47 (m, 8 H)	A, 2,78	372
8		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,06 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 1,66 (m, 4 H), 3,44 - 3,54 (m, 2 H), 4,28 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 5,99 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,17 (br. s., 2 H), 6,79 (br. s., 1 H), 7,28 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	A, 2,28	262
9		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,36 (dq, J=15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,52 - 1,65 (m, 2 H), 1,76 (sxt, J=7,3 Hz, 2 H), 3,52 (td, J=7,1, 5,6 Hz, 2 H), 4,07 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,17 - 5,30 (m, 1 H), 5,52 (br. s., 2 H), 6,09 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=3,0 Hz, 1 H)	A, 2,06	248
10		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,38 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,56 - 1,68 (m, 2 H), 3,49 (td, J=7,1, 5,1 Hz, 2 H), 5,28 (s, 2 H),	A, 2,14	297

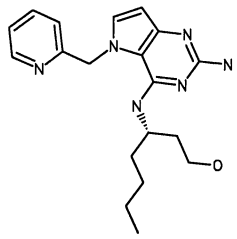
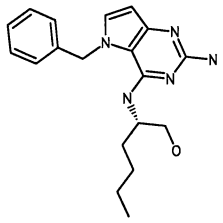
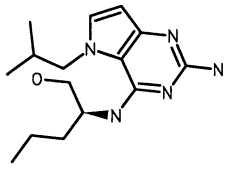
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		5,78 (br. s., 2 H), 6,18 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,34 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,7 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 8,58 (br. s., 1 H)		
11		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,39 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,63 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 2,90 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 4,55 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 5,94 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,33 (br. s., 2 H), 6,97 (br. s., 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 3 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H)	A, 2,42	310
12		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,34 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,57 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,91 (quin, J=7,5 Hz, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 4,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 5,94 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,32 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 4 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H)	A, 2,6	324
13		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 0,81 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,06 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 3,32 (td, J=6,7, 5,4 Hz, 2 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,51 (br. s., 2 H), 5,44 (s, 2 H), 6,31 (d,	A, 2,47	330

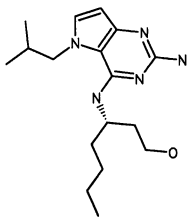
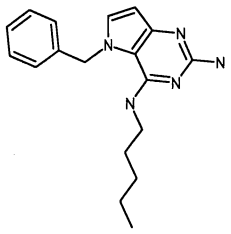
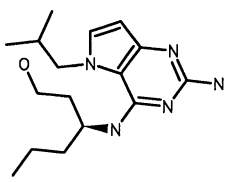
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=3,2 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1 H)		
14		^{1}H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) ppm 0,89 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,20 - 1,27 (m, 1 H), 1,28 - 1,41 (m, 4 H), 1,64 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,61 (dd, J=11,2, 6,9 Hz, 1 H), 3,77 (dd, J=11,0, 2,8 Hz, 1 H), 4,24 (td, J=6,9, 2,8 Hz, 1 H), 4,57 (br. s., 2 H), 5,48 - 5,68 (m, 2 H), 6,21 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J=8,4, 4,9 Hz, 1 H), 9,16 (dd, J=5,0, 1,3 Hz, 1 H)	B, 0,63	342
15		^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,13 - 1,32 (m, 3 H), 1,46 - 1,69 (m, 3 H), 2,39 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 3,61 (d, J=5,5 Hz, 2 4 H), 4,31 (dd, J=8,8, 5,0 Hz, 1 H), 5,62 - 5,87 (m, 2 H), 6,13 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J=8,5, 5,0 Hz, 1 H), 9,14 (dd, J=4,9, 1,6 Hz, 1 H)	B, 0,55	328

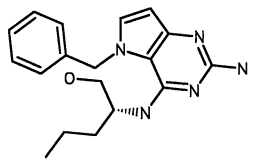
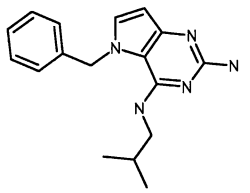
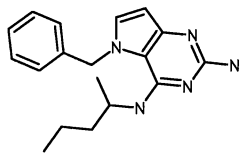
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
16		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,77 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,02 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,15 - 1,29 (m, 2 H), 3,25 (td, J=6,8, 5,4 Hz, 2 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 4,42 (br. s., 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,20 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J=8,5, 4,3, 2,2 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 2 H)	A, 2,5	348
17		^{1}H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,69 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,80 - 0,93 (m, 2 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 3,24 (br. s., 2 H), 4,06 - 4,16 6 (m, 1 H), 4,63 (br. s., 1 H), 5,03 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,40 - 5,57 (m, 2 H), 5,99 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H), 7,36 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	B, 0,79	326
18		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,18 - 1,39 (m, 2 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 5,96 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,03 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 7,71 (t, J=7,7 Hz, 1 H)	A, 1,68	311

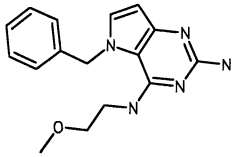
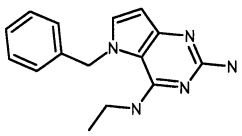
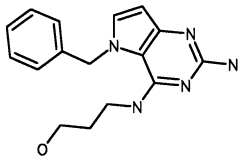
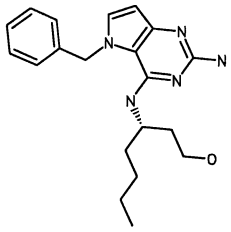
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
19		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 2 H), 1,45 (d, J=6,3 Hz, 6 H), 1,67 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,95 (dt, J=12,9, 6,4 Hz, 1 H), 6,18 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 6,73 (br. s., 2 H), 7,29 (br. s., 1 H), 7,57 (d, J=3,2 Hz, 1 H)	A, 1,51	248
20		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,27 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,51 (quin, J=7,2 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 3,26 - 3,44 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 5,83 - 5,87 (m, 1 H), 5,97 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,11 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=3,0 Hz, 1 H)	A, 1,45	301
21		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,82 - 0,98 (m, 2 H), 1,17 - 1,36 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 3,21 - 6 3,31 (m, 2 H), 4,17 - 4,29 (m, 1 H), 4,49 (br. s., 1 H), 5,24 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,41 - 5,58 (m, 2 H), 6,00 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 (d, J=3,0 Hz, 1 H)	B, 0,83	340

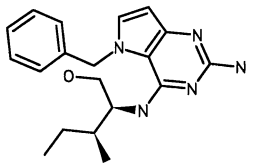
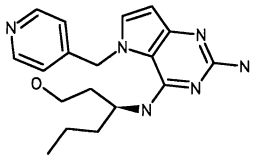
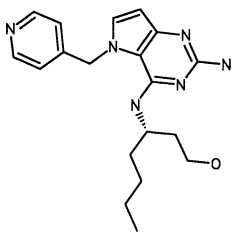
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
22		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,15 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,64 (td, *J*=8,0, 5,0 Hz, 1 H), 3,50 - 3,54 (m, 2 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 4,35 (td, *J*=8,5, 4,8 Hz, 1 H), 5,45 - 5,64 (m, 2 H), 6,14 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,77 (br. s., 2 H), 7,43 (ddd, *J*=7,7, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,91 (td, *J*=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,50 - 8,58 (m, 1 H)	B, 0,69	327
23		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,67 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,25 (sxt, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,24 (td, *J*=7,0, 5,4 Hz, 2 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,16 (br. s., 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,30 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 3 H), 7,32 - 7,47 (m, 3 H)	A, 2,15	282
24		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,13 - 1,24 (m, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,55 - 1,76 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,28 - 4,37 (m, 1 H) 4,47 (br. s., 1 H) 5,35 (s, 2 H) 5,43 - 5,51 (m, 2 H) 5,97 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,37 (ddd, J=7,53, 5,02, 1,00 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 7,84 (td, J=7,65, 1,76 Hz, 1 H)	B, 0,71	341

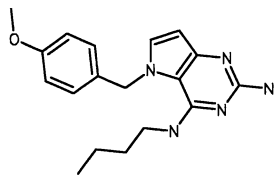
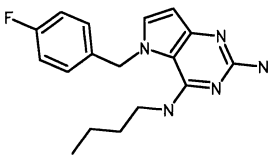
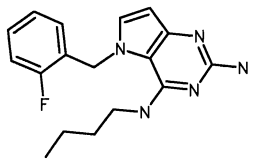
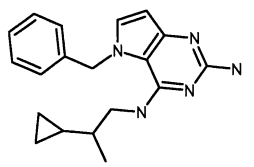
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		8,53 (dt, J=4,00, 0,80 Hz, 1 H)		
25		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 - 0,85 (m, 3 H) 1,09 - 1,18 (m, 2 H) 1,18 - 1,30 (m, 2 H) 1,40 - 1,56 (m, 2 H) 1,56 - 1,65 (m, 1 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 4,47 (br. s., 1 H) 5,22 (s, 2 H) 5,39 - 5,53 (m, 2 H) 5,96 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,37 (ddd, J=7,53, 4,89, 1,13 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 7,83 (td, J=7,72, 1,88 Hz, 1 H) 8,50 - 8,55 (m, 1 H)	B, 0,8	355
26		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,77 - 0,93 (m, 2 H), 1,01 - 1,19 (m, 3 H), 1,38 - 1,51 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 4,04 - 6 4,17 (m, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 5,12 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,40 - 5,60 (m, 2 H), 6,01 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H), 7,38 (d, J=3,0 Hz, 1 H)	B, 0,86	340
27		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 (d, J=6,52 Hz, 3 H) 0,82 (d, J=6,78 Hz, 3 H) 0,92 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,50 - 1,69 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 3,43 - 3,58 (m, 2 H)	B, 0,76	292

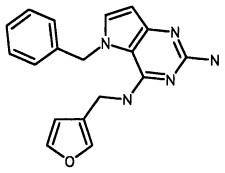
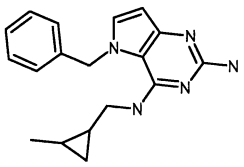
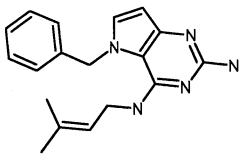
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		3,88 (dd, J=14,68, 8,16 Hz, 1 H) 4,12 (dd, J=14,56, 6,53 Hz, 1 H) 4,28 (m, J=8,40, 3,90 Hz, 1 H) 4,79 (br. s., 1 H) 5,22 (s, 2 H) 5,41 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 5,89 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=3,01 Hz, 1 H)		
28		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 0,79 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 0,82 - 0,91 (m, 3 H), 1,20 - 1,39 (m, 4 H), 1,49 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 6 1,79 (m, 2 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,86 (dd, J=14,5, 8,5 Hz, 1 H), 4,12 (dd, J=14,5, 6,5 Hz, 1 H), 4,27 - 4,44 (m, 1 H), 4,71 (br. s., 1 H), 5,21 (s, 2 H), 5,75 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 5,87 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=3,2 Hz, 1 H)	B, 0,89	320
29		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 0,85 (m, 3 H), 1,02 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 1,11 - 1,26 (m, 2 H), 1,34 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 5,98 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H), 7,17 - 7,35 (m, 4 H)	A, 2,47	310
30		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (dd, J=11,42, 6,65 Hz, 6 H) 0,90 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,26 - 1,37 (m, 2 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,63 - 1,73 (m, 1 H) 1,74 -	B, 0,82	306

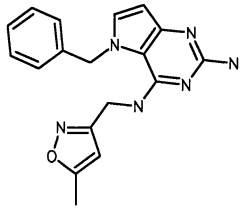
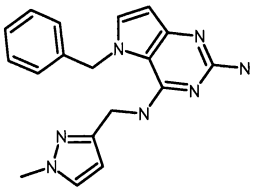
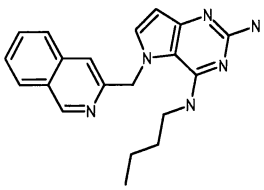
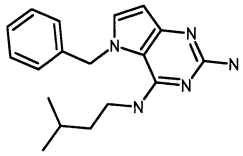
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		1,90 (m, 3 H) 3,49 - 3,62 (m, 2 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,55 (m, J=6,50 Hz, 1 H) 4,79 (t, J=4,52 Hz, 1 H) 6,16 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,33 (br. s., 2 H) 7,44 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 12,35 (br. s., 1 H)		
31		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,64 - 0,75 (m, 3 H), 0,77 - 0,97 (m, 2 H), 1,02 - 1,21 (m, 1 H), 1,30 - 1,50 (m, 1 H), 3,33 (d, *J*=4,3 Hz, 2 H), 4,15 (dd, *J*=9,2, 4,5 Hz, 1 H), 4,69 (br. s., 1 H), 5,34 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 5,42 - 5,64 (m, 2 H), 5,71 (br. s., 2 H), 6,06 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 7,17 - 7,37 (m, 3 H), 7,44 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H)	A, 2,07	326
32		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,57 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 1,19 (s, 2 H), 1,33 - 1,52 (m, 1 H), 3,05 (dd, *J*=6,8, 5,6 Hz, 2 H), 4,61 - 4,78 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,25 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 3 H), 7,26 - 7,39 (m, 3 H)	A, 2,25	296
33		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,74 - 0,82 (m, 3 H), 0,86 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,93 - 1,28 (m, 4 H), 4,01 - 4,22 (m, 1 H), 4,39 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,05 (br. s., 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,29 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,02 - 7,13 (m, 3 H), 7,32 - 7,47	A, 2,4	310

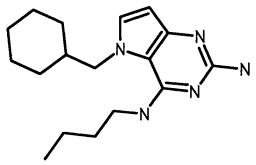
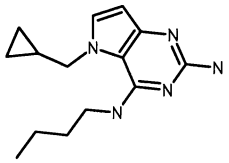
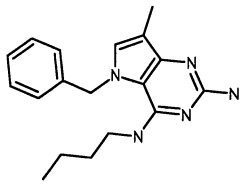
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(m, 3 H)		
34		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,24 (s, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,57 (q, *J*=5,6 Hz, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 5,97 (br. s., 2 H), 6,09 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H), 6,30 (br. s., 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 2 H), 7,25 - 7,41 (m, 3 H), 7,46 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H)	A, 1,81	298
35		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 3,23 - 3,44 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 5,96 - 6,07 (m, 2 H), 7,02 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H), 7,17 - 7,38 (m, 4 H)	A, 1,96	268
36		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (quin, *J*=6,4 Hz, 2 H), 3,24 - 3,44 (m, 4 H), 4,45 - 4,58 (m, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 5,61 (br. s., 2 H), 6,03 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H), 6,19 (t, *J*=5,0 Hz, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 2 H), 7,19 - 7,34 (m, 3 H), 7,37 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H)	A, 1,61	298
37		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,80 - 0,95 (m, 2 H), 1,02 - 1,17 (m, 2 H), 1,19 - 1,48 (m, 3 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 3,21 - 6 3,27 (m, 2 H), 4,20 (tt, J=8,5, 4,0 Hz, 1 H), 4,49 (br. s., 1 H), 5,18 - 5,32 (m, 3 H), 5,40 - 5,59 (m, 2 H), 6,00 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 7,19 - 7,39 (m, 4 H)	B, 0,92	354

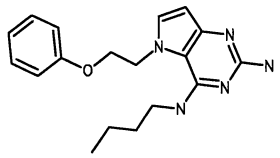
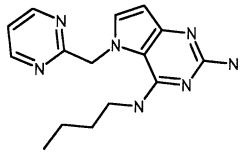
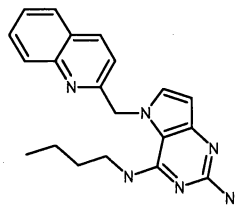
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
38		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,62 (d, J=4,0 Hz, 3 H), 0,65 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,95 - 1,04 (m, 1 H), 1,35 - 1,47 (m, 1 H), 1,89 (s, 3 H), 3,35 - 3,46 6 (m, 2 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 5,06 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 5,42 - 5,60 (m, 4 H), 6,01 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,94 - 6,98 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,38 (d, J=3,1 Hz, 1 H)	B, 0,84	340
39		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,63 - 0,73 (m, 3 H), 0,75 - 0,95 (m, 2 H), 1,18 - 1,36 (m, 2 H), 1,48 (dd, J=8,9, 4,7 Hz, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 3,20 6 - 3,28 (m, 2 H), 4,13 - 4,29 (m, 1 H), 4,50 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,37 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 5,47 - 5,69 (m, 2 H), 6,04 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 8,40 - 8,50 (m, 2 H)	B, 0,57	341
40		^{1}H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,76 - 0,82 (m, 3 H), 0,87 - 1,00 (m, 2 H), 1,02 - 1,22 (m, 5 H), 1,28 - 1,41 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 3,34 (td, J=11,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 4,12 - 4,27 (m, 2 H), 4,58 (br. s., 2 H), 5,26 - 5,45 (m, 2 H), 6,27 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 2 H), 7,06 (d,	B, 0,64	355

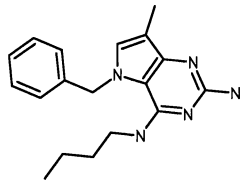
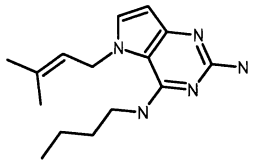
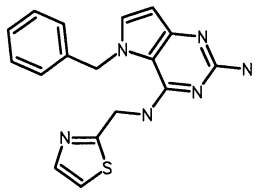
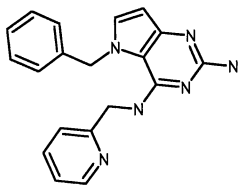
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=3,1 Hz, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 2 H)		
41		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,65 - 0,80 (m, 3 H) 0,89 - 1,07 (m, 2 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 3,14 - 3,28 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,76 (br. s., 1 H) 5,08 - 5,24 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,18 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=8,66 Hz, 2 H) 6,94 (d, *J*=8,66 Hz, 2 H) 7,00 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,26	326
42		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 - 0,87 (m, 3 H) 0,97 - 1,14 (m, 2 H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 3,36 - 3,40 (m, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 6,05 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,90 - 7,09 (m, 2 H) 7,09 - 7,24 (m, 2 H) 7,39 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,23	314
43		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,67 - 0,85 (m, 3 H) 0,94 - 1,13 (m, 2 H) 1,16 - 1,33 (m, 2 H) 3,16 - 3,43 (m, 2 H) 4,33 (br. s., 1 H) 4,54 (br. s., 2 H) 5,32 (s, 2 H) 6,21 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,67 (t, *J*=7,35 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H)	A, 2,27	314
44		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm -0,07 - 0,07 (m, 2 H) 0,21 - 0,43 (m, 3 H) 0,66 - 0,75 (m, 3 H) 0,76 - 0,95 (m, 1 H) 3,22 - 3,51 (m,	A, 2,46	322

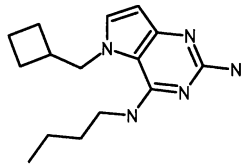
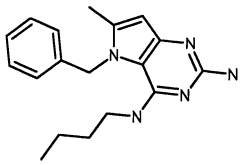
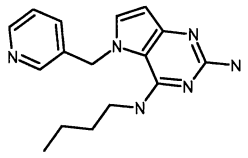
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		2 H) 4,86 (br. s., 1 H) 5,15 (br. s., 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,33 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,07 (br. s., 1 H) 7,10 (s, 2 H) 7,35 - 7,47 (m, 3 H)		
45		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 4,21 (d, *J*=4,95 Hz, 2 H) 4,48 (br. s., 1 H) 4,70 (br. s., 2 H) 5,18 - 5,30 (m, 2 H) 5,97 (s, 1 H) 6,22 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,90 (dd, *J*=6,53, 2,13 Hz, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,02 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 4 H)	A, 2,09	320
46		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm -0,12 - 0,09 (m, 2 H) 0,24 - 0,46 (m, 2 H) 0,89 (d, *J*=5,64 Hz, 3 H) 2,84 - 3,06 (m, 1 H) 3,08 - 3,25 (m, 1 H) 4,51 (br. s., 1 H) 4,63 (br. s., 2 H) 5,34 (s, 2 H) 6,23 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J*=2,75 Hz, 2 H) 7,06 (br. s., 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 3 H)	A, 2,26	308
47		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 3,66 - 3,80 (m, 2 H) 4,42 (br. s., 1 H) 4,71 - 4,88 (m, 1 H) 5,02 (br. s., 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,21 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 3 H)	A, 2,32	308

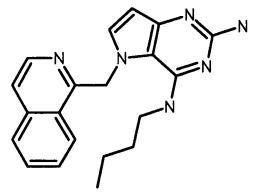
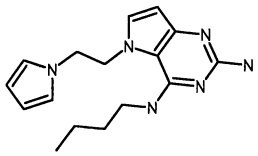
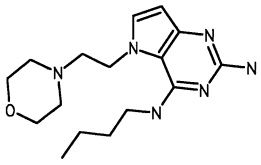
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
48		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 4,46 (d, *J*=5,22 Hz, 2 H) 4,65 (br. s., 2 H) 4,92 (br. s., 1 H) 5,30 (s, 2 H) 5,54 (s, 1 H) 6,22 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,89 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 (d, *J*=3,16 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 3 H)	A, 1,97	335
49		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 3,79 (s, 3 H) 4,44 (d, *J*=4,67 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,60 (br. s., 1 H) 5,84 (d, *J*=2,06 Hz, 1 H) 6,28 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,43 (br. s., 2 H) 6,96 (dd, *J*=6,53, 2,82 Hz, 2 H) 7,02 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H)	A, 1,83	334
50		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,83 - 0,91 (m, 3 H) 1,30 - 1,41 (m, 2 H) 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,22 (br. s, 2 H) 6,21 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,70 (t, *J*=7,49 Hz, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 9,12 (s, 1 H)	A, 2,52	347
51		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,71 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H) 0,74 - 0,86 (m, 1 H) 0,93 - 1,05 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 4,59 (br. s., 1 H) 5,29 (s, 2 H) 6,18 (br. s., 2 H) 6,27 (d,	A, 2,45	310

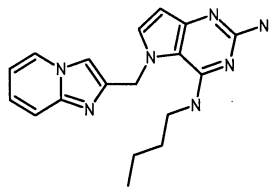
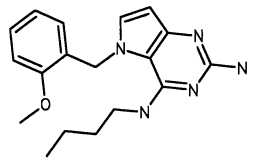
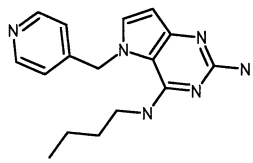
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=3,02 Hz, 1 H) 6,97 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,26 - 7,42 (m, 3 H)		
52		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,89 - 0,95 (m, 1 H) 0,92 (t, *J*=7,35 Hz, 3 H) 1,00 - 1,26 (m, 4 H) 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,47 - 1,75 (m, 8 H) 3,43 - 3,59 (m, 2 H) 3,83 (d, *J*=7,29 Hz, 2 H) 4,73 (br. s., 1 H) 4,93 (br. s., 2 H) 6,08 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,68	302
53		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,19 - 0,35 (m, 2 H) 0,50 - 0,65 (m, 2 H) 0,69 - 0,86 (m, 1 H) 0,91 (t, *J*=7,29 Hz, 3 H) 1,33 - 1,45 (m, 2 H) 1,49 - 1,65 (m, 2 H) 3,50 (td, *J*=7,11, 5,57 Hz, 2 H) 4,00 (d, *J*=6,05 Hz, 2 H) 4,68 (br. s., 2 H) 4,80 (br. s., 1 H) 6,10 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,19	260
54		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,69 - 0,74 (m, 3 H) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,07 - 1,13 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 2 H) 4,66 (br. s., 1 H) 5,24 (s, 2 H) 6,40 (br. s., 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,92 - 7,05 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 3 H)	A, 2,46	310

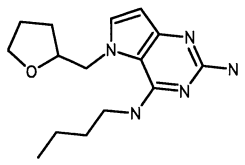
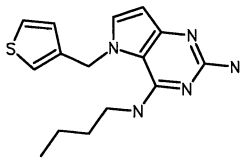
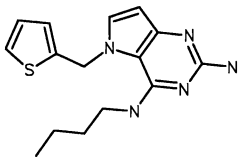
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
55		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,29 Hz, 3 H) 1,38 - 1,57 (m, 2 H) 1,58 - 1,75 (m, 2 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H) 4,56 (t, *J*=4,88 Hz, 2 H) 4,59 (br. s., 2 H) 5,96 (br. s., 1 H) 6,26 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 2 H) 6,99 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H)	A, 2,47	326
56		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,35 Hz, 3 H) 1,36 - 1,52 (m, 2 H) 1,52 - 1,71 (m, 2 H) 3,46 - 3,65 (m, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,06 (br. s., 2 H) 6,22 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,31 (t, *J*=5,02 Hz, 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 8,71 (d, *J*=5,09 Hz, 2 H)	C, 4,68	298
57		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,79 (t, *J*=7,29 Hz, 3 H) 1,22 (dd, *J*=15,19, 7,49 Hz, 2 H) 1,39 - 1,56 (m, 2 H) 3,29 - 3,45 (m, 2 H) 4,63 (br. s., 2 H) 5,44 (s, 2 H) 6,17 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,09 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 1 H) 7,62 - 7,83 (m, 2 H) 7,97 (d, *J*=8,39 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=8,39 Hz, 1 H)	A, 2,49	347

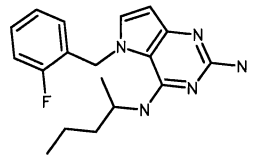
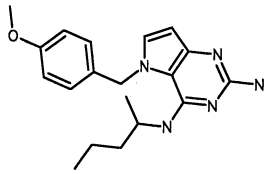
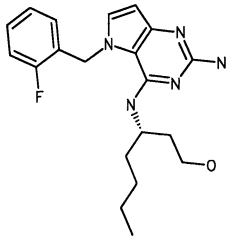
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
58		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,69 - 0,74 (m, 3 H) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,07 - 1,13 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 2 H) 4,66 (br. s., 1 H) 5,24 (s, 2 H) 6,40 (br. s., 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,92 - 7,05 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 3 H)	A, 2,56	310
59		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,89 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H) 1,26 - 1,40 (m, 2 H) 1,41 - 1,57 (m, 2 H) 1,70 - 1,77 (m, 6 H) 3,32 - 3,51 (m, 2 H) 4,47 (br. s., 2 H) 4,66 (d, *J*=5,64 Hz, 2 H) 4,98 (br. s., 1 H) 5,28 - 5,41 (m, 1 H) 6,06 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,37	274
60		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 4,47 (br. s., 2 H) 4,74 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,15 (t, J=5,16 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 6,22 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 7,58 (d, J=3,30 Hz, 1 H)	A, 1,86	337
61		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 4,38 (d, J=5,36 Hz, 2 H) 4,49 (br. s., 2 H) 4,54 - 4,66 (m, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,21 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 3 H) 8,15 - 8,23	A, 1,28	331

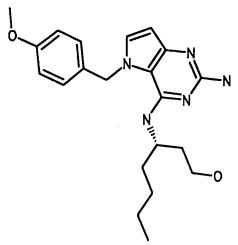
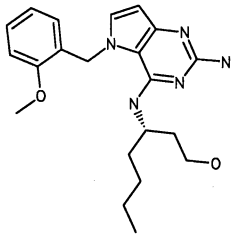
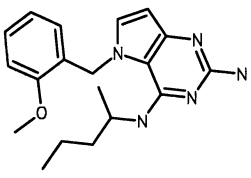
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(m, 1 H) 8,36 - 8,44 (m, 1 H)		
62		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,92 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,37 (dq, J=14,90, 7,31 Hz, 2 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 1,91 - 2,05 (m, 2 H) 2,47 - 2,83 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 4,05 (d, J=7,01 Hz, 2 H) 4,73 (br. s., 1 H) 4,89 (br. s., 2 H) 6,09 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,33	274
63		^{1}H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,32 (quin, J=7,2 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 3,24 - 3,28 (m, 2 H), 5,25 (br. s., 6 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,75 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,87 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H)	B, 0,97	310
64		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,75 (t, J=7,30 Hz, 3 H) 0,89 - 1,06 (m, 2 H) 1,11 - 1,29 (m, 2 H) 3,24 - 3,34 (m, 2 H) 5,16 (br. s., 1 H) 5,47 (s, 2 H) 5,96 (br. s., 2 H) 6,21 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 8,33 - 8,42 (m, 1 H) 8,49 - 8,59 (m, 1 H)	C, 4,21	297

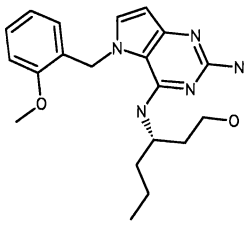
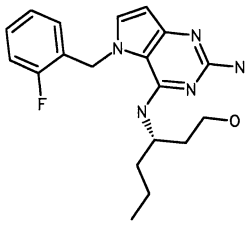
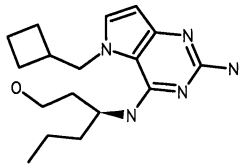
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
65		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,95 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 1,30 - 1,54 (m, 2 H) 1,70 (quin, J=7,32 Hz, 2 H) 3,50 (td, J=7,11, 5,02 Hz, 2 H) 4,76 (br. s., 2 H) 5,77 (s, 2 H) 6,14 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 3 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 8,25 - 8,34 (m, 1 H) 8,37 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 8,59 (br. s., 1 H)	A, 2,61	347
66		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,90 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,25 - 1,40 (m, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 3,29 (td, J=7,11, 5,57 Hz, 2 H) 3,87 (br. s., 1 H) 4,07 - 4,22 (m, 2 H) 4,23 - 4,31 (m, 2 H) 4,61 (br. s., 2 H) 6,06 (t, J=2,06 Hz, 2 H) 6,14 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,29 (t, J=2,06 Hz, 2 H) 6,70 (d, J=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,15	299
67		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,92 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 1,26 - 1,47 (m, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 4 H) 2,72 - 2,81 (m, 2 H) 3,52 (td, J=7,22, 5,77 Hz, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 4 H) 4,17 - 4,24 (m, 2 H) 5,75 - 6,08 (m, 2 H) 6,19 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,87 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H)	A, 1,16	319

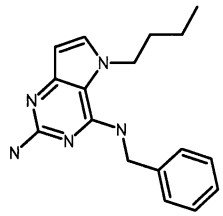
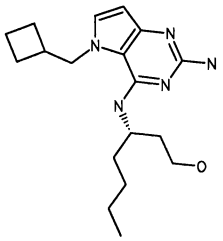
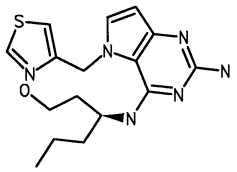
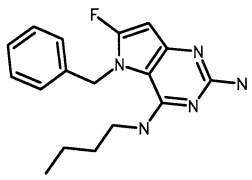
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
68		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,90 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,58 - 1,73 (m, 2 H) 3,53 (td, J=7,01, 5,22 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,78 - 6,11 (m, 2 H) 6,18 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 7,01 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,46 (d, J=9,07 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,06 (d, J=6,74 Hz, 1 H) 8,92 - 9,11 (m, 0 H)	A, 1,76	336
69		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,74 (t, J=7,30 Hz, 3 H) 0,90 - 1,12 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,55 (br. s., 3 H) 5,22 - 5,27 (m, 2 H) 6,18 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,62 (d, J=7,01 Hz, 1 H) 6,82 (t, J=7,56 Hz, 1 H) 6,87 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H)	A, 2,44	326
70		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,74 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 0,88 - 1,09 (m, 2 H) 1,10 - 1,25 (m, 2 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 4,21 (br. s., 1 H) 4,66 (br. s., 2 H) 5,23 (s, 2 H) 6,22 (d, J=3,16 Hz, 2 H) 6,89 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 8,51 - 8,59 (m, 2 H)	A, 1,14	297

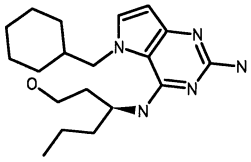
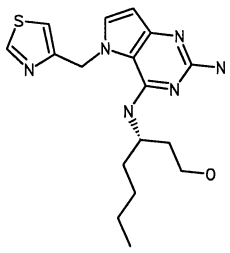
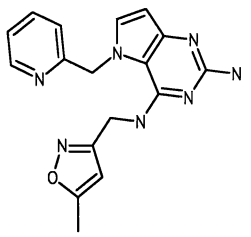
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
71		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,91 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 1,27 - 1,45 (m, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 3 H) 1,85 (d, J=7,01 Hz, 1 H) 1,91 - 2,12 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,72 (t, J=6,67 Hz, 2 H) 4,02 (dd, J=15,81, 4,54 Hz, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,42 (dd, J=15,74, 1,72 Hz, 1 H) 5,76 - 6,13 (m, 2 H) 6,23 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,61 - 7,79 (m, 1 H)	A, 2,17	290
72		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,78 (t, J=7,30 Hz, 3 H) 1,00 - 1,15 (m, 2 H) 1,16 - 1,29 (m, 2 H) 3,19 - 3,31 (m, 2 H) 4,46 (br. s., 1 H) 4,59 (br. s., 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,17 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,82 (dd, J=4,95, 1,10 Hz, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 6,97 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=4,95, 2,89 Hz, 1 H)	A, 2,27	302
73		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,79 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,02 - 1,33 (m, 4 H) 1,90 - 2,08 (m, 2 H) 3,27 (td, J=6,80, 5,36 Hz, 2 H) 4,58 (br. s., 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,19 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,67 - 6,84 (m, 1 H) 6,93 (dd, J=5,02, 3,51 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=3,16 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=5,09, 0,96 Hz, 1 H)	A, 2,28	302

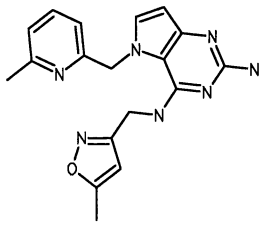
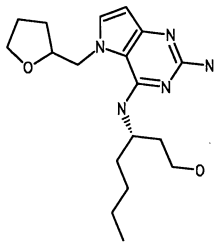
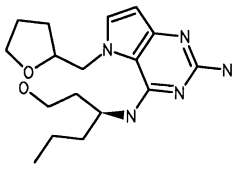
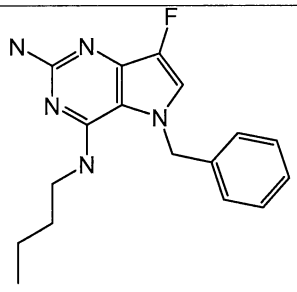
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
74		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,73 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 0,89 (d, J=6,46 Hz, 3 H) 0,93 - 1,07 (m, 2 H) 1,07 - 1,29 (m, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 1 H) 4,43 (d, J=7,84 Hz, 1 H) 5,16 - 5,29 (m, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,25 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,68 (t, J=7,49 Hz, 1 H) 7,02 - 7,13 (m, 3 H) 7,23 - 7,34 (m, 1 H)	A, 2,53	328
75		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,72 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 0,83 (d, J=6,46 Hz, 3 H) 0,86 - 1,07 (m, 2 H) 1,08 - 1,22 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,07 (s, 1 H) 4,57 - 4,62 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 5,30 - 5,55 (m, 2 H) 6,24 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,02 (d, J=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,58	340
76		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 0,81 - 0,95 (m, 2 H) 0,96 - 1,14 (m, 2 H) 1,16 - 1,36 (m, 2 H) 1,36 - 1,62 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 5,15 - 5,26 (m, 2 H) 5,32 - 5,39 (m, 1 H) 5,40 - 5,50 (m, 1 H) 5,55 - 5,65 (m, 1 H) 5,96 (d, J=2,90 Hz, 1 H) 6,34 - 6,44 (m, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,10 - 7,30 (m, 3 H)	A, 2,34	372

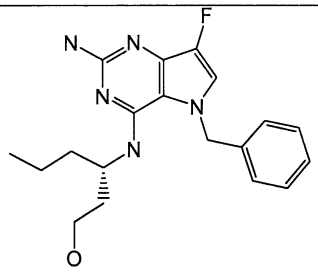
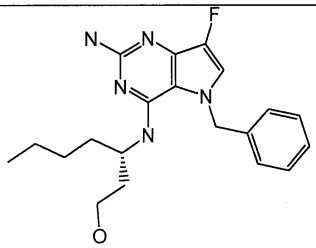
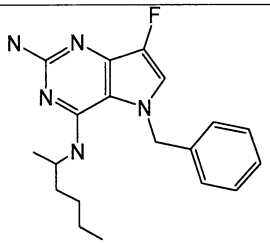
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
77		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 0,73 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 0,80 - 1,00 (m, 4 H) 1,00 - 1,33 (m, 2 H) 1,47 - 1,83 (m, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 1 H) 3,32 - 3,43 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,01 - 4,14 (m, 1 H) 4,22 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 4,40 (br. s., 2 H) 5,16 - 5,29 (m, 2 H) 6,18 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,80 - 6,95 (m, 4 H) 7,03 (d, J=3,02 Hz, 1 H)	A, 2,34	384
78		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,50 – 3,35 (m, 1H), 3,24 (td, *J* = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 1H), 1,29 – 0,92 (m, 6H), 0,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).	A, 2,42	384
79		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (dt, *J* = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,24 – 0,95 (m, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,79	A, 2,60	340

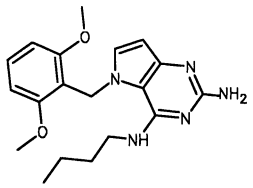
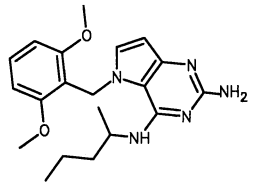
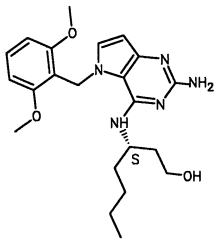
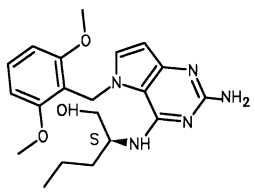
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(t, J = 7,0 Hz, 3H).		
80		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,26 (2d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (ddd, J = 11,8, 5,0, 2,7 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,37 – 1,13 (m, 2H), 1,09 – 0,75 (m, 4H), 0,71 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	A, 2,25	370
81		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (dd, J = 13,6, 6,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,25 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 1,82 – 1,65 (m, 2H), 1,39 – 0,86 (m, 5H), 0,71 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	A, 2,19	358
82		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,60 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,04 (m, 2H), 3,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (dt, J = 14,9,	A, 2,22	318

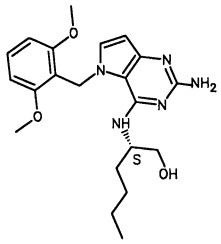
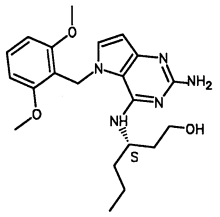
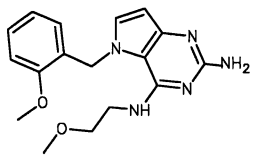
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		7,5 Hz, 1H), 2,15 – 1,32 (m, 13H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).		
83		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 – 7,28 (m, 5H), 6,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85 – 1,59 (m, 2H), 1,35 – 1,10 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	A, 2,55	296
84		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,27 – 3,99 (m, 2H), 3,72 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,12 – -0,50 (m, 60H), 2,71 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 2,13 – 1,31 (m, 16H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	A, 2,65	332
85		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (s, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,22 – 4,88 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,48 (dd, J = 23,1, 14,8 Hz, 3H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,05 (m, 5H), 0,82 (dt, J = 19,4, 7,1 Hz, 3H).	A, 1,35	347
86		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 – 7,28 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,23 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 2H), 1,18 (dd, J =	A, 2,58	314

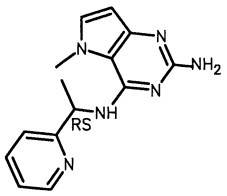
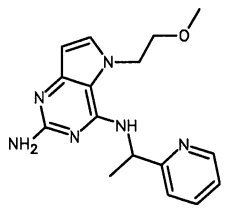
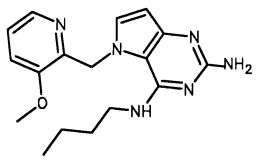
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		14,4, 7,1 Hz, 2H), 1,03 (dd, *J* = 15,0, 7,1 Hz, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).		
87		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 15,0, 6,2 Hz, 1H), 3,89 – 3,69 (m, 3H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,85 – 1,06 (m, 16H), 0,95 (dd, *J* = 15,9, 8,6 Hz, 3H).	A, 1,89	346
88		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (ddd, *J* = 11,0, 5,5, 2,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,8, 2,6 Hz, 1H), 3,44 (td, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 2H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,70 – 1,45 (m, 2H), 1,41 – 1,18 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H).	A, 1,51	361
89		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).	A, 1,25	336

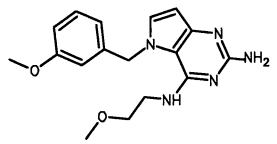
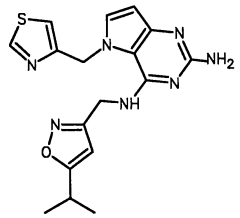
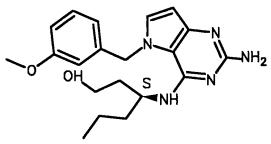
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
90		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9,39 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	A, 1,37	350
91		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 6,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,34 (d, J = 23,9 Hz, 2H), 4,55 – 4,31 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,09 (dd, J = 15,8, 4,2 Hz, 1H), 3,85 – 3,49 (m, 4H), 2,15 – 1,81 (m, 6H), 1,75 – 1,54 (m, 4H), 1,54 – 1,30 (m, 3H), 0,89 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 3H).	A, 2,22	348
92		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 6,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 15,8, 4,3 Hz, 1H), 3,69 – 3,24 (m, 4H), 2,09 – 1,61 (m, 4H), 1,60 – 1,33 (m, 4H), 1,31 – 1,09 (m, 3H), 0,74 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	A, 2,00	334
93		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 12,1, 6,8 Hz, 2H), 1,32 – 1,13	A, 2,40	314

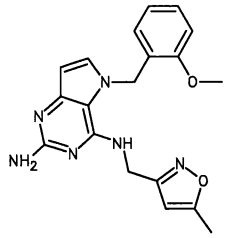
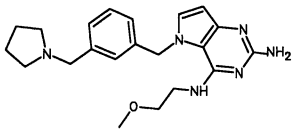
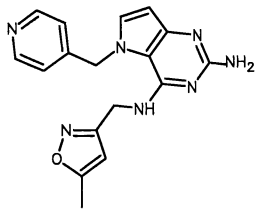
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(m, 2H), 1,04 (dq, J = 13,9, 7,1 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 7,2 Hz, 3H).		
94		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (q, J = 6,2 Hz, 3H), 7,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 11,7, 2,4 Hz, 2H), 1,85 – 1,66 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 0,95 (ddd, J = 24,8, 13,8, 9,0 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 6,8 Hz, 3H).	A, 2,24	358
95		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 – 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,32 – 4,02 (m, 1H), 3,53 – 3,33 (m, 1H), 3,22 (td, J = 11,7, 2,5 Hz, 2H), 1,74 (ddd, J = 14,3, 8,6, 4,1 Hz, 2H), 1,38 – 1,08 (m, 3H), 0,93 (ddd, J = 13,8, 11,7, 4,3 Hz, 4H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	A, 2,44	372
96		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 – 3,96 (m, 1H), 1,08 (dddd, J = 18,0, 16,8, 13,6, 10,8 Hz, 7H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,77 (dd, J = 9,4, 4,5 Hz, 3H).	A, 2,55	328

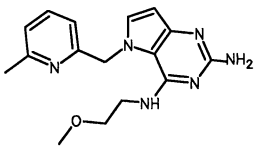
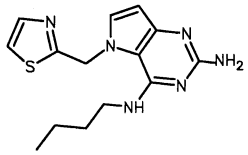
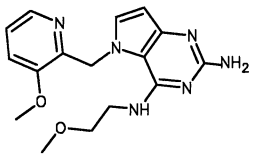
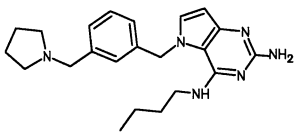
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
97		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 1,61 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 3,46 (q, *J*=6,7 Hz, 2 H), 3,80 (s, 6 H), 5,17 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,80 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H), 6,33 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,66 - 6,83 (m, 3 H), 7,38 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H)	A,2,79	356
98		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,29 Hz, 3 H) 1,14 - 1,43 (m, 5 H) 1,46 - 1,72 (m, 2 H) 3,79 (s, 6 H) 4,41 - 4,60 (m, 1 H) 5,32 - 5,49 (m, 2 H) 6,02 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,72 - 6,88 (m, 5 H) 6,92 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,40 (t, J=8,39 Hz, 1 H)	A,2,97	370
99		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 - 0,93 (m, 3 H) 1,18 - 1,39 (m, 4 H) 1,49 - 1,86 (m, 4 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 (s, 6 H) 4,30 - 4,48 (m, 1 H) 4,56 - 4,70 (m, 1 H) 5,10 - 5,24 (m, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,78 - 5,83 (m, 1 H) 5,85 - 5,93 (m, 1 H) 6,76 (s, 3 H) 7,30 - 7,44 (m, 1 H)	A,2,70	414
100		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 - 1,01 (m, 3 H) 1,19 - 1,44 (m, 2 H) 1,46 - 1,74 (m, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 3,80 (s, 6 H) 4,24 - 4,43 (m, 1 H) 4,75 - 4,88 (m, 1 H) 5,11 - 5,22 (m, 2 H) 5,23 - 5,36 (m, 2 H) 5,74 - 5,81 (m, 1 H) 5,81 -	A,2,49	386

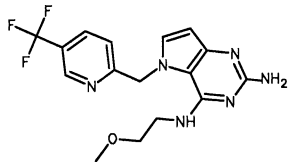
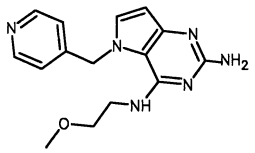
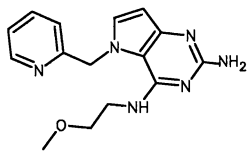
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		5,85 (m, 1 H) 6,78 (s, 3 H) 7,29 - 7,44 (m, 1 H)		
101		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 0,93 (m, 3 H) 1,19 - 1,40 (m, 4 H) 1,45 - 1,61 (m, 1 H) 1,61 - 1,78 (m, 1 H) 3,44 - 3,63 (m, 2 H) 3,80 (s, 6 H) 4,31 (d, J=4,95 Hz, 1 H) 4,81 (br. s., 1 H) 5,17 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,78 (d, J=8,52 Hz, 1 H) 5,83 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 6,69 - 6,82 (m, 1 H) 6,69 - 6,82 (m, 2 H) 7,37 (t, J=8,39 Hz, 1 H)	A,2,69	400
102		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 2 H) 1,44 - 1,85 (m, 4 H) 3,42 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 (s, 6 H) 4,32 - 4,51 (m, 1 H) 4,56 - 4,69 (m, 1 H) 5,12 - 5,23 (m, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,81 (d, J=2,90 Hz, 1 H) 5,85 - 5,93 (m, 1 H) 6,71 - 6,79 (m, 3 H) 7,31 - 7,44 (m, 1 H)	A,2,57	400
103		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,17 (s, 3 H) 3,31 - 3,42 (m, 3 H) 3,45 - 3,56 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 5,11 (br. s., 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,62 (t, J=5,05 Hz, 1 H) 5,97 (d, J=2,83 Hz, 1 H) 6,60 - 6,69 (m, 1 H) 6,84 (td, J=7,47, 0,81 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,23 Hz, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H)	D,0,74	328

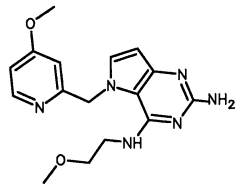
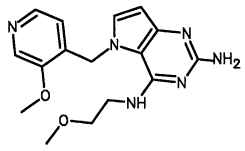
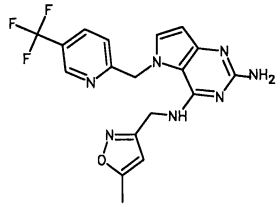
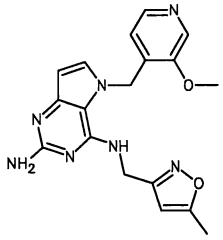
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
104		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 5,49 (t, J=7,01 Hz, 1 H) 5,89 (d, J=2,89 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=2,89 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=7,01, 5,22 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=7,84 Hz, 1 H) 7,78 (td, J=7,70, 1,65 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=4,67 Hz, 1 H)	A,1,23	269
105		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,68 (t, J=4,81 Hz, 2 H) 4,42 (t, J=4,81 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 5,47 (t, J=7,01 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=2,89 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=7,22, 5,02 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=7,84 Hz, 1 H) 7,75 (td, J=7,63, 1,37 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=4,81 Hz, 1 H)	A,1,45	313
106		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (t, J=7,37 Hz, 3 H) 1,37 - 1,46 (m, 2 H) 1,64 (quin, J=7,26 Hz, 2 H) 3,42 (td, J=6,93, 5,28 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 5,18 (s, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,89 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,47, 4,73 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 8,11 (dd, J=4,73, 1,21 Hz, 1 H)	D,0,90	327

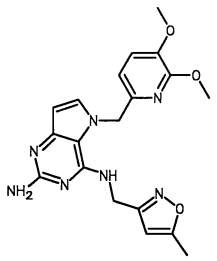
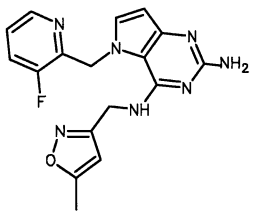
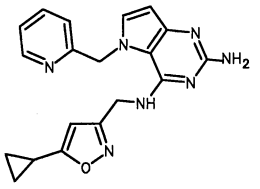
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
107		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,20 (s, 3 H) 3,36 (t, J=6,05 Hz, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,88 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 6,00 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 6,63 - 6,66 (m, 1 H) 6,83 (dd, J=8,14, 2,20 Hz, 1 H) 7,23 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=3,08 Hz, 1 H)	D,0,71	328
108		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 3,02 (m, J=6,60, 6,60, 6,60, 6,60, 6,60, 6,60 Hz, 0 H) 4,64 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,97 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,01 (d, J=0,66 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=1,76 Hz, 1 H)	D,0,77	370
109		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 0,84 - 0,95 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 2 H) 1,38 - 1,46 (m, 1 H) 1,53 - 1,62 (m, 1 H) 3,23 - 3,34 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,22 (dt, J=8,53, 4,43 Hz, 1 H) 4,49 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 5,14 (d, J=8,58 Hz, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 5,45 (q, J=16,95 Hz, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 6,56 - 6,58 (m, 1 H) 6,82 (dd, J=8,14, 2,20	D,0,8	370

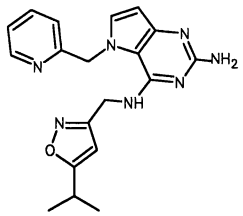
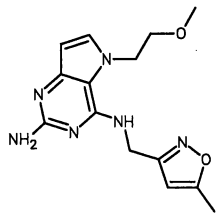
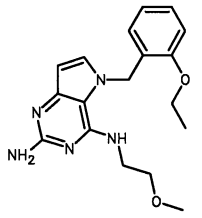
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		Hz, 1 H) 7,21 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=3,08 Hz, 1 H)		
110		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,55 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 5,71 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,44 (dd, J=7,59, 1,43 Hz, 1 H) 6,50 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 6,80 (td, J=7,43, 0,99 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H)	D,0,79	365
111		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 - 1,70 (m, 4 H) 2,28 - 2,39 (m, 4 H) 3,18 (s, 3 H) 3,32 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,44 - 3,50 (m, 4 H) 5,26 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 5,86 (t, J=4,84 Hz, 1 H) 5,97 (d, J=2,83 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 0 H) 7,03 (s, 1 H) 7,15 (m, J=7,67 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=7,30 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=3,23 Hz, 1 H)	E,1,18	381
112		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,55 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,55 (s, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 5,68 (br. s., 2 H) 6,11 (d, J=2,89 Hz, 1 H) 6,83 (d, J=5,64 Hz, 2 H) 6,92 (t, J=5,43 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=5,77 Hz, 2 H)	A,0,994	336

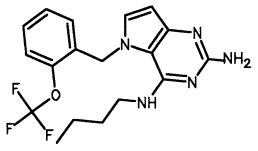
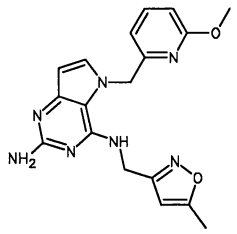
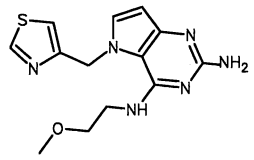
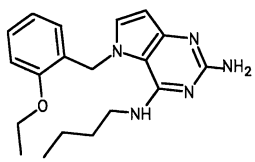
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
113		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,52 (t, J=5,70 Hz, 2 H) 3,72 (q, J=5,58 Hz, 2 H) 5,71 (br. s., 2 H) 6,26 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,34 - 7,58 (m, 3 H) 7,72 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,94 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 8,81 - 8,97 (m, 1 H) 12,60 (br. s., 1 H)	E,1,28	313
114		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, J=7,37 Hz, 3 H) 1,18 - 1,32 (m, 2 H) 1,50 (quin, J=7,21 Hz, 2 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 5,79 (s, 2 H) 5,99 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,47 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=3,30 Hz, 1 H)	E,1,6	303
115		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,52 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,90 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=8,36, 4,62 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,58, 1,10 Hz, 1 H) 7,80 (t, J=4,95 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=4,73, 1,21 Hz, 1 H)	D,0,68	329
116		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 (t, J=7,30 Hz, 3 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H) 1,33 (quin, J=7,26 Hz, 2 H) 1,62 - 1,68 (m, 4 H) 2,31 - 2,37	D,0,73	379

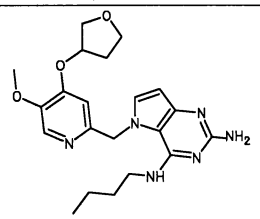
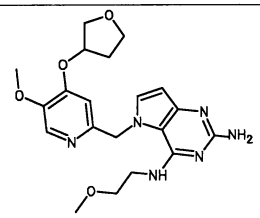
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(m, 4 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,69 (t, J=5,39 Hz, 1 H) 5,97 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,15 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,21 (t, J=7,59 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=2,86 Hz, 1 H)		
117		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,15 (s, 3 H) 3,35 (t, J=5,83 Hz, 2 H) 3,50 (q, J=5,65 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 6,01 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,56 (t, J=5,39 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=8,36 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J=8,36, 1,98 Hz, 1 H) 8,91 - 8,94 (m, 1 H)	D,0,77	367
118		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,15 (s, 3 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,47 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 5,97 (s, 1 H) 6,03 (d, J=2,89 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=5,91 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=5,91 Hz, 2 H)	A,0,83	299
119		^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,26 (s, 3 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,96 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 2 H) 7,83 (td, J=7,70, 1,65 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=4,26 Hz, 1 H)	A,0,83	299

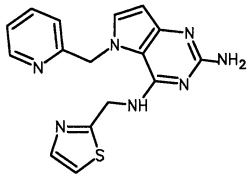
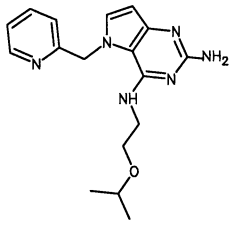
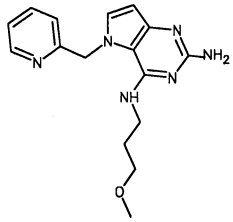
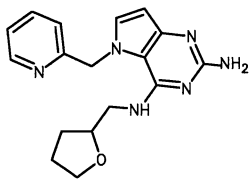
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
120		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,25 - 3,29 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 2 H) 3,54 - 3,61 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,94 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,95 (dd, J=5,72, 2,64 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=2,42 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,74 (t, J=5,06 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=5,72 Hz, 1 H)	D,0,65	329
121		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,18 (s, 3 H) 3,38 (t, J=5,70 Hz, 2 H) 3,51 (q, J=5,65 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,95 - 6,00 (m, 2 H) 7,08 (d, J=5,72 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,38 (d, J=5,72 Hz, 1 H)	D,0,52	329
122		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,94 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 5,76 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 6,05 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,36 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J=8,36, 1,98 Hz, 1 H) 8,82 - 8,85 (m, 1 H)	D,0,80	404
123		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,70 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,05 (d,	D,0,58	366

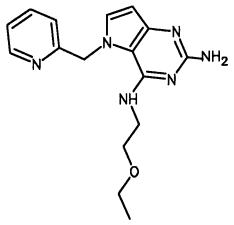
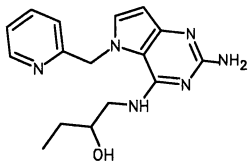
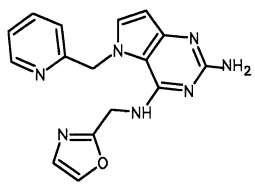
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=5,72 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,37 (d, J=5,50 Hz, 1 H)		
124		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,60 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,32 - 5,37 (m, 4 H) 5,86 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 6,83 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,86 Hz, 1 H)	D,0,70	396
125		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,58 (d, J=1,76 Hz, 2 H) 5,97 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,06 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=3,08, 0,88 Hz, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 1 H) 7,62 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,78 (ddd, J=9,90, 8,47, 1,21 Hz, 1 H) 8,21 - 8,24 (m, 1 H)	D,0,67	354
126		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 - 0,83 (m, 2 H) 0,99 - 1,04 (m, 2 H) 2,06 (tt, J=8,47, 4,95 Hz, 1 H) 4,59 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,14 - 7,17 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,40 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,74 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 8,40 - 8,43 (m, 1 H)	D,0,74	362

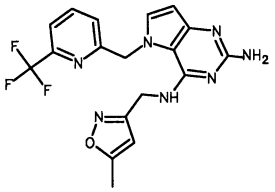
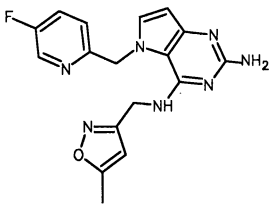
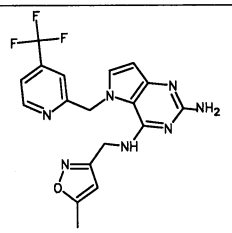
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
127		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,94 - 3,08 (m, 1 H) 4,63 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,93 (s, 1 H) 5,99 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=7,04, 5,06 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,74 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,78 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=4,18 Hz, 1 H)	D,0,79	364
128		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,35 (d, J=0,66 Hz, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,55 (t, J=5,06 Hz, 2 H) 4,36 (t, J=4,95 Hz, 2 H) 4,62 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 5,92 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,18 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 6,84 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=3,08 Hz, 1 H)	E,1,09	303
129		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,27 - 3,33 (m, 2 H), 3,47 (q, J=5,6 Hz, 2 H), 4,10 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 5,29 (s, 2 6 H), 5,37 (s, 2 H), 5,72 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,97 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 6,79 - 6,85 (m, 1 H), 7,02 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H)	E,1,52	342

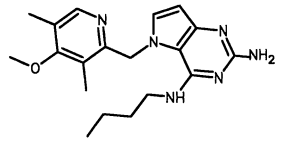
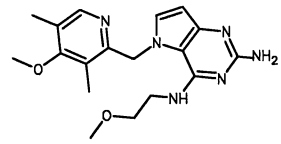
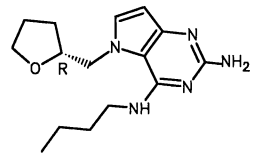
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
130		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 - 0,78 (m, 3 H), 0,96 - 1,08 (m, 2 H), 1,28 - 1,38 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 5,77 6 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 6,03 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,35 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,28 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H) SLAST_1343_1.1.esp	E,1,84	380
131		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,29 - 2,33 (m, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,59 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,82 - 5,85 (m, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 6,90 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,25, 7,37 Hz, 1 H)	D,0,74	366
132		^{1}H NMR (300MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,47 - 3,60 (m, 2 H) 3,68 (m, J=5,10, 5,10, 5,10 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,77 (br. s., 2 H) 6,20 (d, J=3,02 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=3,16 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,78 (d, J=1,79 Hz, 1 H)	A,1,61	305
133		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,09 (dq, J=15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,30 - 1,35 (m, 2 H), 1,38 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 3,24 - 3,29 (m, 2 6 H), 4,10 (q,	D,1,0	340

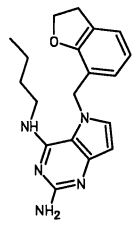
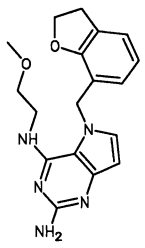
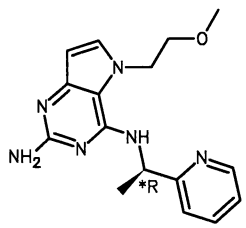
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=6,9 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,50 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,96 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,48 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 7,03 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H)		
134		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 3,37 - 6 3,44 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,90 (m, 2 H), 4,97 - 5,04 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,93 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,40 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H)	D,0,82	413
135		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 3,37 - 6 3,44 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,90 (m, 2 H), 4,97 - 5,04 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,93 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,40 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H)	D,0,64	415

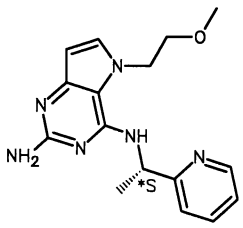
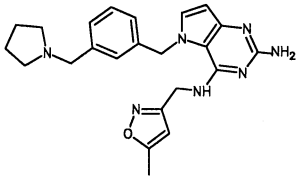
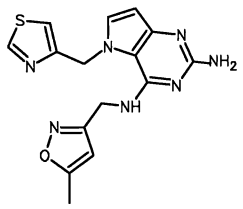
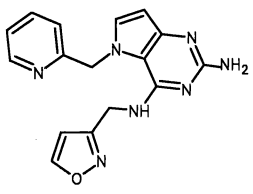
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
136		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,94 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,01 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,31 (ddd, J=7,7, 6 4,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,78 (td, J=7,7, 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 8,42 - 8,46 (m, 1 H)	D,0,60	338
137		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (d, J=6,2 Hz, 6 H), 3,46 - 3,59 (m, 5 H), 5,27 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,96 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 6 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,51 - 8,59 (m, 1 H)	D,0,73	327
138		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (quin, J=6,6 Hz, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,28 - 3,32 (m, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 5,96 (d, 6 J=2,9 Hz, 1 H), 7,01 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,53 - 8,56 (m, 1 H)	D,0,63	313
139		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,72 - 1,88 (m, 3 H), 3,39 - 3,54 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 4,00 (quin, 6 J=6,2 Hz, 1	D,0,65	325

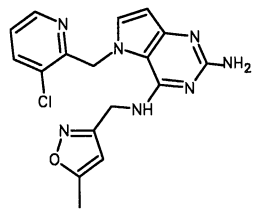
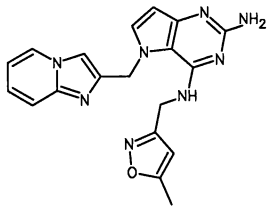
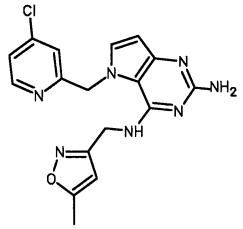
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		H), 5,26 (s, 2 H), 5,38 - 5,50 (m, 2 H), 5,96 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,30 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 7,35 (ddd, J=7,6, 5,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,82 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,55 (ddd, J=4,8, 1,5, 0,9 Hz, 1 H)		
140		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,43 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 4 H), 5,27 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,96 (d, J=3,1 Hz, 1 6 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 7,35 (ddd, J=7,6, 5,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,53 - 8,57 (m, 1 H)	D,0,66	313
141		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 1,33 - 1,45 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 1 H), 3,45 (dt, J=13,1, 5,4 Hz, 1 H), 6 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 4,81 (br. s., 1 H), 5,27 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 5,96 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 (ddd, J=7,7, 4,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,52 - 8,56 (m, 1 H)	D,0,58	313
142		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,79 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 5,99 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=0,7 Hz, 1 H),	D,0,57	322

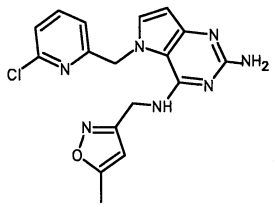
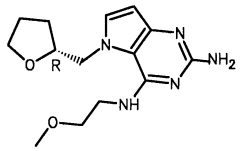
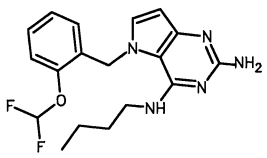
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		7,28 - 7,36 (m, 2 6 H), 7,42 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=0,9 Hz, 1 H), 8,06 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 8,40 - 8,45 (m, 1 H)		
143		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 - 2,32 (m, 3 H) 4,53 (d, J=5,94 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,67 - 5,71 (m, 3 H) 6,07 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 6,96 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=7,92 Hz, 1 H)	E,1,43	404
144		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 - 2,35 (m, 3 H) 4,59 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,89 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 6,00 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=8,69, 4,51 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,70 (td, J=8,80, 2,86 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=2,86 Hz, 1 H)	E,1,49	354
145		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (d, J=0,66 Hz, 3 H) 4,59 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,64 (s, 2 H) 5,84 (d, J=0,66 Hz, 1 H) 6,02 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,29 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,42 - 7,45 (m, 2 H) 7,69 - 7,72 (m, 1 H) 8,71 (d, J=5,06 Hz, 1 H)	D,0,79	404

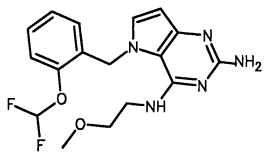
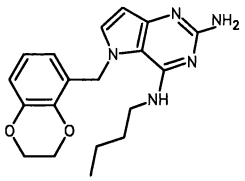
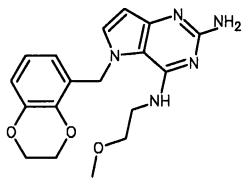
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
146		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,37 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,56 - 1,66 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,36 - 3,42 (m, 6 3 H), 3,72 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,92 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,85 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H) SLAST_1354_1.1.esp M07(s)	E,1,83	355
147		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,21 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 5,92 (d, J=3,1 6 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 8,14 (t, J=4,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H) SLAST_1354_2.1.esp M04(m)	E,1,45	357
148		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,38 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,47 - 1,67 (m, 4 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 6 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 3,56 - 3,74 (m, 2 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 4,17 (dd, J=15,2, 6,2 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J=15,2, 2,9 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 5,91 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,51 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	D,0,81	290

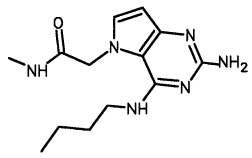
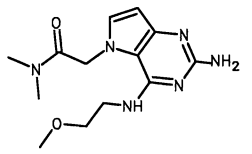
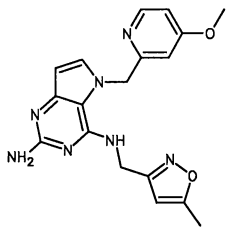
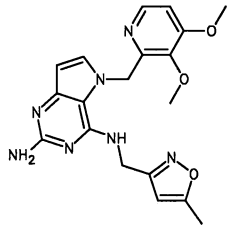
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
149		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,17 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,42 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,21 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 3,29 - 3,35 6 (m, 2 H), 4,60 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 5,71 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 6,72 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=3,1 Hz, 1 H)	E,1,72	338
150		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,16 - 3,24 (m, 5 H), 3,40 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 3,52 (q, J=5,6 Hz, 2 H), 4,60 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 6 H), 5,92 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 6,73 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	E,1,4	340
151		^{1}H NMR (400MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 4,32 - 4,41 (m, 2 H), 4,50 (br. s., 2 H), 5,49 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 6,17 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,14 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,1 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,61 (td, J=7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,50 - 8,60 (m, 1 H)	E,1,2	313

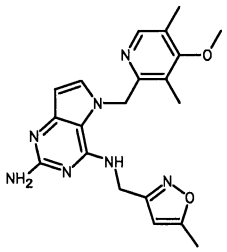
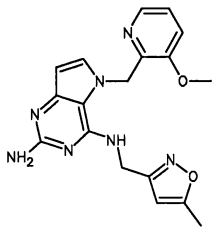
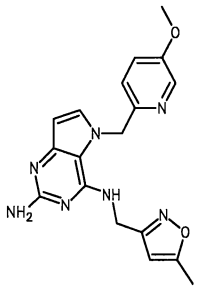
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
152		^{1}H NMR (400MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 1,59 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,39 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 4,42 (br. s., 2 H), 5,50 (t, J=6,7 Hz, 1 H), 6,18 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,63 (td, J=7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,53 - 8,60 (m, 1 H)	E,1,44	313
153		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (dt, J=6,66, 3,16 Hz, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,28 - 2,34 (m, 4 H) 3,44 (s, 2 H) 4,54 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,56 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 6,01 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,61 (t, J=5,94 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H) 7,35 (d, J=2,86 Hz, 1 H)	E,1,07	418
154		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 4,62 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,55 (s, 2 H) 5,97 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 7,28 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=1,98 Hz, 1 H)	E,1,14	342
155		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,70 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,98 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,38 (d, J=1,76 Hz, 1 H)	E,1,34	322

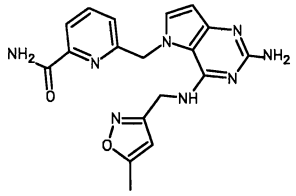
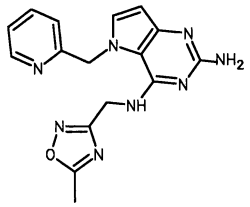
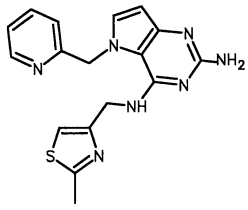
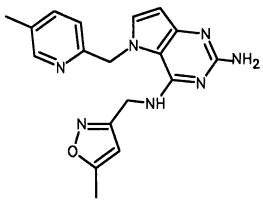
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		7,20 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,32 (ddd, J=7,54, 5,01, 1,10 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,79 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 7,87 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,39 - 8,42 (m, 1 H) 8,77 (d, J=1,76 Hz, 1 H)		
156		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (d, J=0,66 Hz, 3 H) 4,62 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 5,97 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,03 (d, J=0,66 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,14, 4,84 Hz, 1 H) 7,68 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,14, 1,54 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J=4,73, 1,43 Hz, 1 H)	D,0,74	370
157		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 4,68 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,94 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,89 (td, J=6,77, 1,21 Hz, 1 H) 7,26 (ddd, J=9,08, 6,66, 1,21 Hz, 1 H) 7,35 - 7,38 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,30 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 8,51 (dt, J=6,82, 1,10 Hz, 1 H)	D,0,65	375
158		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 4,60 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,18 - 7,22 (m, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 3 H) 8,41 (d, J=5,50 Hz, 1 H)	E,1,35	370

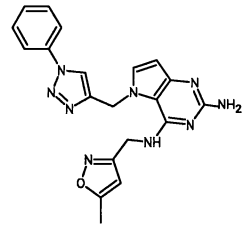
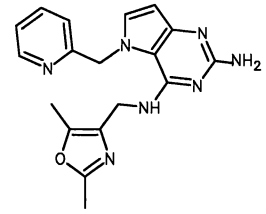
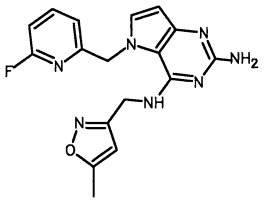
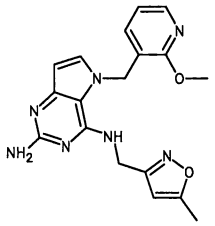
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
159		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 6,05 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,81 Hz, 1 H)	D,0,73	370
160		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 1,83 (m, 1 H), 1,87 - 1,99 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,48 - 3,56 (m, 3 H), 3,56 - 3,65 (m, 2 H), 6 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 4,05 (qd, J=6,7, 2,8 Hz, 1 H), 4,14 (dd, J=15,1, 6,5 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J=15,1, 2,8 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 5,92 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,61 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=3,1 Hz, 1 H)	D,0,58	292
161		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,05 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,30 - 1,40 (m, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 5,51 (s, 6 2 H), 5,70 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 6,00 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,36 - 6,41 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 (t, J=73,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H)	D,0,94	362

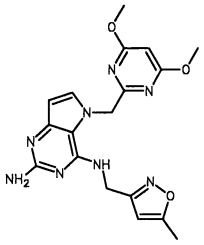
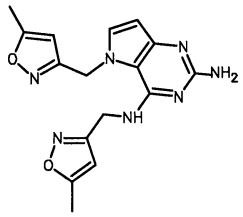
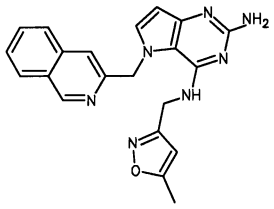
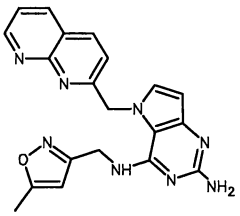
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
162		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,13 (s, 3 H), 3,32 - 3,35 (m, 2 H), 3,46 (q, J=5,6 Hz, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 5,80 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 6,01 (d, 6 J=3,1 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J=7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 (t, J=73,8 Hz, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H)	D,0,78	364
163		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,12 (dq, J=15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,34 - 1,44 (m, 2 H), 3,26 - 3,31 (m, 2 H), 4,23 - 4,30 (m, 2 H), 6 4,30 - 4,37 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,59 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,96 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J=7,6, 1,4 Hz, 1 H), 6,68 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	D,0,9	354
164		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,16 (s, 3 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 3,51 (q, J=5,6 Hz, 2 H), 4,24 - 4,31 (m, 2 H), 4,31 - 4,37 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6 5,37 (br. s., 2 H), 5,78 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,97 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 6,70 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 1 H), 7,22 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	D,0,74	356

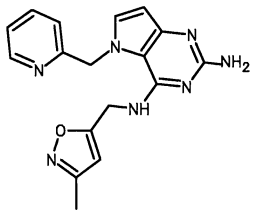
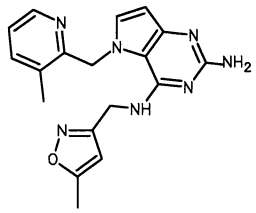
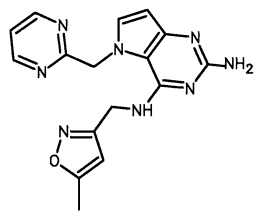
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
165		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,16 (s, 3 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 3,51 (q, J=5,6 Hz, 2 H), 4,24 - 4,31 (m, 2 H), 4,31 - 4,37 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6 5,37 (br. s., 2 H), 5,78 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,97 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 6,70 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 1 H), 7,22 (d, J=2,9 Hz, 1 H)	D,0,6	277
166		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 2,63 (d, J=4,6 Hz, 3 H), 3,33 - 3,41 (m, 2 6 H), 4,74 (s, 2 H), 5,40 (br. s., 2 H), 5,94 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,93 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=4,4 Hz, 1 H)	D,0,42	293
167		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,33 - 5,39 (m, 4 H) 5,97 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,90 (d, J=2,42 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=5,72, 2,42 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 8,16 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=5,94 Hz, 1 H)	D,0,7	366
168		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,66 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,94	E,1,62	396

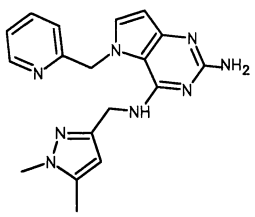
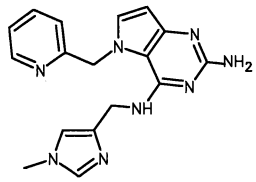
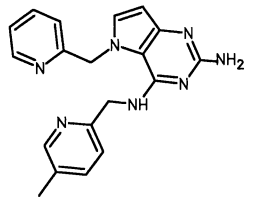
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,14 (d, J=5,72 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 8,50 (t, J=5,50 Hz, 1 H)		
169		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,94 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,33 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,49 (t, J=5,50 Hz, 1 H)	E,1,76	394
170		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,66 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,93 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,13 (s, 1 H) 7,23 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=8,36, 4,62 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=4,62, 1,10 Hz, 1 H) 8,19 (t, J=5,50 Hz, 1 H)	E,1,59	366
171		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,96 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 5,98 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,58 Hz, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,79 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,64 Hz, 1 H)	E,1,53	366

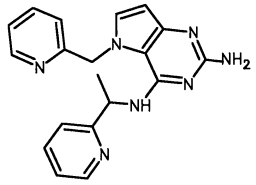
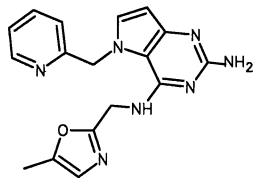
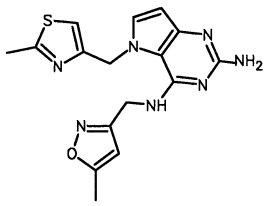
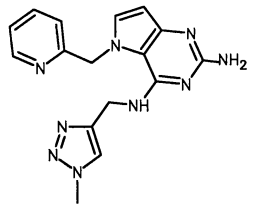
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
172		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,59 - 5,64 (m, 3 H) 6,04 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,84 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J=6,05, 2,75 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,65 (br. s., 1 H) 7,80 (br. s., 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H)	E,1,1	379
173		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 4,76 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,81 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,06 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,44 - 8,47 (m, 1 H)	E,1,34	337
174		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 4,67 (d, J=5,28 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,23 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J=6,93, 5,17 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 8,43 (d, J=4,40 Hz, 1 H)	D,0,66	352
175		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 4,62 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,96 - 5,99 (m, 2 H) 7,12 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,03, 2,09	D,0,72	350

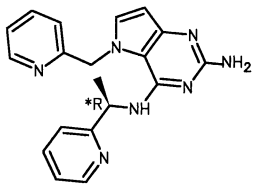
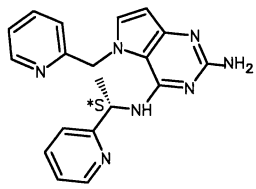
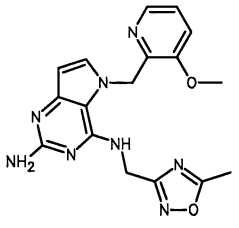
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		Hz, 1 H) 7,84 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,22 - 8,25 (m, 1 H)		
176		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 4,67 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 5,98 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,07 - 6,09 (m, 1 H) 7,07 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 2 H) 7,79 - 7,84 (m, 2 H) 8,57 (s, 1 H)	E,1,35	402
177		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 4,37 (d, J=5,06 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,95 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 2 H) 8,45 - 8,48 (m, 1 H)	E,1,23	350
178		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 5,75 - 5,80 (m, 1 H) 6,04 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,66 (dd, J=7,37, 2,31 Hz, 1 H) 6,87 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=8,14, 2,20 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 1 H)	F,4	354
179		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,53 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 6,03 (d,	E,1,27	366

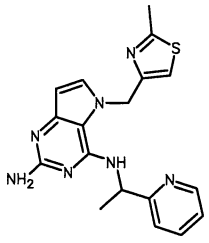
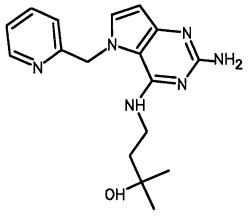
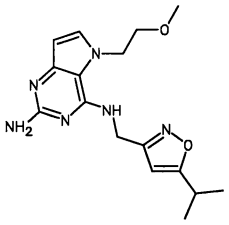
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=3,08 Hz, 1 H) 6,60 - 6,65 (m, 2 H) 6,84 (dd, J=7,26, 5,06 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=4,95, 1,65 Hz, 1 H)		
180		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,69 (s, 6 H) 4,58 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,80 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,64 Hz, 1 H)	E,1,34	397
181		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 4,61 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,83 (s, 1 H) 6,00 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,85 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,08 Hz, 1 H)	E,1,17	340
182		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,64 (s, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 2 H) 7,85 - 7,89 (m, 1 H) 8,13 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H)	E,1,47	386
183		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,07 (s, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 4,57 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,35 (s, 1 H) 5,77 - 5,82 (m, 3 H) 6,06 (d, J=2,86	E,1,03	387

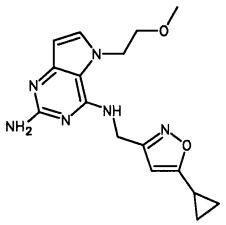
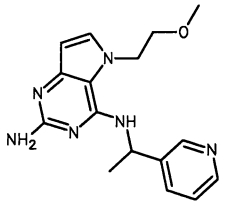
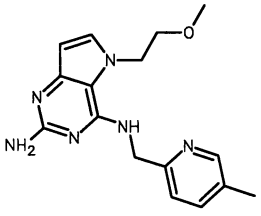
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		Hz, 1 H) 7,18 (d, J=8,36 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,56 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,14, 4,18 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=8,36 Hz, 2 H) 9,09 (dd, J=4,07, 1,65 Hz, 1 H)		
184		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 4,71 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 5,95 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J=6,82, 5,06 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,81 (td, J=7,65, 1,65 Hz, 1 H) 7,88 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=4,40 Hz, 1 H)	E,1,11	336
185		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,95 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,27 (dd, J=7,70, 4,84 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,17 (dd, J=4,73, 0,99 Hz, 1 H) 8,35 (t, J=5,61 Hz, 1 H)	E,1,35	350
186		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 - 2,36 (m, 3 H) 4,58 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 5,93 (d, J=0,66 Hz, 1 H) 5,97 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=4,95 Hz, 1 H) 8,72	E,0,98	337

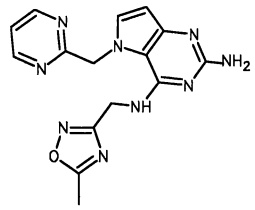
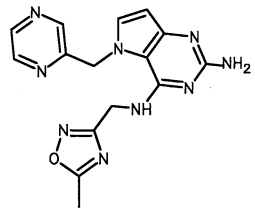
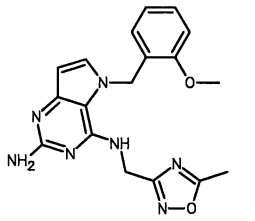
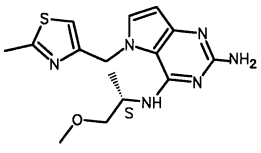
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		(d, J=5,06 Hz, 2 H)		
187		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 4,46 (d, J=5,28 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 5,96 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,38 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,51 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 7,78 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=4,18 Hz, 1 H)	E,1,16	349
188		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,57 (s, 3 H) 4,45 (d, J=5,06 Hz, 2 H) 5,34 (br. s., 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,97 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 7,24 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J=7,04, 5,28 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,64 (t, J=4,84 Hz, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 8,43 (d, J=4,40 Hz, 1 H)	E,0,92	335
189		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 4,67 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 5,99 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,32 (ddd, J=6,93, 5,61, 0,88 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,14, 1,98 Hz, 1 H) 7,62 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,79 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,30 - 8,32 (m, 1 H) 8,43 (dd, J=4,95, 0,77 Hz, 1 H)	E,1,27	346

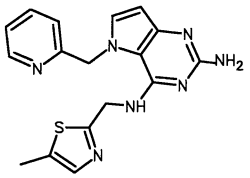
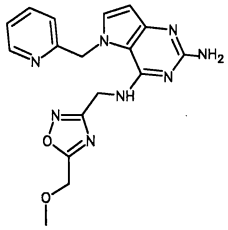
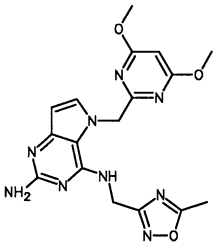
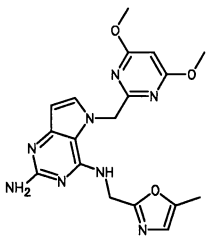
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
190		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,43 (quin, J=6,82 Hz, 1 H) 5,48 - 5,60 (m, 2 H) 5,97 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 7,44 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 1 H) 8,46 - 8,52 (m, 2 H)	E,1,31	346
191		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (d, J=1,10 Hz, 3 H) 4,72 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,81 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 7,99 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 1 H)	E,1,11	336
192		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (d, J=0,7 Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 4,64 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 5,95 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6 6,08 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,31 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,57 (t, J=5,7 Hz, 1 H)	D,0,7	356
193		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 4,62 (d, J=5,28 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,96 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,38 (d,	E,0,93	336

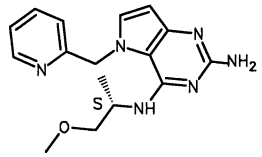
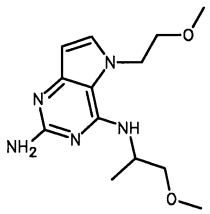
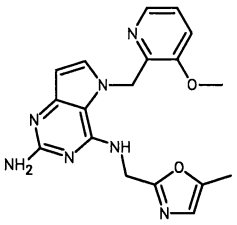
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=3,08 Hz, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 2 H) 7,89 (t, J=5,39 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J=4,84, 0,66 Hz, 1 H)		
194		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,43 (quin, J=7,04 Hz, 1 H) 5,47 - 5,58 (m, 2 H) 5,97 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,44 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,66 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,84 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,47 - 8,51 (m, 2 H).	E,1,27	346
195		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,42 (quin, J=6,99 Hz, 1 H) 5,47 - 5,58 (m, 2 H) 5,97 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,44 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,66 (td, J=7,65, 1,65 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,84 (td, J=7,59, 1,32 Hz, 1 H) 8,47 - 8,51 (m, 2 H)	E,1,27	346
196		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,81 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,93 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J=8,36, 4,84 Hz, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 1 H) 7,98 (dd, J=4,84, 1,10 Hz, 1 H) 8,41 (t,	E,1,24	367

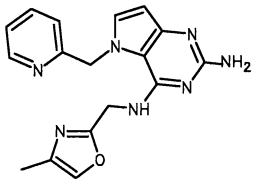
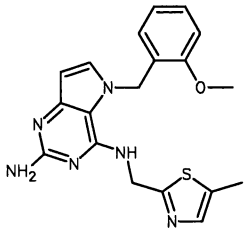
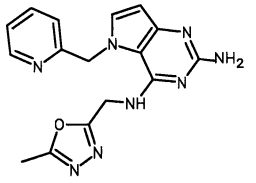
#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		J=5,50 Hz, 1 H)		
197		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 5,41 - 5,49 (m, 1 H), 5,46 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 5,94 (d, J=3,1 Hz, 1 6 H), 7,23 (ddd, J=7,5, 4,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,47 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,69 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,47 - 8,54 (m, 1 H)	E,1,37	366
198		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (s, 6 H) 1,69 - 1,74 (m, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 6,22 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 4 H) 7,67 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,91 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,56 - 8,59 (m, 1 H) 8,79 (t, J=4,80 Hz, 1 H) 12,51 (br. s., 1 H)	E,1,09	327
199		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,14 - 3,18 (m, 3 H) 3,56 (t, J=4,95 Hz, 2 H) 4,37 (t, J=5,06 Hz, 2 H) 4,65 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,93 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,86 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=3,08 Hz, 1 H)	D,0,74	331

#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
200		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 2 H) 0,94 - 1,06 (m, 2 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 3,11 - 3,18 (m, 3 H) 3,55 (t, J=5,06 Hz, 2 H) 4,36 (t, J=5,06 Hz, 2 H) 4,61 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,92 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,84 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=3,08 Hz, 1 H)	D,0,69	329
201		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,63 (dt, J=5,94, 3,19 Hz, 2 H) 4,32 - 4,50 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,42 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 5,92 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,34 (ddd, J=7,87, 4,68, 0,66 Hz, 1 H) 7,84 (dt, J=7,92, 1,76 Hz, 1 H) 8,42 (dd, J=4,62, 1,54 Hz, 1 H) 8,68 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	D,0,6	313
202		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,17 - 3,19 (m, 3 H) 3,61 (t, J=5,06 Hz, 2 H) 4,40 (t, J=5,06 Hz, 2 H) 4,70 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,92 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,96 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,03, 1,65 Hz, 1 H) 8,26 - 8,42 (m, 1 H)	D,0,64	313

#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
203		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 4,72 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 5,98 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 7,45 (t, J=4,95 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=4,84 Hz, 2 H)	D,0,48	338
204		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 4,71 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 6,02 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=2,42, 1,54 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=2,42 Hz, 1 H)	E,0,92	338
205		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,85 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,24 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,40 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,49 (br. s., 2 H) 8,22 - 8,28 (m, 1 H) 12,89 (br. s., 1 H)	E,1,31	366
206		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 3,47 (dd, J=9,2, 5,1 Hz, 1 H), 4,35 - 4,55 (m, 6 1 H), 5,25 (s, 2 H), 5,36 (d, J=4,8 Hz, 2 H), 5,92 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1	E,1,33	333

#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		H)		
207		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 4,97 (d, J=5,06 Hz, 2 H) 5,81 (s, 2 H) 6,31 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 7,75 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 9,50 (br. s., 1 H) 12,88 (br. s., 1 H)	E,1,21	352
208		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,37 (s, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 4,82 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,96 - 6,00 (m, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,81 (td, J=8,00, 1,50 Hz, 1 H) 8,12 (t, J=6,16 Hz, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 1 H)	E,1,15	367
209		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,71 (s, 6 H) 4,70 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,79 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,86 Hz, 1 H)	E,1,23	398
210		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (d, J=1,10 Hz, 3 H) 3,68 (s, 6 H) 4,77 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 6,12 (s, 1 H) 6,28 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,59 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 8,12 (t, J=5,50	E,1,27	397

#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
		Hz, 1 H) 12,59 - 12,72 (m, 1 H)		
211		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, J=6,60 Hz, 3 H) 3,23 - 3,30 (m, 4 H) 3,43 (dd, J=9,02, 5,06 Hz, 1 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 5,27 (br. s., 2 H) 5,36 - 5,47 (m, 2 H) 5,95 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 7,85 (t, J=7,37 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=3,96 Hz, 1 H)	E,1,21	313
212		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (d, J=6,60 Hz, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,32 - 3,35 (m, 1 H) 3,45 (dd, J=9,35, 5,17 Hz, 1 H) 3,61 (t, J=4,73 Hz, 2 H) 4,28 - 4,39 (m, 2 H) 4,44 (dt, J=12,71, 6,30 Hz, 1 H) 5,32 (br. s., 2 H) 5,93 (br. s., 1 H) 6,24 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H)	E,1,21	280
213		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,25 (d, J=1,10 Hz, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,76 (d, J=5,50 Hz, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,93 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=8,36, 4,62 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,36, 1,10 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=4,73, 1,21 Hz, 1 H) 8,36 (t, J=5,61 Hz, 1 H)	E,1,29	366

#	Cấu trúc	^{1}H NMR	Phương pháp LC, thời gian lưu (phút)	Khối lượng LC-MS phát hiện được
214		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,05 (d, J=1,32 Hz, 3 H) 4,73 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,98 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,10 Hz, 1 H) 7,81 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 7,99 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,41 - 8,45 (m, 1 H)	E,1,17	336
215		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,77 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 6,01 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 6,46 - 6,50 (m, 1 H) 6,80 (t, J=7,26 Hz, 1 H) 6,90 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 (d, J=1,10 Hz, 1 H)	E,1,42	381
216		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 4,85 (d, J=5,72 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,99 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,34 (ddd, J=7,54, 4,90, 0,99 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=3,08 Hz, 1 H) 7,80 (td, J=7,70, 1,76 Hz, 1 H) 8,03 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 8,44 - 8,47 (m, 1 H)	E,0,98	337

Phương pháp phân tích

Tất cả các hợp chất được xác định đặc trưng bằng LC-MS theo các phương pháp LC-MS nêu dưới đây.

Phương pháp A. Sử dụng cột Phenomenex Kinetex (XB-C18, 50 x 4,6mm I.D. 2,6µm) được duy trì ở 35°C. Phát hiện MS: chế độ ion hóa điện tích dương API-ES, khoảng trị số khối lượng 100-1200. Phát hiện PDA (λ=190-400nm). Gradien nêu dưới đây được sử dụng với thể tích tiêm là 2µL:

Dung môi A	H_2O + axit formic 0,1%		
Dung môi B	Axetonitril		
Thời gian (phút)	%A	%B	Lưu lượng (mL/phút)
0,0	95	5	3,0
4,2	5	95	3,0
4,9	5	95	3,0
5,0	95	5	3,0

Phương pháp B. UPLC (sắc ký lỏng siêu hiệu năng) pha đảo được tiến hành trên cột C18 chứa thể lai etylsiloxan/silic oxit được tạo cầu (BEH) (1,7µm, 2,1 x 50mm; Waters Acquity) với lưu lượng là 0,8mL/phút. Hai pha động (amoni axetat 10mM trong H_2O/axetonitril 95/5; pha động B: axetonitril) được sử dụng để chạy trong điều kiện gradien từ 95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong 1,3 phút và duy trì trong 0,7 phút. Thể tích tiêm là 0,75µL được sử dụng. Điện thế của nón là 30V đối với chế độ ion hóa điện tích dương và 30V đối với chế độ ion hóa điện tích âm.

Phương pháp C. Các phân tích được tiến hành trên cột Waters XTerra C18 (100 x 4,6mm I.D. các hạt 3,5µm) ở 40°C, với lưu lượng là 1,6mL/phút. Việc rửa giải theo gradien được thực hiện như sau: từ 100% dung dịch chứa amoni axetat (25mM) trong nước/axetonitril 90:10 đến hỗn hợp chứa axetonitril/metanol 50:50 trong 7,5 phút; từ hợp phần thu được đến 100% axetonitril trong 1,0 phút; 100% axetonitril trong 1,5 phút; từ 100% axetonitril đến 100% đến 100% dung dịch chứa amoni axetat (25mM) trong nước/axetonitril 90:10 (25mM) trong 3,0 phút. Thể tích tiêm tiêu chuẩn là 3µL. Khoảng giá trị thu nhận dữ liệu được thiết lập là 200-400nm đối với UV.

Phương pháp D. Phép đo LC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Acquity UPLC (Waters) bao gồm bơm hai thành phần, bộ phận tổ chức lấy mẫu, bộ phận làm nóng cột (được thiết lập ở 55°C), bộ phận phát hiện mảng điôt (DAD) và cột như được chỉ rõ trong các phương pháp tương ứng nêu dưới đây. Dòng ra từ cột được chia tách tới bộ phận đo phổ MS. Bộ phận phát hiện MS được cấu tạo với nguồn ion hóa phun điện tử. Khối phổ được thu bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,18 giây sử dụng thời gian dừng là 0,02 giây. Điện thế của kim mao dẫn là 3,5kV và nhiệt độ

nguồn được duy trì ở 140°C. Nitơ được sử dụng làm khí phun sương. UPLC (sắc ký lỏng siêu hiệu năng) pha đảo được tiến hành trên cột C18 chứa thể lai etylsiloxan/silic oxit được tạo cầu (BEH) (1,7µm, 2,1 x 50mm; Waters Acquity) với lưu lượng là 0,8mL/phút. Hai pha động (amoni axetat 10mM trong H_2O/axetonitril 95/5; pha động B: axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong 1,3 phút và duy trì trong 0,3 phút. Thể tích tiêm là 0,5µL được sử dụng. Điện thế của nón là 10V đối với chế độ ion hóa điện tích dương và 20V đối với chế độ ion hóa điện tích âm.

Phương pháp E

Thiết bị	Cột	Pha động	Gradien	Lưu lượng ------- Nhiệt độ cột	Thời gian chạy
Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: HSS T3 (1,8µm, 2,1*100 mm)	A: CH_3COONH_4 10mM trong H_2O 95% + CH_3CN 5% B: CH_3CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 phút, từ 0% A trong 0,90 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,8 ------- 55	3,5

Phương pháp F

Thiết bị	Cột	Pha động	Gradien	Lưu lượng ------- Nhiệt độ cột	Thời gian chạy
Waters: Alliance® -DAD – ZQ và ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3,5µm, 4,6*100 mm)	A: CH_3COONH_4 25mM trong H2O 95% + CH_3CN 5%, B: CH_3CN, C: CH3OH, D: (CH3CN 40% và CH3OH 40% và H2O 20% với CH3COOH 0,25%	Từ 100% A đến 1% A, 49% B và 50% C trong 6,5 phút, đến 1% A và 99% B trong 0,5 phút, đến 100% D trong 1 phút, được duy trì trong 1,0 phút đến 100% A trong 0,5 phút và được duy trì trong 1,5 phút	1,6 ------- 40	11

Hoạt tính sinh học của các hợp chất có công thức (I)

Mô tả các thử nghiệm sinh học

Đánh giá hoạt tính của TLR7 và TLR8

Khả năng hoạt hóa TLR7 và/hoặc TLR8 của người của các hợp chất được đánh giá trong thử nghiệm chỉ thị tế bào bằng cách sử dụng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm tạm thời với vectơ biểu hiện TLR7 hoặc TLR8 và cấu trúc chỉ thị NFκB-luc.

Một cách ngắn gọn, các tế bào HEK293 được cho sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy (DMEM có bổ sung FCS 10% và glutamin 2mM). Để chuyển nhiễm các tế bào trong các đĩa loại 10cm, các tế bào được tách ra bằng Trypsin-EDTA, được chuyển nhiễm bằng hỗn hợp chứa CMV-TLR7 hoặc TLR8 plasmit (750ng), NFκB-luc plasmit (375ng) và chất phản ứng chuyển nhiễm và được ủ qua đêm ở 37°C trong môi trường khí CO_2 5% đã được làm ẩm. Sau đó, các tế bào đã chuyển nhiễm được tách bằng Trypsin-EDTA, được rửa bằng PBS và được tái tạo huyền phù trong môi trường đến mật độ là 1,67 x 10^5 tế bào/mL. Sau đó, 30µL tế bào được phân phối vào mỗi lỗ trong các đĩa loại 384 lỗ, trong đó đã có 10µL hợp chất trong DMSO 4%. Sau khi ủ trong 6 giờ ở 37°C, CO_2 5%, hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách thêm 15µL cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và đọc dữ liệu trên thiết bị tạo ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Đường cong đáp ứng liều được tạo ra từ các phép đo được thực hiện lặp lại bốn lần. Trị số nồng độ hữu hiệu thấp nhất (LEC), được định nghĩa là nồng độ mà gây ra tác dụng cao hơn ít nhất là hai lần so với độ lệch chuẩn của thử nghiệm, được xác định cho từng hợp chất.

Độc tính của hợp chất được xác định một cách song song bằng cách sử dụng loạt pha loãng tương tự của hợp chất với 30µL tế bào được chuyển nhiễm với cấu trúc CMV-TLR7 đơn lẻ trong mỗi lỗ (1,67 x 10^5 tế bào/mL), trong các đĩa loại 384 lỗ. Khả năng sống sót của tế bào được đo sau khi ủ 6 giờ ở 37°C, CO_2 5% bằng cách thêm 15µL ATP lite (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và đọc trên thiết bị tạo ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Dữ liệu được báo cáo dưới dạng CC_{50}.

Một cách song song, các loạt pha loãng tương tự của hợp chất được sử dụng (10µL hợp chất trong DMSO 4%) với 30µL tế bào được chuyển nhiễm với cấu trúc chỉ thị NFκB-luc đơn lẻ trong mỗi lỗ (1,67 x 10^5 tế bào/mL). Sau khi ủ trong sáu giờ ở 37°C, CO_2 5%, hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách thêm 15µL cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ và đọc dữ liệu trên thiết bị tạo ảnh vi đĩa

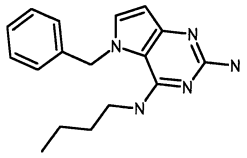
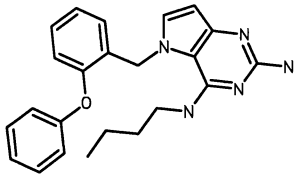
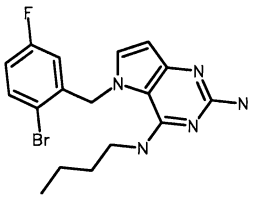
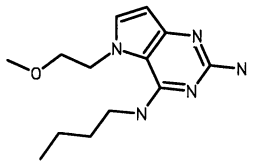
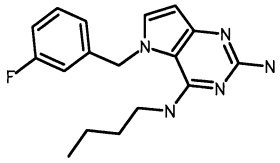
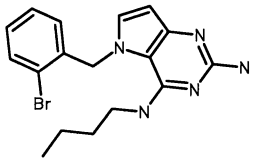
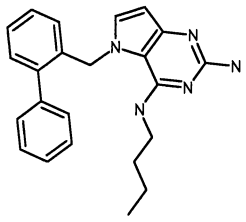
ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Dữ liệu về sàng lọc đối (counterscreen) được báo cáo dưới dạng LEC.

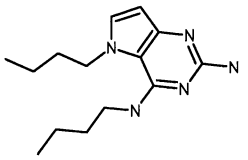
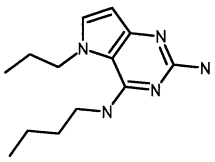
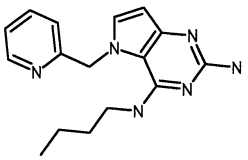
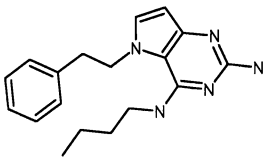
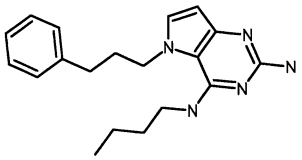
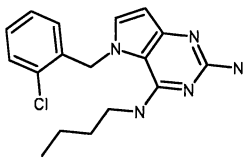
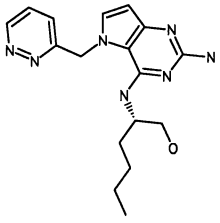
Hoạt hóa các yếu tố vùng khởi đầu ISRE

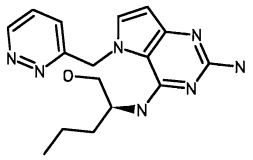
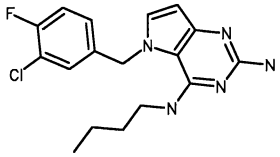
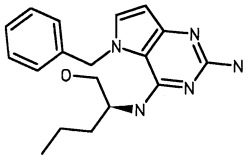
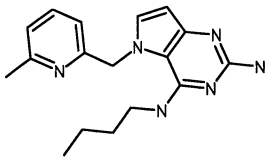
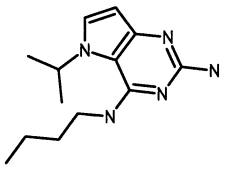
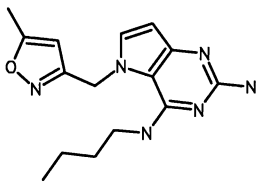
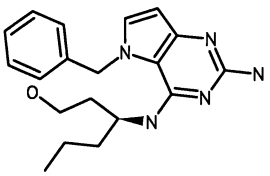
Khả năng gây cảm ứng IFN-I của các hợp chất cũng được đánh giá bằng cách đánh giá sự hoạt hóa các yếu tố đáp ứng được kích thích bằng interferon (ISRE: interferon-stimulated responsive element) bằng môi trường đã được điều hòa từ PBMC. Yếu tố ISRE có trình tự GAAACTGAAACT có khả năng đáp ứng cao đối với yếu tố phiên mã STAT1-STAT2-IRF9, được hoạt hóa khi liên kết IFN-I với thụ thể IFNAR của chúng (Clontech, PT3372-5W). Plasmit pISRE-Luc từ Clontech (ref. 631913) chứa 5 bản sao của yếu tố ISRE này, theo sau là ORF luxiferaza đom đóm. Dòng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm ổn định với pISRE-Luc (HEK-ISREluc) được thiết lập để định hình môi trường nuôi cấy tế bào PBMC đã được điều hòa.

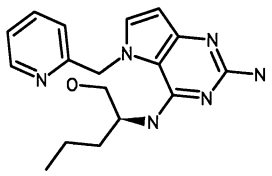
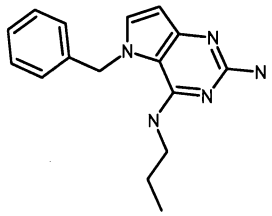
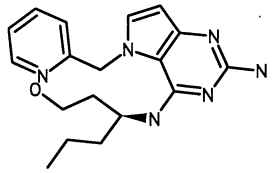
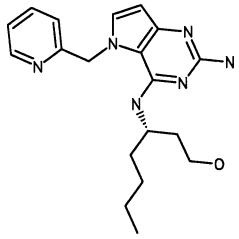
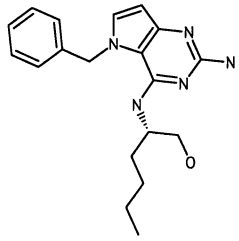
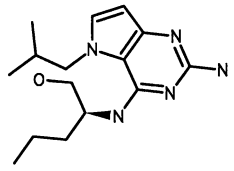
Một cách ngắn gọn, các PBMC được chuẩn bị từ lớp máu không đông chứa hầu hết là bạch cầu và tiểu cầu (buffy coat) của ít nhất hai đối tượng cho bằng cách sử dụng quy trình ly tâm Ficoll tiêu chuẩn. Các PBMC đã phân lập được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI có bổ sung 10% huyết thanh AB người và 2 x 10^5 tế bào được phân phối vào mỗi lỗ trong các đĩa loại 384 lỗ chứa các hợp chất (tổng thể tích là 70µL). Sau khi ủ qua đêm, 10µL dịch nổi bề mặt được chuyển sang các đĩa loại 384 lỗ chứa 5 x 10^3 tế bào HEK-ISREluc/lỗ trong 30µL (được đặt vào đĩa vào ngày trước đó). Sau khi ủ trong 24 giờ, sự hoạt hóa các yếu tố ISRE được đo bằng cách thử nghiệm hoạt tính luxiferaza bằng cách sử dụng 40µL cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) trong mỗi lỗ và được đo bằng thiết bị tạo ảnh vi đĩa ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Hoạt tính kích thích của từng hợp chất đối với các tế bào HEK-ISREluc được báo cáo dưới dạng trị số LEC, được định nghĩa là nồng độ hợp chất được sử dụng cho các PBMC để gây ra hoạt tính luxiferaza cao hơn ít nhất là hai lần so với độ lệch chuẩn của thử nghiệm. LEC chỉ mức độ hoạt hóa ISRE đối với việc chuyển lượng xác định của môi trường nuôi cấy PBMC. Interferon α-2a tái tổ hợp (Roferon-A) được sử dụng làm hợp chất đối chứng tiêu chuẩn.

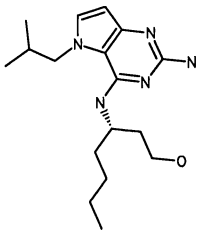
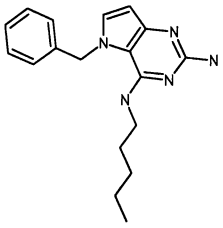
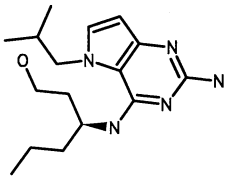
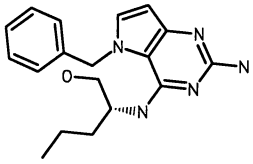
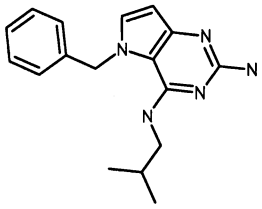
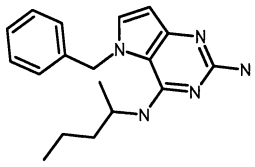
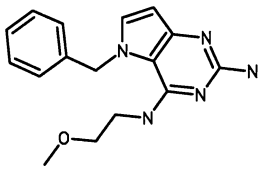
Bảng 2. Hoạt tính của các hợp chất có công thức (I). Tất cả các hợp chất đều không thể hiện hoạt tính (LEC >25µM) trong thử nghiệm sàng lọc đối HEK 293 NF-kB nêu trên.

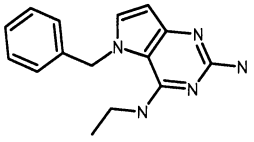
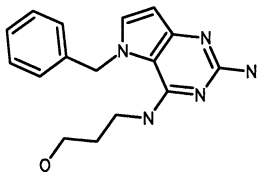
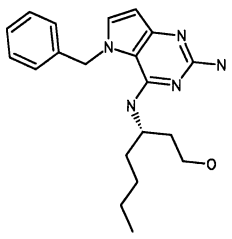
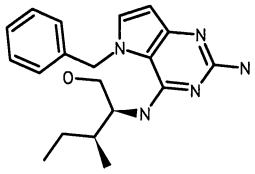
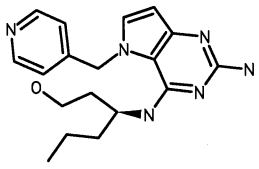
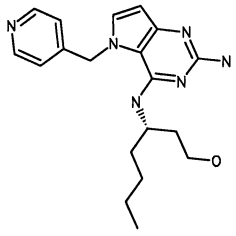
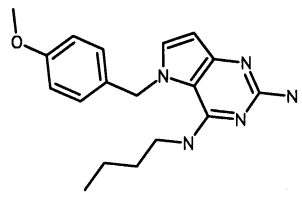
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
1		0,20	>25	0,20
2		0,50	>25	0,60
3		2,6	>25	1,2
4		0,60	13,5	0,4
5		0,30	>25	0,2
6		1,3	>25	0,7
7		0,61	>25	0,8

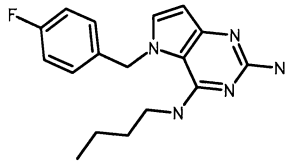
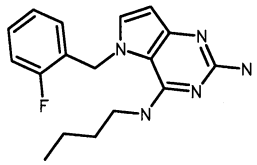
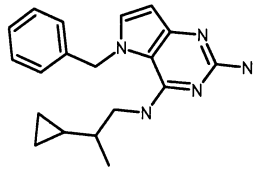
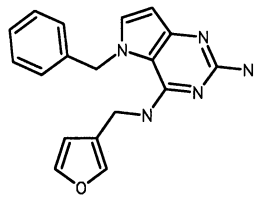
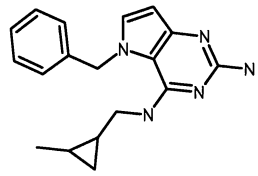
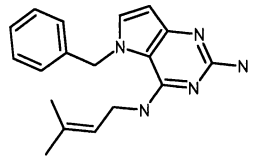
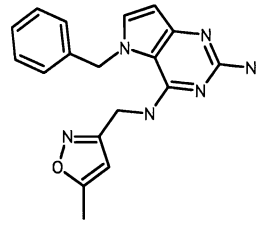
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
8		0,49	1,7	0,15
9		0,53	2,1	0,22
10		0,15	>25	0,06
11		1,5	3,5	0,56
12		0,14	0,7	0,05
13		0,80	>25	0,89
14		0,52	6,57	0,01

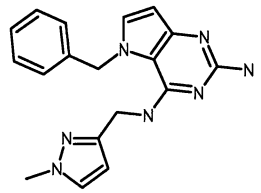
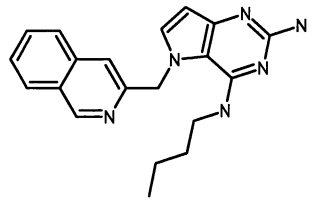
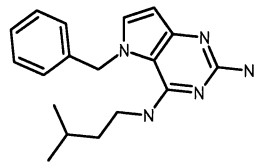
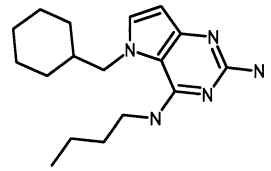
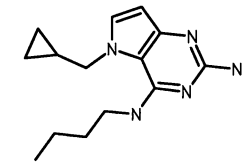
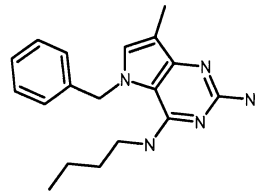
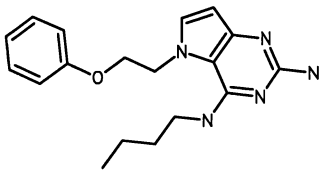
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
15		5,84	>25	0,1
16		0,89	>25	0,6
17		0,07	12,5	0,01
18		0,07	>25	0,01
19		2,5	7,06	0,62
20		0,14	1,3	0,02
21		0,009	7,4	0,0007

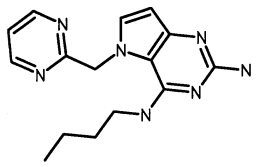
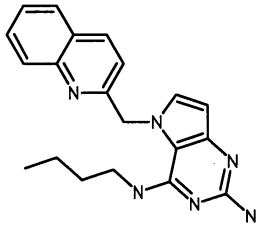
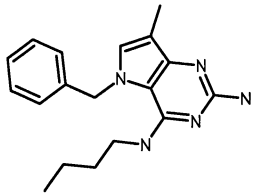
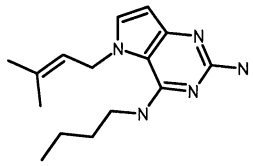
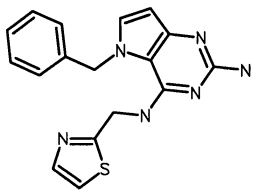
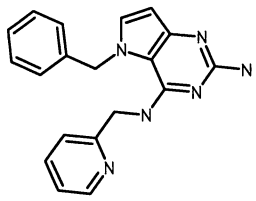
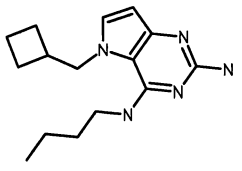
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
22		0,48	9,2	0,02
23		0,83	>25	0,27
24		0,02	6,47	0,0007
25		0,01	2,84	0,001
26		0,03	1,95	0,002
27		0,15	0,85	0,17

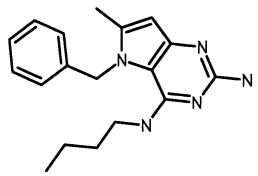
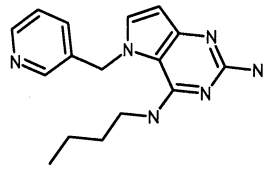
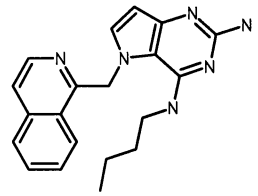
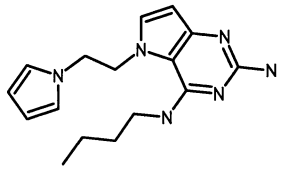
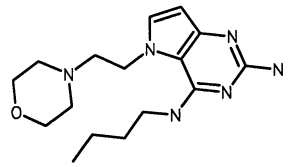
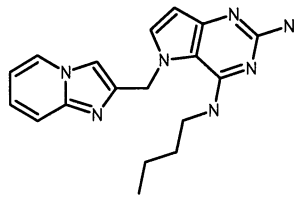
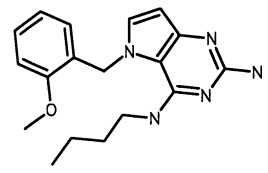
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
28		0,11	1,1	0,03
29		0,15	>25	0,04
30		0,16	0,67	0,05
31		0,22	>25	0,16
32		0,91	>25	0,52
33		0,03	>25	0,04
34		0,91	>25	0,54

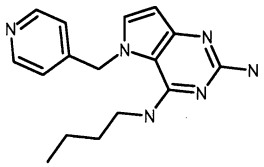
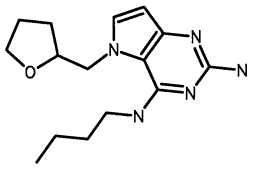
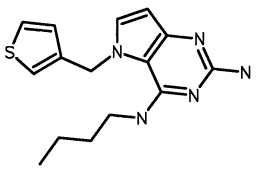
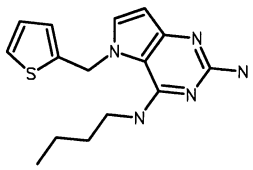
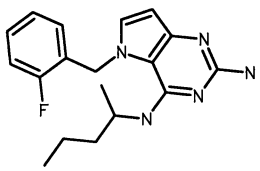
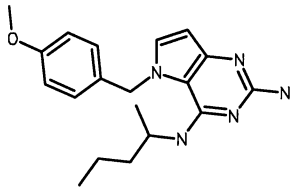
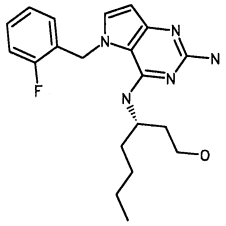
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
35		1,49	>25	0,70
36		1,06	>25	0,59
37		0,005	>25	0,007
38		0,54	>25	0,63
39		0,17	>25	0,009
40		0,12	24,61	0,004
41		0,09	>25	0,11

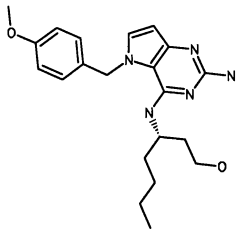
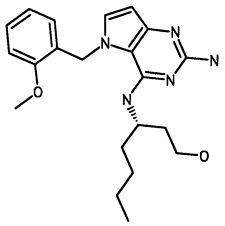
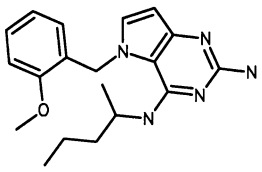
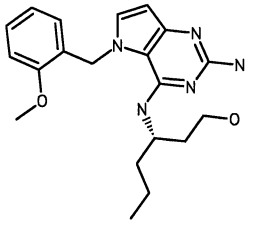
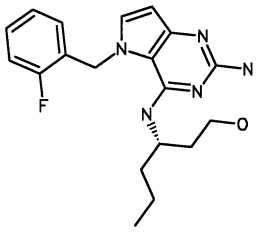
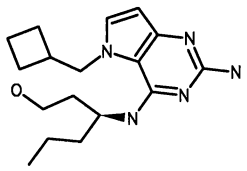
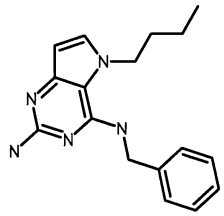
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
42		0,28	>25	0,16
43		0,11	>25	0,17
44		1,51	>25	2,45
45		19,9	>25	0,74
46		0,83	>25	0,17
47		17,5	>25	1,79
48		0,05	>25	0,03

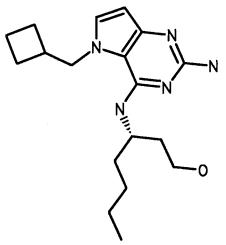
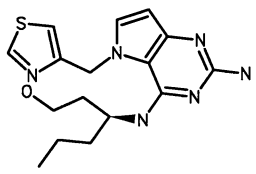
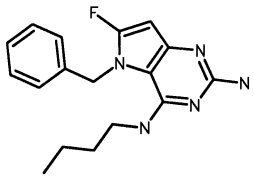
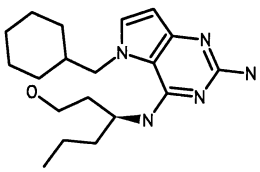
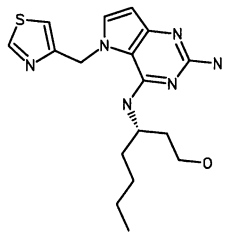
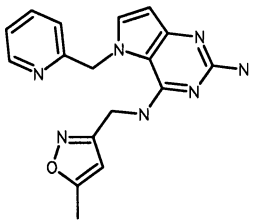
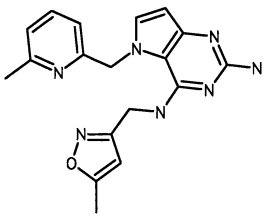
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
49		22,43	>25	2,34
50		1,01	>25	0,13
51		5,14	>25	0,59
52		0,12	>25	0,09
53		0,38	2,78	0,07
54		1,68	>25	0,90
55		0,08	0,81	0,06

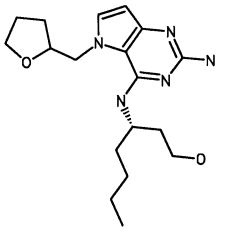
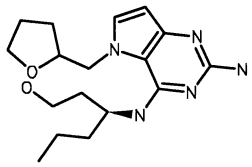
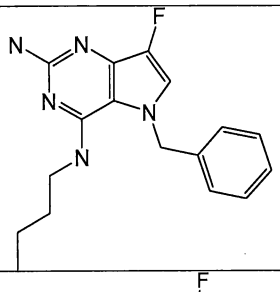
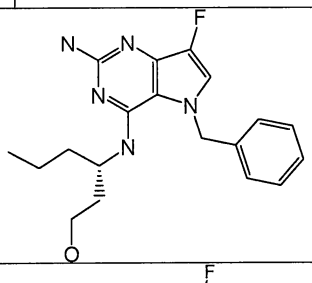
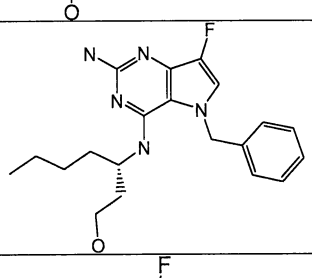
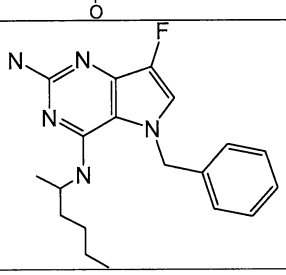
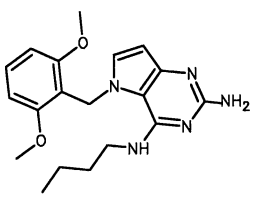
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
56		0,99	17,5	0,07
57		0,33	>25	0,28
58		0,24	>25	0,90
59		0,37	>25	0,22
60		0,39	>25	0,33
61		1,01	>25	1,95
62		0,06	0,9934	0,06

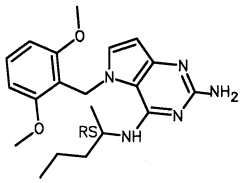
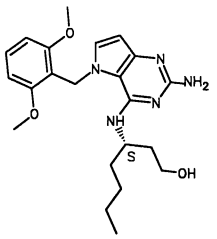
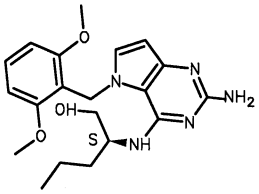
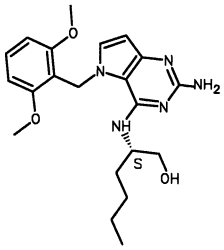
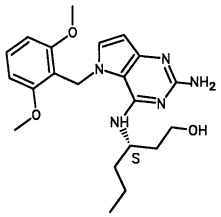
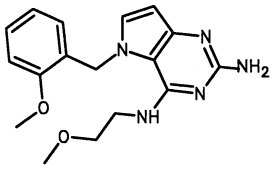
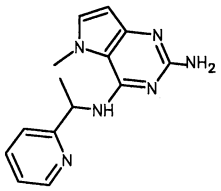
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
63		0,67	>25	0,18
64		1,36	>25	0,26
65		0,1687	>25	0,08
66		2,57	3,96	0,91
67		0,056	6,71	0,04
68		0,19	>25	0,04
69		0,004	0,71	0,002

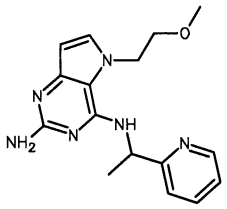
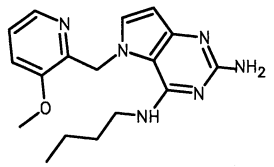
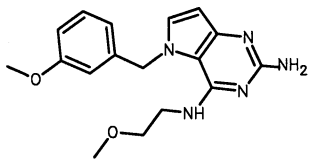
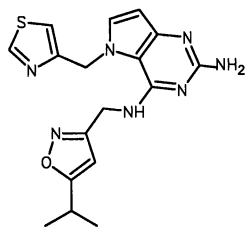
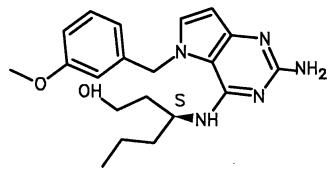
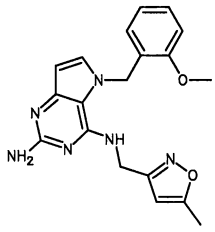
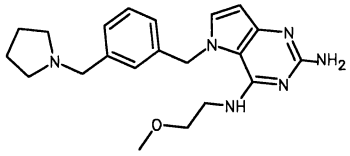
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
70		1,53	>25	0,75
71		0,32	4,68	0,24
72		0,13	>25	0,04
73		0,28	>25	0,13
74		0,10	>25	0,04
75		0,04	>25	0,04
76		0,01	4,09	0,007

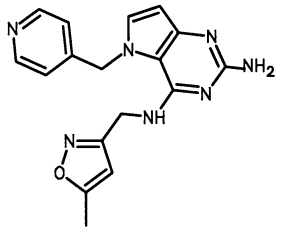
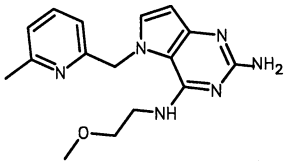
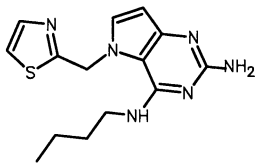
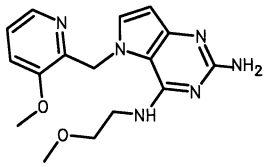
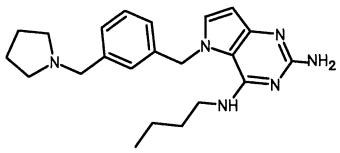
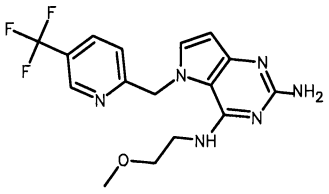
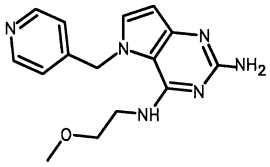
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
77		0,008	2,62	0,002
78		0,0004	0,5577	<0,0004
79		0,004	0,94	0,001
80		<0,0006	0,689	<0,0004
81		0,01	22,02	0,002
82		0,07	0,57	0,01
83		1,57	>25	2,3

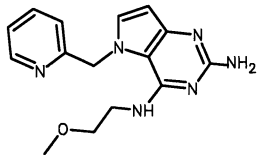
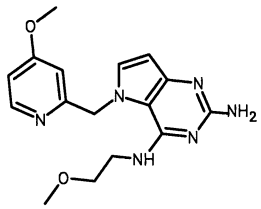
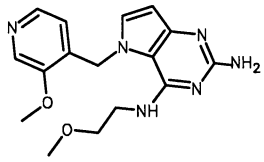
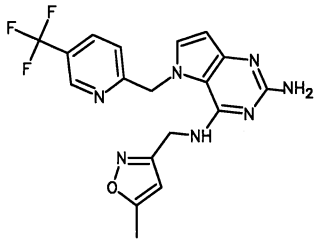
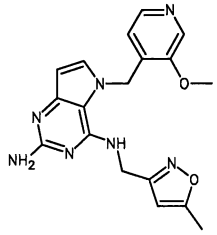
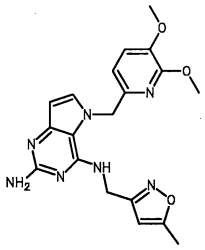
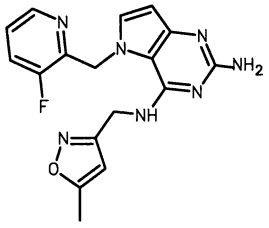
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
84		0,04	1,14	0,01
85		0,03	10,14	0,002
86		1,63	>25	0,47
87		0,01	>25	0,008
88		0,01	2,46	0,0006
89		0,04	>25	0,006
90		0,03	>25	0,01

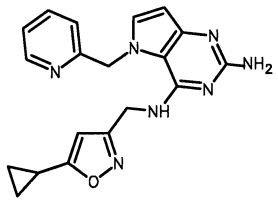
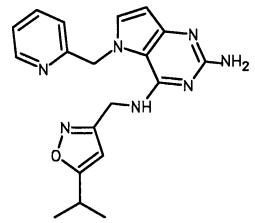
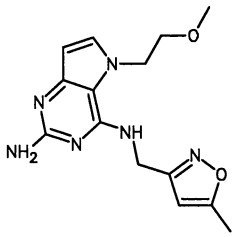
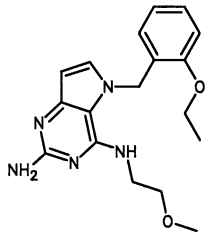
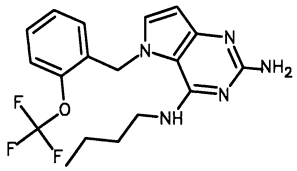
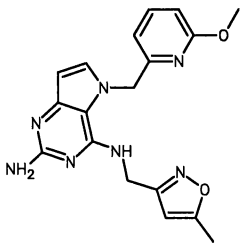
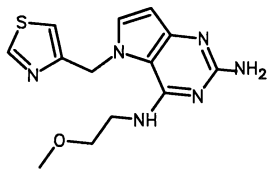
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
91		0,05	2,17	0,02
92		0,10	4,46	0,02
93		0,26	>25	0,12
94		0,01	>25	0,01
95		0,01	3,26	0,007
96		0,05	>25	0,04
97		<0,01	0,23	0,001

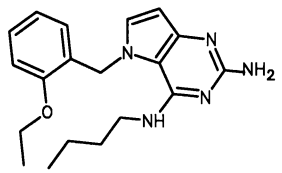
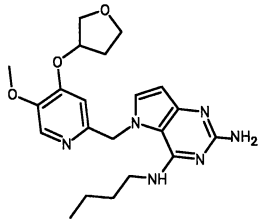
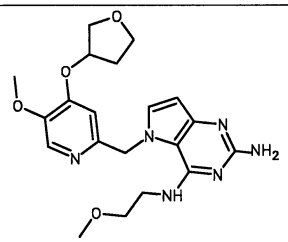
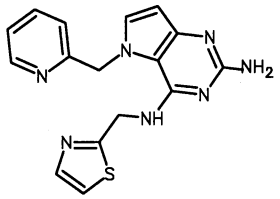
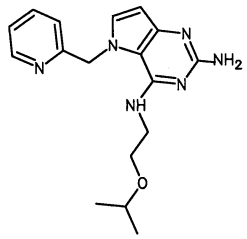
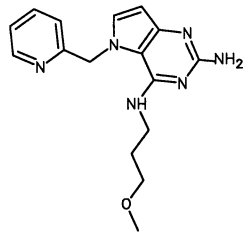
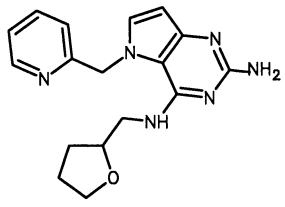
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
98		<0,01	0,22	0,001
99		<0,01	0,1	<0,001
100		<0,01	0,04	<0,001
101		<0,01	0,08	<0,001
102		<0,01	0,14	<0,001
103		0,032	>25	0,018
104		11,960	>25	1,980

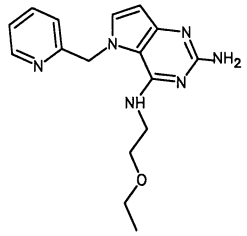
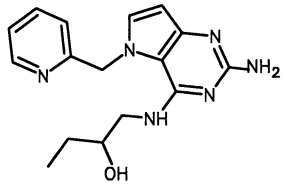
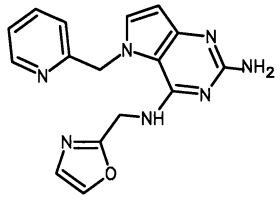
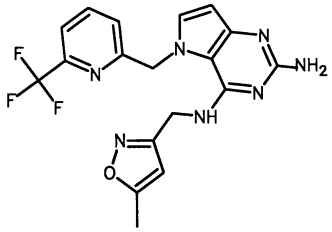
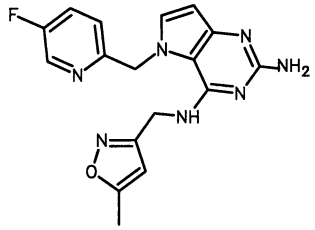
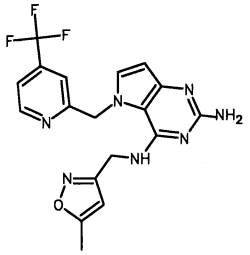
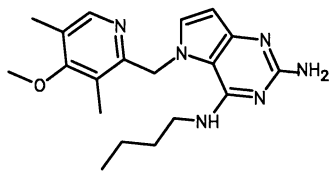
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
105		0,827	>25	0,194
106		0,008	0,59	0,005
107		2,030	>25	2,130
108		0,126	>25	0,070
109		0,005	7,17	0,003
110		0,002	>25	0,001
111		0,637	>25	0,293

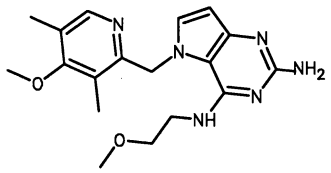
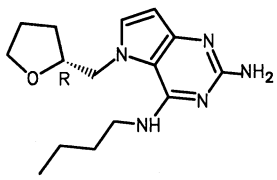
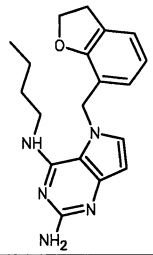
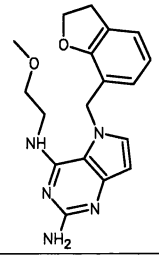
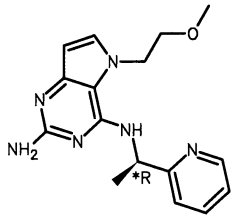
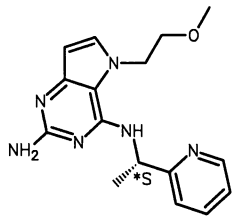
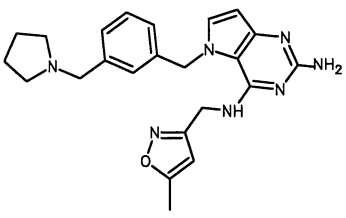
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
112		0,741	>25	0,209
113		1,320	>25	0,807
114		0,186	2,27	0,133
115		0,241	7,93	0,079
116		0,049	>25	0,022
117		2,950	>22,7	1,430
118		1,650	>25	3,010

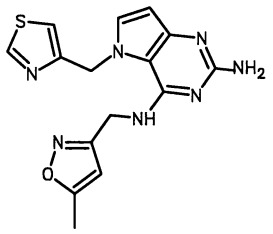
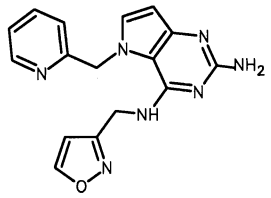
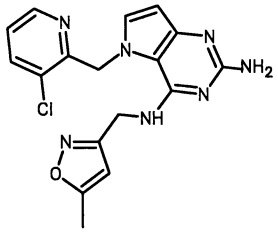
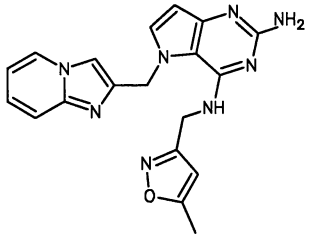
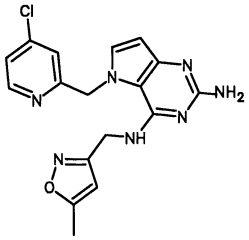
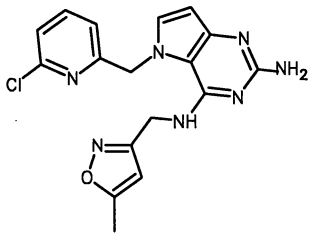
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
119		1,810	>25	2,180
120		3,220	>25	2,160
121		0,172	>25	0,046
122		0,050	>25	0,030
123		0,026	>25	0,002
124		0,003	>22	0,001
125		0,086	>25	0,009

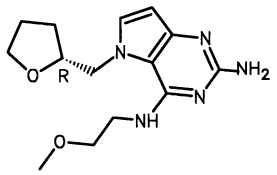
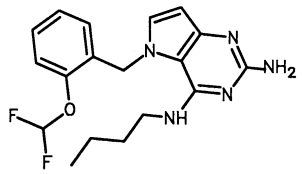
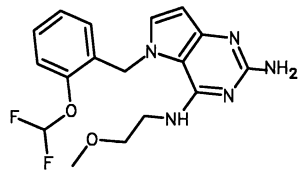
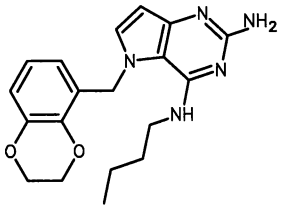
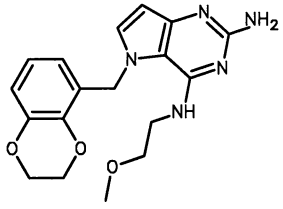
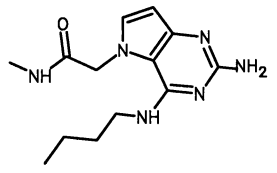
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
126		0,054	>25	0,008
127		0,337	>25	0,019
128		0,342	>25	0,062
129		0,670	>25	0,122
130		1,940	>25	0,804
131		0,004	24,6	0,001
132		5,99	>25	0,879

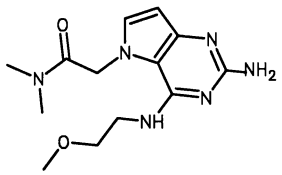
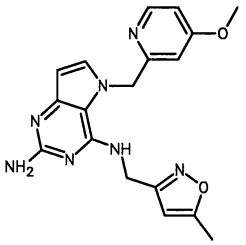
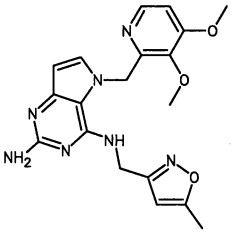
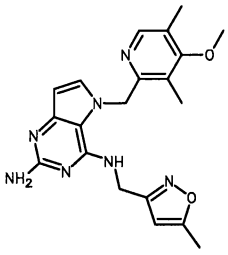
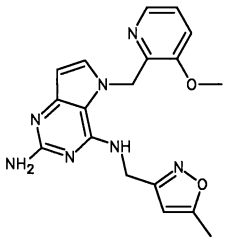
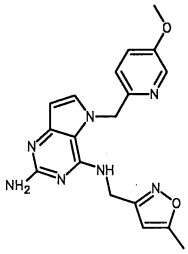
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
133		0,07	>25	0,023
134		1,20	>25	0,104
135		12,5	>25	4,050
136		3,04	>25	0,559
137		13,8	>25	2,030
138		4,45	>25	0,502
139		1,41	>25	0,588

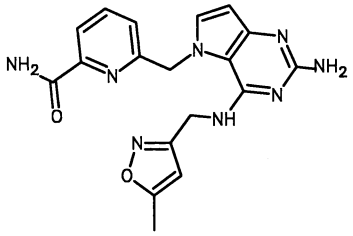
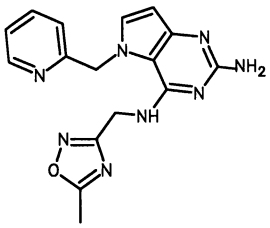
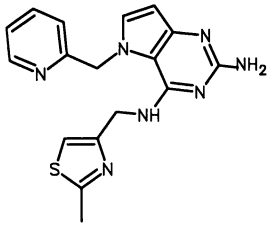
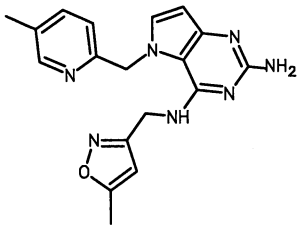
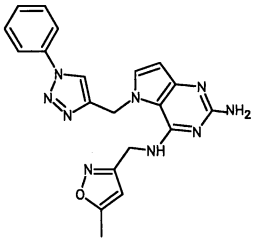
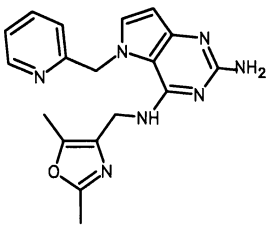
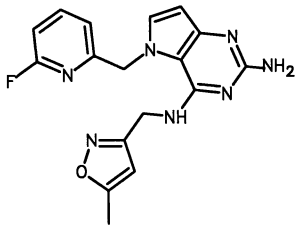
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
140		1,24	>25	0,513
141		0,43	>25	0,048
142		0,52	>25	0,134
143		0,10	>25	0,016
144		0,07	>25	0,009
145		0,05	>25	0,021
146		0,20	>25	0,139

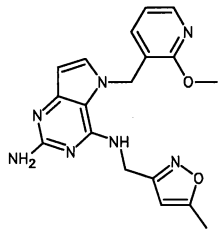
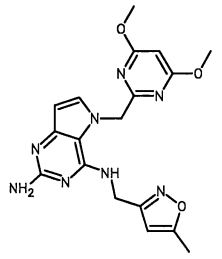
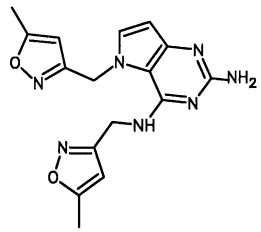
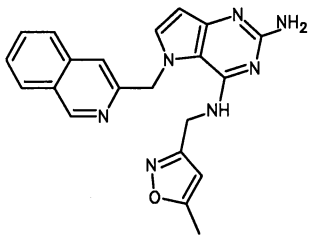
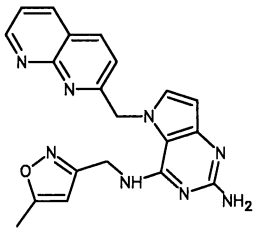
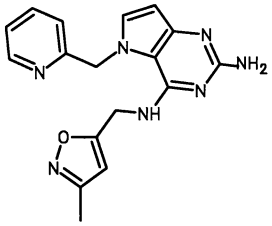
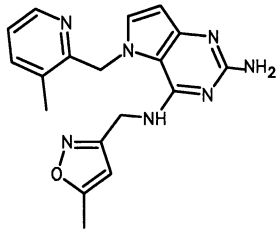
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
147		4,49	>25	2,020
148		0,16	3,93	0,056
149		0,02	>25	0,006
150		0,25	>25	0,054
151		12,8	>25	2,580
152		0,73	>25	0,142
153		0,05	>25	0,002

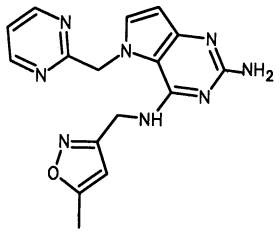
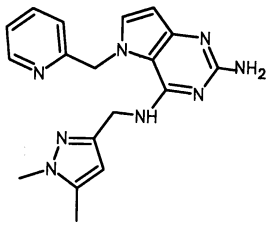
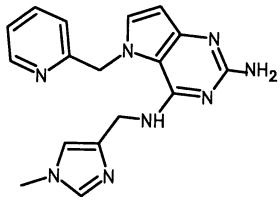
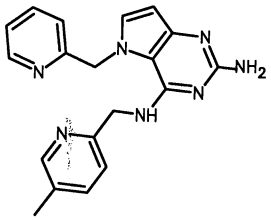
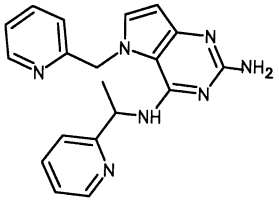
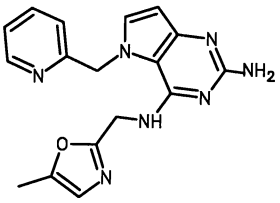
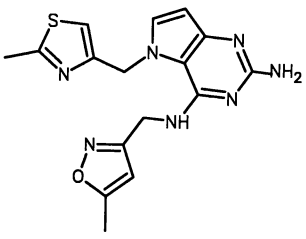
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
154		0,08	>25	0,017
155		0,90	>25	0,415
156		0,05	>25	0,040
157		0,03	>25	0,003
158		0,05	>25	0,020
159		0,05	>25	0,019

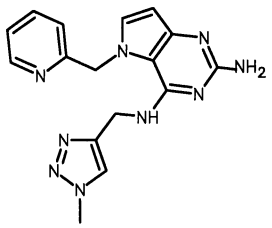
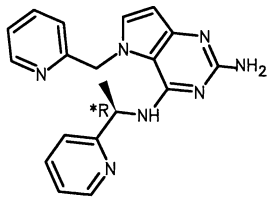
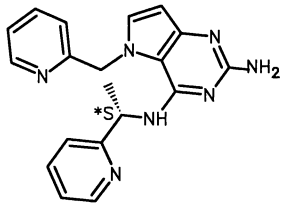
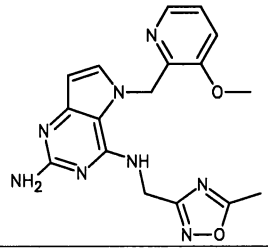
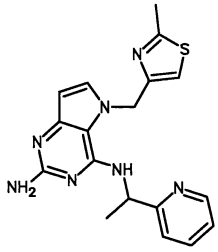
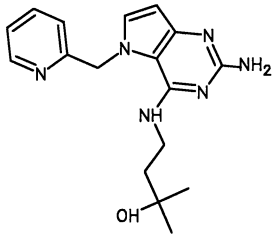
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
160		8,07	>25	1,810
161		0,02	>25	0,009
162		0,32	>25	0,128
163		<0,01	0,75	0,001
164		0,04	15,93	0,025
165		4,94	>25	0,957

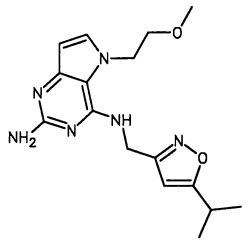
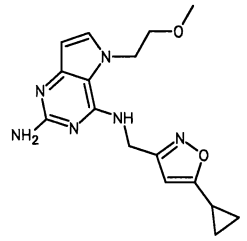
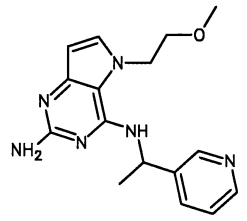
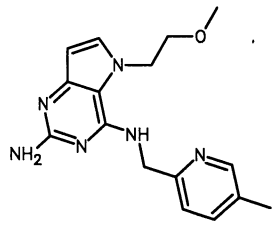
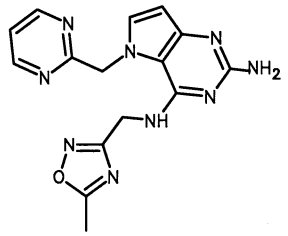
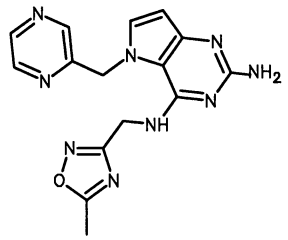
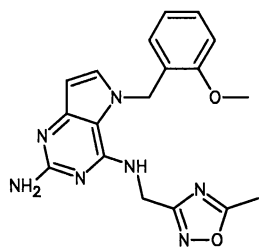
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
166		4,88	NA	NA
167		0,09	>25	0,008
168		0,09	>25	0,011
169		0,04	>25	0,011
170		0,01	>25	0,002
171		0,02	>25	NA

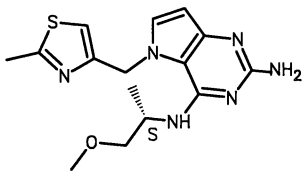
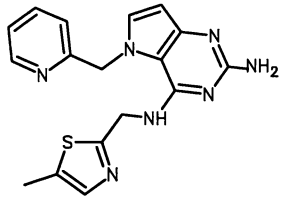
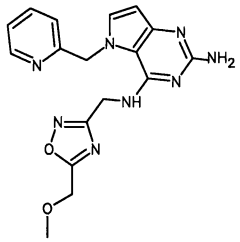
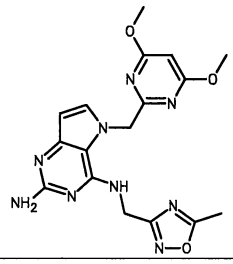
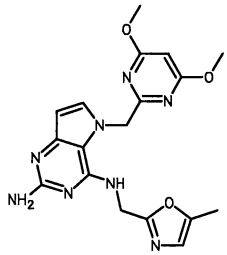
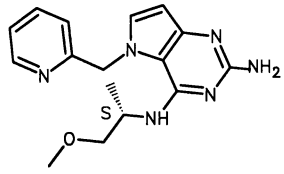
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
172		1,40	>25	0,017
173		0,53	>25	0,066
174		6,13	>25	2,200
175		0,02	>25	0,009
176		0,04	>25	0,009
177		8,67	>25	3,930
178		0,15	>25	0,014

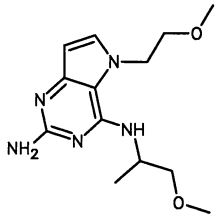
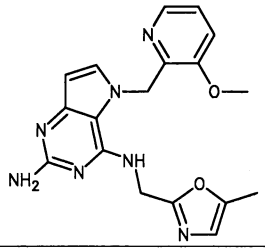
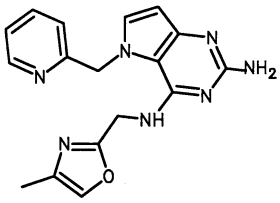
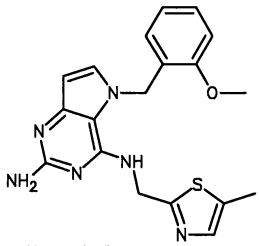
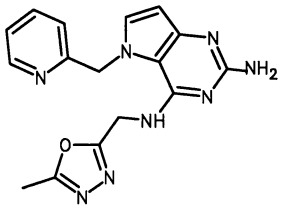
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
179		0,02	>25	0,003
180		0,01	>25	0,004
181		0,06	20,2	0,015
182		0,05	>25	0,018
183		0,59	>25	0,009
184		0,49	>25	0,131
185		0,07	>25	0,018

#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
186		0,14	>25	0,035
187		4,78	>25	0,520
188		7,62	>25	0,047
189		0,40	>25	0,074
190		0,26	>25	0,038
191		0,06	>24	0,006
192		0,07	>25	0,030

#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
193		11,3	>25	0,447
194		2,38	>25	0,507
195		0,16	>25	0,024
196		0,01	12,6	0,002
197		0,39	>25	0,040
198		8,76	>25	0,617

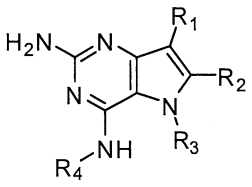
#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
199		0,60	23,5	0,032
200		0,17	11,4	0,035
201		7,30	>25	0,978
202		1,61	>25	0,580
203		1,04	>25	0,138
204		1,78	>25	0,188
205		<0,01	7,7	0,001

#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
206		0,74	15	0,129
207		0,06	23	0,009
208		5,14	>25	0,402
209		0,04	>25	0,008
210		0,02	>25	0,003
211		6,94	22	0,470

#	Cấu trúc	TLR7 LEC (μM)	TLR8 LEC (μM)	PBMC LEC (μM)
212		7,60	>25	2,090
213		<0,01	>25	0,001
214		1,16	>25	0,151
215		<0,01	>25	0,001
216		1,24	>25	0,091

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

và muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của hợp chất này, trong đó:

R_1 là H, flo hoặc metyl;

R_2 là H, halogen hoặc C_{1-3} alkyl;

R_3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng aryl tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ aryloxy, halogen, aryl, alkylamino, dialkylamino, C_{1-6} alkyl, axit carboxylic, este của axit carboxylic, amit của axit carboxylic, nitril hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc

R_3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alken, C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{3-7} heteroxycloalkyl; hoặc

R_3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế tiếp bằng aryl;

R_4 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl, heteroaryl tùy ý được thế tiếp bằng C_{1-6} alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế tiếp bằng C_{1-6} alkyl;

với điều kiện là 2-amino-4-(N-butylamino)-5-(alphametylbenzyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin được loại trừ.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R_3 là nhóm metyl được thế bằng aryl (được thế hoặc không được thế), và R_1, R_2 và R_4 có ý nghĩa như được nêu trong điểm 1.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R_3 và R_4 là C_{1-3} alkyl được thế bằng aryl, tùy ý được thế tiếp như được nêu trong điểm 1.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R_1 là flo, R_2 là hydro, và R_3 và R_4 có ý nghĩa như được nêu trong điểm 1.

5. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối, solvat hoặc dạng đa hình dược dụng của nó theo điểm 1 cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.