



(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)   
**1-0021551**

(51)<sup>7</sup> **C07D 251/22, A61K 31/53, A61P 9/10, (13) B**  
17/00, 19/02, 25/00, 25/28, 27/06,  
29/00, 35/00, 43/00, C07D 401/04,  
401/10, 401/12, 403/10, 405/12, 471/10

(21) 1-2016-03495

(22) 19.02.2015

(86) PCT/JP2015/054519 19.02.2015

(87) WO2015/125842A1 27.08.2015

(30) 2014-031035 20.02.2014 JP

(45) 26.08.2019 377

(43) 27.02.2017 347

(73) JAPAN TOBACCO INC. (JP)

2-1, Toranomom 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, Japan

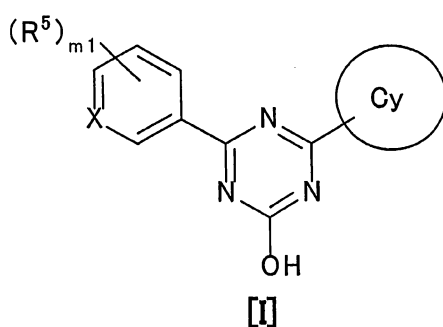
(72) NAGAMORI, Hironobu (JP), MITANI, Ikuo (JP), YAMASHITA, Masaki (JP),  
HOTTA, Takahiro (JP), NAKAGAWA, Yuichi (JP), UEDA, Masatoshi (JP)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT TRIAZIN ĐƯỢC SỬ DỤNG CHO MỤC ĐÍCH Y TẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế mPGES-1 và hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị đau, bệnh thấp khớp, bệnh thoái hóa khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân và bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng.

Hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của nó:



trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất triazin có hoạt tính ức chế prostaglandin vi thể E2 synthaza-1 (microsomal prostaglandin E2 synthase-1 – mPGES-1) hoặc muối được dụng của chúng, hợp phần được chứa hợp chất này, được phẩm sử dụng hợp chất này và tương tự.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các thuốc chống viêm không chứa steroid (Non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAID) thường được dùng để xử lý các bệnh kèm theo viêm, sốt và đau, ví dụ, bệnh thấp khớp, bệnh thoái hóa khớp, bệnh đau đầu và tương tự. NSAIDs biểu hiện tác dụng chống viêm, tác dụng hạ sốt và tác dụng giảm đau bằng cách ngăn chặn sự sản xuất các prostanoit nhờ việc ức chế xyclooxygenaza (xyclooxygenase – COX).

COX bao gồm hai chất đồng phân COX-1 được phân bố ở khắp mọi nơi và được biểu hiện chủ yếu, và COX-2 mà sự biểu hiện được gây ra bởi các kích thích gây viêm khác nhau, ví dụ, các xytokin, chẳng hạn, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) và tương tự. COX-1 và COX-2 là các enzym chuyển hóa axit arachidonic có nguồn gốc từ các phospholipit ở màng tế bào thành prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) mà là tiền thân của prostanoit. Các prostanoit synthaza đặc hiệu chịu trách nhiệm đối với việc chuyển hóa PGH<sub>2</sub> thành các prostanoit tương ứng (prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) v.v.). Các prostanoit này có các hoạt tính sinh lý khác nhau, ví dụ, gây cảm ứng/ngăn chặn viêm, giãn mạch/co mạch, giãn phế quản/co thắt phế quản, gây cảm ứng ngủ/thức giấc, phát triển sốt và tương tự. PGE<sub>2</sub> là prostaglandin tồn tại phổ biến nhất trong các cơ thể sống, và được biết là tham gia một cách sâu sắc vào viêm, đau và sốt. Do đó, ngăn chặn sự sản xuất PGE<sub>2</sub> được cho là cơ chế hoạt động chính của các NSAID.

Sự ức chế COX-1 hoặc COX-2 ngăn chặn toàn bộ sự sản xuất các prostanoit sau đó. Điều này được cho là gây ra các tác dụng phụ của các NSAID. Vì các NSAID ức chế COX không chọn lọc cũng ngăn chặn sự sản xuất PGE<sub>2</sub> bởi COX-1 và PGE<sub>2</sub> hoạt động bảo vệ trên tổn thương niêm mạc dạ dày, các NSAID được cho là ngăn chặn sự bài tiết chảy máu niêm dịch dạ dày và niêm mạc dạ dày, do đó làm tăng nguy cơ thủng dạ dày, chảy máu và tương tự. Mặc dù các chất ức chế có chọn lọc COX-2 ngăn chặn sự sản xuất PGI<sub>2</sub> có tác dụng giãn mạch máu và tác dụng ức chế sự kết tụ

tiểu cầu trong các tế bào nội mô mạch máu, chúng không ngăn chặn sự sản xuất TXA2 là tác nhân đông máu được sản xuất bởi tiểu cầu COX-1. Do đó, chúng được cho là làm phá vỡ sự cân bằng của hệ thống đông máu làm tăng nguy cơ rối loạn tim mạch.

Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) là enzym xúc tác cho bước sinh tổng hợp PGE2 cuối cùng, và thuộc về các protein liên kết màng trong họ chuyển hóa eicosanoid và glutathion (eicosanoid and glutathione metabolism family - MAPEG family). Gen mPGES-1 ở người được nhân bản vào năm 1999, và được chỉ ra là biểu hiện chủ yếu ở nhau thai, tuyến tiền liệt, tinh hoàn và tuyến vú (tài liệu phi sáng chế 1). Trong các cơ quan khác, sự biểu hiện của gen mPGES-1 ở người được gây ra bởi các kích thích gây viêm khác nhau, được liên kết với COX-2. Ví dụ, xytokin gây viêm IL-1 $\beta$  và yếu tố hoại tử ung thư  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  – TNF  $\alpha$ ) gây ra sự biểu hiện mPGES-1 trong tế bào hoạt dịch, tế bào tạo xương, tế bào nội mô, nguyên bào sợi ở hốc mắt, tế bào nướu răng, tế bào sụn, tế bào nội mô, tế bào cơ tim và tương tự. Ví dụ, lipopolysaccharit (LPS), mà là một nội độc tố vi khuẩn, gây ra sự biểu hiện mPGES-1 ở đại thực bào, cơ trơn và tương tự.

Chất ức chế mPGES-1 được cho là ngăn chặn một cách có chọn lọc sự sản xuất PGE2 chỉ trong vị trí cục bộ của sự viêm hoặc các mô mà mPGES-1 được biểu hiện, và không ngăn chặn sự sản xuất các prostanoit (PGI2, PGD2, PGF2 $\alpha$ , TXA2, v.v.) khác với PGE2 (các tài liệu phi sáng chế 2, 3). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là một dược phẩm có hiệu quả tương đương với các NSAID mà không có các tác dụng phụ của các NSAID có nguồn gốc từ sự sản xuất giảm bớt các prostanoit khác với PGE2.

Cũng được biết rằng khi một trong số các đường chuyển hóa xuôi từ PGH2 bị ngắt ở dòng thác axit arachidonic, PGH2 được chuyển hóa thành các prostanoit ngoài đường bị ngắt, hoặc sự chuyển hướng xuất hiện. Tức là, được biết rằng khi sự sản xuất lượng PGE2 trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột bất hoạt mPGES-1 được kích thích bởi LPS trở nên thấp hơn sự sản xuất lượng PGE2 trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột kiểu hoang dã (wild-type - WT) được kích thích bởi LPS, lượng sản xuất của TXB2, PGI2, PGD2 và PGF2 $\alpha$  trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột bất hoạt mPGES-1 được kích thích bởi LPS tăng vượt quá lượng sản xuất của chúng trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột WT được kích thích bởi LPS (tài liệu phi sáng chế 4). Do chất ức chế mPGES-1 tăng sự sản xuất các prostanoit khác trong khi ngăn chặn sự sản xuất PGE2, nó được cho là hiệu quả ngay cả với các bệnh không phải là bệnh được xử lý bằng NSAIDs.

Sự sử dụng chất ức chế mPGES-1 được mô tả dưới đây.

#### (1) Đau

Trong các chuột bất hoạt mPGES-1, lượng sản xuất PGE2 trong màng bụng và phản ứng đau nhức đối với mỗi đơn vị thời gian giảm một cách đáng kể so với các chuột WT, trong đánh giá phản ứng đau nhức bởi sự kích thích LPS mà là một mô hình đau do viêm cấp tính. Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là một thuốc làm giảm đau đối với đau do viêm cấp tính (các tài liệu phi sáng chế 3, 6).

#### (2) Bệnh thấp khớp

Gen mPGES-1 của các phụ nữ Thụy Điển chứa một số hiện tượng đa hình của một nucleotit, hiện tượng đa hình này làm tăng nguy cơ khởi phát và tính nghiêm trọng của bệnh thấp khớp. Sự tăng biểu hiện mPGES-1 được xác nhận bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong màng hoạt dịch của bệnh nhân thấp khớp biểu hiện hiện tượng đa hình của một nucleotit (tham khảo số nhận dạng SNP: rs23202821) làm tăng tính nghiêm trọng, so với các bệnh nhân không bị đột biến (tài liệu phi sáng chế 5). Trong chuột bất hoạt mPGES-1, sự ngấm vào trong khớp của các tế bào viêm, sự phá hủy khớp và sự sưng ở bốn chi được ngăn chặn một cách rõ rệt trong mô hình viêm khớp được gây ra bởi collagen, mà là mô hình động vật bệnh thấp khớp, so với chuột WT (tài liệu phi sáng chế 6). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh thấp khớp.

#### (3) Bệnh thoái hóa khớp

Biểu hiện mARN của mPGES-1 tăng lên trong các tế bào sụn chêm của bệnh nhân thoái hóa khớp (tài liệu phi sáng chế 7). Chất ức chế mPGES-1 làm giảm bớt các phản ứng đau nhức ở mô hình bệnh thoái hóa khớp sử dụng axit monoiodoaxetic, so với chuột WT (tài liệu sáng chế 1). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh thoái hóa khớp.

#### (4) Sốt

Ở chuột bất hoạt mPGES-1, sự tăng nhiệt độ cơ thể do sự kích thích LPS bị ngăn chặn so với chuột WT (tài liệu phi sáng chế 8). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc hạ sốt.

#### (5) Bệnh Alzheimer

Việc sử dụng lâu dài các NSAID làm giảm nhẹ sự khởi phát và sự phát triển của bệnh Alzheimer. Bằng cách xử lý peptit amyloid  $\beta$ , sự sản xuất PGE2 trong noron não nuôi cấy sơ bộ của chuột bất hoạt mPGES-1 được ngăn chặn, so với noron não

của chuột WT, và không xuất sự chết của tế bào thần kinh (tài liệu phi sáng chế 9). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh Alzheimer.

#### (6) Bệnh xơ cứng rải rác

Gen EP4 của các bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng rải rác chứa một số hiện tượng đa hình của một nucleotit, hiện tượng này làm tăng nguy cơ khởi phát (tham khảo các số nhận dạng SNP: rs9292777, rs4613763, rs1044063, rs6896969). Trong đại thực bào ở tổn thương hủy myelin xung quanh não thất của các bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng rải rác, sự biểu hiện của protein mPGES-1 được xác nhận. Trong chuột bất hoạt mPGES-1, sự sản xuất PGE2 trong tủy sống của chuột mô hình viêm trung ương thần kinh tự miễn dịch thực nghiệm, mà là mô hình động vật của bệnh xơ cứng rải rác, được ngăn chặn, và sự phát triển của bệnh bại liệt được ngăn chặn, so với chuột WT, (tài liệu phi sáng chế 10). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh xơ cứng rải rác.

#### (7) Chứng xơ cứng động mạch

Ở chuột bất hoạt mPGES-1, sự sản xuất PGE2 trong các tế bào nội mô mạch máu của chuột thiếu thụ thể lipoprotein mật độ thấp được cho ăn lượng chất béo cao, mà là mô hình xơ vữa động mạch, giảm đi, và sự tạo thành chứng xơ cứng động mạch được trì hoãn so với chuột WT. Trong các tế bào nội mô mạch máu, sự sản xuất PGI2, mà được biết là có tác dụng ngăn chặn chức năng tiểu cầu, tăng lên (tài liệu phi sáng chế 11). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh xơ cứng động mạch.

#### (8) Bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt

Bệnh tăng nhãn áp là một bệnh biểu hiện sự thay đổi đặc trưng ở dây thần kinh thị giác và lĩnh vực về mắt. Rối loạn dây thần kinh thị giác nói chung có thể được cải thiện hoặc được ngăn chặn bằng việc tăng áp suất trong mắt một cách đầy đủ. Bệnh tăng nhãn áp có thể được phân loại thành bệnh tăng nhãn áp góc mở và bệnh tăng nhãn áp góc đóng.

Gen mPGES-1 được biểu hiện cao chủ yếu ở màng kết của người (mã số nhận biết đặc hiệu GEO: GSE2513 (Kho dữ liệu biểu hiện gen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)). Trong võng mạc của các bệnh nhân tăng nhãn áp, sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên so với các cá thể khỏe mạnh. Trong võng mạc của các con chó có áp suất trong mắt cao và các con chuột có áp suất trong mắt cao, mà là các mô hình bệnh tăng nhãn áp, sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên so với các động vật

bình thường (mã số nhận biết đặc hiệu GEO: người GSE2378, chó GSE21879, chuột GSE3554).

Khi PGE2 được nhỏ vào mắt của các cá thể khỏe mạnh, áp suất trong mắt tăng lên, cùng với sự giãn mạch máu trong thời gian 2 giờ sau khi nhỏ (tài liệu phi sáng chế 12). Khi PGE2 được sử dụng cho thỏ dưới kết mạc, áp suất trong mắt tăng lên do sự giãn thể mi và tăng sự sản xuất thủy dịch (tài liệu phi sáng chế 13). PGF2 $\alpha$  và PGD2, mà là các prostaglandin có thể tăng lên khi mPGES-1 bị ức chế, làm giảm áp suất trong mắt thỏ (tài liệu phi sáng chế 14). Các chế phẩm PGF2 $\alpha$  làm tăng lượng chảy ra của thủy dịch và thường được dùng làm các thuốc chữa bệnh tăng nhãn áp làm giảm áp suất trong mắt. PGI2 không biểu hiện tác dụng rõ ràng lên áp suất trong mắt của thỏ. Tức là, áp suất trong mắt được cho là giảm do sự giảm PGE2 ngăn chặn sự sản xuất thủy dịch bằng sự ức chế mPGES-1, và/hoặc do PGD2 và PGF2 $\alpha$  được tăng lên làm tăng lượng chảy ra của thủy dịch do va chạm. Ngoài ra, PGE2 làm tăng sự biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF) từ võng mạc (tài liệu phi sáng chế 15). Do VEGF được sản xuất ở võng mạc chuyển đến phần mắt trước (anterior ocular segment) gây ra bệnh tăng nhãn áp tạo mạch, mà là sự tăng áp suất trong mắt được gây bởi sự tắc nghẽn ở góc đỉnh do sự tạo mạch trong mống mắt, chất ức chế mPGES-1 được cho là cũng biểu hiện tác dụng cải thiện hoặc phòng ngừa đối với bệnh tăng nhãn áp tạo mạch. Hơn nữa, xét về tác dụng chống viêm nhờ ức chế sự sản xuất PGE2, chất ức chế mPGES-1 có thể ứng dụng được cho các bệnh nhân có viêm nội nhãn cầu, người mà cần sử dụng cẩn thận các chế phẩm prostaglandin hiện hành (latanoprost v.v.). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh cũng hiệu quả đối với bệnh tăng nhãn áp có các bệnh nền khác nhau.

#### (9) Bệnh võng mạc thiếu máu cục bộ

Sự bài tiết quá mức VEGF đóng vai trò then chốt trong các bệnh võng mạc thiếu máu cục bộ, chẳng hạn, bệnh lý võng mạc do đái tháo đường, bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường, tắc tĩnh mạch võng mạc và tương tự. Do PGE2 thúc đẩy sự biểu hiện VEGF (tài liệu phi sáng chế 15), chất ức chế mPGES-1 được cho là cải thiện các bệnh này.

#### (10) Bệnh xơ cứng bì toàn thân

Sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên ở da của các bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng bì toàn thân, so với các cá thể khỏe mạnh. Tương tự, sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên ở da của các chuột mô hình xơ cứng bì được gây ra do bleomycin, mà là mô hình bệnh

xơ cứng bì toàn thân, so với da của các chuột bình thường. So với chuột WT, chuột bất hoạt mPGES-1 biểu hiện giảm bớt sự tích tụ đại thực bào trong tổn thương da ở các chuột mô hình xơ cứng da gây ra do bleomycin gây ra, và làm giảm bớt sự làm dày da, sự tích tụ của khuôn nền ngoại bào và tang lượng collagen (tài liệu phi sáng chế 16). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh xơ cứng bì toàn thân.

#### (11) Bệnh ung thư

Trong chuột bất hoạt mPGES-1, số lượng và kích thước khối u được ngăn chặn một cách đáng kể trong các chuột mô hình ung thư đại trực tràng gây ra do azoxymetan, mà là mô hình động vật của bệnh ung thư đại trực tràng, so với chuột WT. Trong chuột bất hoạt mPGES-1, sự sản xuất PGE2 trong mô khối u trong ruột già giảm đi và sự sản xuất lượng PGI2 mà chất này ức chế sự bám chặt của các tế bào ung thư và PGD2 mà gây ra sự chết tế bào thông qua thụ thể hoạt hoá tăng sinh peroxisom (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )) tăng lên, so với chuột WT. Khi bệnh ung thư đại trực tràng hoặc các tế bào ung thư phổi được cấy vào trong lá lách của chuột bất hoạt mPGES-1, trọng lượng sau khi cấy của khối u lá lách và tỷ lệ di căn vào gan giảm so với chuột WT. Sự phát triển của các tế bào ung thư phổi được giảm đi khi chúng được cấy cùng trong ống nghiệm với các đại thực bào tủy xương có nguồn gốc từ chuột bất hoạt mPGES-1 so với khi chúng được cấy cùng với các đại thực bào tủy xương có nguồn gốc từ chuột WT, điều này chỉ ra rằng PGE2 có nguồn gốc từ đại thực bào chủ có dính dáng đến sự phát triển của tế bào ung thư (tài liệu phi sáng chế 17). Do đó, chất ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chống ung thư giúp ngăn chặn sự phát triển và sự di căn bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng.

#### (12) Bệnh mà theo đó sự ngăn chặn sản xuất PGE2 là hữu hiệu

Do các triệu chứng viêm và/hoặc đau có liên quan đến các điều kiện của chúng, theo đó các NSAID là hữu hiệu, ví dụ, bệnh viêm khớp, bệnh gút, bệnh sỏi thận, bệnh sỏi niệu, bệnh đau đầu, đau kinh nguyệt, đau răng, đau lưng, đau cơ, bệnh viêm quanh khớp vai cánh tay, hội chứng cổ, rối loạn thái dương - hàm dưới, và viêm và đau hậu phẫu hoặc hậu chấn thương, và viêm và đau sau khi nhổ răng có thể được đề cập đến. Ngoài các bệnh này, bệnh viêm mắt không do vi khuẩn cấp tính và mạn tính có thể được đề cập và, ví dụ, viêm màng mạch nhỏ, viêm kết mạc dị ứng và viêm hậu phẫu và đau mắt trong phẫu thuật nội nhãn cầu có thể được đề cập đến.

Cơ chế chủ yếu cho hiệu quả của các NSAID được cho là ngăn chặn sự sản xuất PGE2, mà là chất khởi phát viêm. Do chất ức chế mPGES-1 cũng có tác dụng ngăn chặn sự sản xuất PGE2, nó được cho là thuốc chữa bệnh cho các bệnh này.

Chất ức chế mPGES-1 được cho là có lợi cho phòng hoặc điều trị đau, bệnh thấp khớp, bệnh thoái hóa khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng và bệnh theo đó ngăn chặn sự sản xuất PGE2 là hữu hiệu.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2012/161965

Các tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: JAKOBSSON, PJ et al. Identification của human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 22 1999, Vol.96, No.13, pages 7220-7225.

Tài liệu phi sáng chế 2: SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev*. Sep 2007, Vol.59, No.3, pages 207-224.

Tài liệu phi sáng chế 3: KAMEI, D et al. Reduced đau hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. *J Biol Chem*. Aug 6 2004, Vol.279, No.32, pages 33684-33695.

Tài liệu phi sáng chế 4: TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. *J Biol Chem*. Apr 29 2005, Vol.280, No.17, pages 16579-16585.

Tài liệu phi sáng chế 5: KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet*. Aug 2011, Vol.19, No.8, pages 908-914.

Tài liệu phi sáng chế 6: TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 22 2003, Vol.100, No.15, pages 9044-9049.

Tài liệu phi sáng chế 7: SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010, Vol.11, pages 19.

Tài liệu phi sáng chế 8: ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci.* Nov 2003, Vol.6, No.11, pages 1137-1138.

Tài liệu phi sáng chế 9: KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. *Biochem Biophys Res Commun.* Aug 3 2012, Vol.424, No.3, pages 409-413.

Tài liệu phi sáng chế 10: KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 22 2009, Vol.106, No.51, pages 21807-21812.

Tài liệu phi sáng chế 11: WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 26 2006, Vol.103, No.39, pages 14507-14512.

Tài liệu phi sáng chế 12: FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol.* Spring 1988, Vol.4, No.1, pages 13-18.

Tài liệu phi sáng chế 13: NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* Apr 1992, Vol.96, No.4, pages 455-461.

Tài liệu phi sáng chế 14: GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* Jun 1988, Vol.72, No.6, pages 461-464.

Tài liệu phi sáng chế 15: YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Nov 2009, Vol.50, No.11, pages 5479-5486.

Tài liệu phi sáng chế 16: MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2011, Vol.13, No.1, pages R6.

Tài liệu phi sáng chế 17: SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple bướcs of colon carcinogenesis. *Oncogene.* Jun 14 2012, Vol.31, No.24, pages 2943-2952.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

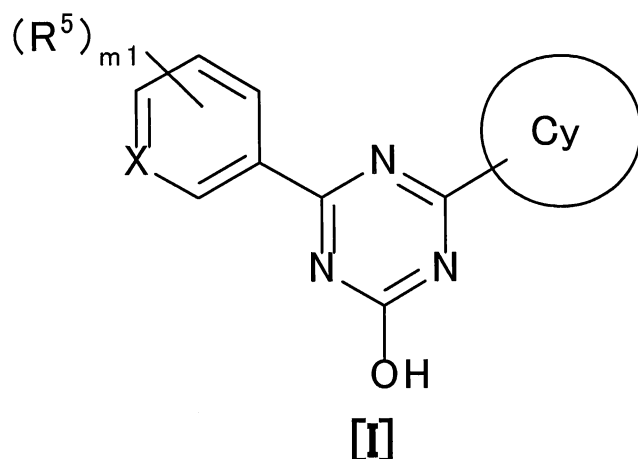
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất triazin có hoạt tính ức chế mPGES-1 hoặc muối dược dụng của chúng, hợp phần dược chứa hợp chất này, và dược phẩm sử dụng chúng và tương tự. Với tư cách bệnh đích, ví dụ, đau, bệnh thấp khớp, bệnh thoái hóa khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng và các bệnh theo đó ngăn chặn sự sản xuất PGE2 là hữu hiệu có thể được đề cập.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất triazin có hoạt tính ức chế mPGES-1, hợp chất này có công thức [1] sau đây, và hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế như sau.

[01]

Hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của chúng:

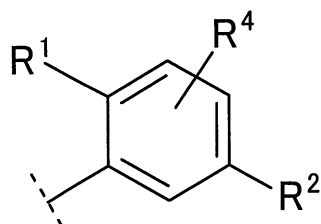


trong đó

X là CH hoặc N,

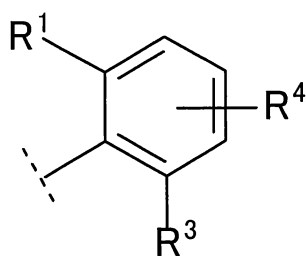
vòng Cy là

công thức:



hoặc

công thức:



{trong đó  $R^1$  là

- (1) halogen,
- (2)  $C_{1-6}$  alkyl,
- (3) xyano hoặc
- (4)  $haloC_{1-4}$  alkyl,

$R^2$  là

- (1) halogen,
- (2) hydroxy,
- (3) cacboxy,
- (4)  $C_{1-6}$  alkyl,
- (5)  $C_{1-6}$  alkoxy,
- (6)  $haloC_{1-4}$  alkoxy,
- (7)  $haloC_{1-4}$  alkyl,
- (8)  $C_{1-6}$  alkyl-cacbonyl,
- (9)  $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$  (mỗi  $R^{a1}$  và  $R^{a2}$  độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl) hoặc
- (10)  $-(C_nH_{2n})-R^b$

( $n$  là 1, 2, 3 hoặc 4,  $-(C_nH_{2n})-$  có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và  $R^b$  là

- (a) hydroxy,
- (b) cacboxy,
- (c)  $C_{1-6}$  alkoxy,
- (d)  $C_{1-6}$  alkyl-cacbonyloxy,
- (e)  $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$  (mỗi  $R^{b1}$  và  $R^{b2}$  độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl),
- (f)  $-OC(O)NR^{b3}R^{b4}$  (mỗi  $R^{b3}$  và  $R^{b4}$  độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl),
- (g)  $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$  (mỗi  $R^{b5}$ ,  $R^{b6}$  và  $R^{b7}$  độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl),
- (h)  $-NR^{b8}R^{b9}$  (mỗi  $R^{b8}$  và  $R^{b9}$  độc lập là hydro,  $C_{1-6}$  alkyl hoặc  $haloC_{1-4}$  alkyl),
- (i)  $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$  (mỗi  $R^{b10}$  và  $R^{b11}$  độc lập là hydro,  $C_{1-6}$  alkyl hoặc  $C_{3-7}$

xycloalkyl),

- (j)  $-NR^{b12}C(O)OR^{b13}$  ( $R^{b12}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl, và  $R^{b13}$  là  $C_{1-6}$  alkyl),
- (k)  $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$  ( $R^{b14}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl, và

$R^{b15}$  là

(i)  $C_{6-10}$  aryl,

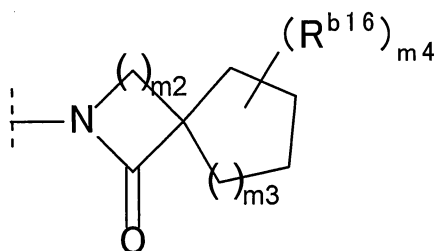
(ii)  $C_{1-8}$  alkyl ( $C_{1-8}$  alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, halo $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy và  $C_{6-10}$  aryl),

(iii) adamantyl hoặc

(iv)  $C_{3-7}$  xycloalkyl ( $C_{3-7}$  xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm  $C_{1-6}$  alkyl, halogen, hydroxyl  $C_{1-6}$  alkyl và halo  $C_{1-4}$  alkyl, và/hoặc tùy ý tạo thành vòng ngưng tụ với vòng benzen), hoặc

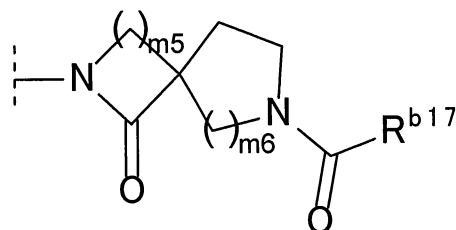
$R^{b14}$  và  $R^{b15}$  tùy ý tạo thành lactam có 4, 5 hoặc 6 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà  $R^{b14}$  được liên kết và nguyên tử cacbon mà  $R^{b15}$  được liên kết (lactam này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3  $C_{1-6}$  alkyl, và/hoặc tùy ý tạo thành vòng ngưng tụ với vòng benzen),

(l) công thức:



trong đó mỗi  $m2$  và  $m3$  độc lập là 1, 2 hoặc 3,  $m4$  là 0, 1, 2, 3 hoặc 4,  $R^{b16}$  là  $C_{1-6}$  alkyl hoặc  $C_{1-6}$  alkoxy, và khi  $m4$  là 2, 3 hoặc 4, mỗi  $R^{b16}$  được chọn một cách độc lập, hoặc

(m) công thức:



trong đó mỗi  $m5$  và  $m6$  độc lập là 1, 2 hoặc 3, và  $R^{b17}$  là  $C_{1-6}$  alkyl hoặc  $C_{1-6}$  alkoxy)),

$R^3$  là

(1) halogen,

(2) hydroxy,

(3)  $C_{1-6}$  alkyl hoặc

(4)  $-OR^c$  ( $R^c$  là  $C_{1-6}$  alkyl được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm từ (a) đến (f) sau đây:

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) C<sub>1-6</sub> alkoxy,
- (d) -C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup> (R<sup>c1</sup> và R<sup>c2</sup> mỗi độc lập là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl),
- (e) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được

chọn từ nhóm bao gồm:

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(f) heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroaryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl)}, và

R<sup>4</sup> là

- (1) hydro,
- (2) halogen,
- (3) C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc
- (4) C<sub>1-6</sub> alkoxy},

R<sup>5</sup> là

- (1) halogen,
- (2) hydroxy,
- (3) C<sub>1-6</sub> alkylsulfanyl,

(4) C<sub>1-6</sub> alkyl (C<sub>1-6</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C<sub>6-10</sub> aryl và C<sub>1-6</sub> alkoxy),

(5) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,

(6) -OR<sup>d</sup> {R<sup>d</sup> là

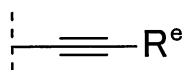
(a) C<sub>2-6</sub> alkynyl,

(b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc

(c) C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được

chọn từ nhóm từ (i) đến (v) sau đây:

- (i) halogen,
- (ii) C<sub>6-10</sub> aryl,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy,
- (iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và
- (v) heteroxyclyl no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nito, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroxyclyl nó này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl))} hoặc
- (7) công thức:



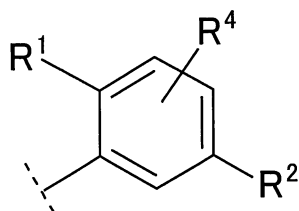
trong đó R<sup>e</sup> là

- (a) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,
- (c) heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nito, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, hoặc
- (d) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm
  - (i) halogen,
  - (ii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (iii) haloC<sub>1-4</sub> alkyl,
  - (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
  - (v) haloC<sub>1-4</sub> alkoxy), và

m<sub>1</sub> là 0, 1, 2 hoặc 3 và, khi m<sub>1</sub> là 2 hoặc 3, mỗi R<sup>5</sup> được chọn một cách độc lập, ngoại trừ 4,6-bis-(2,5-dimetyl-phenyl)-1,3,5-triazin-2-ol.

[02]

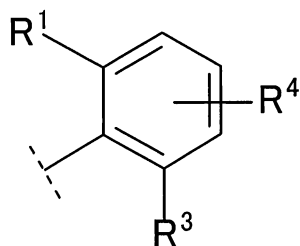
Hợp chất [01] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng Cy có công thức:



trong đó R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> và R<sup>4</sup> như được xác định ở [01].

[03]

Hợp chất [01] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng Cy có công thức:



trong đó  $R^1$ ,  $R^3$  và  $R^4$  như được xác định ở [01].

[04]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [03] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là CH.

[05]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [03] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là N.

[06]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [05] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^1$  là

- (1) clo,
- (2) metyl,
- (3) xyano hoặc
- (4) triflometyl.

[07]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [06] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^4$  là hydro.

[08]

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [01], [02] và từ [04] đến [07] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^2$  là

$-(C_nH_{2n})-R^b$  (n là 1 hoặc 2,  $-(C_nH_{2n})-$  có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và  $R^b$  là

- (a)  $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$ ,
- (b)  $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$ ,
- (c)  $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$  hoặc

(d)  $\text{-NR}^{b14}\text{C(O)R}^{b15}$   
 $(\text{R}^{b1}, \text{R}^{b2}, \text{R}^{b5}, \text{R}^{b6}, \text{R}^{b7}, \text{R}^{b10}, \text{R}^{b11}, \text{R}^{b14}, \text{ và } \text{R}^{b15} \text{ như được xác định ở [01]})$ .

[09]

Hợp chất [08] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $\text{R}^2$  là  $\text{-CH}_2\text{-R}^b$  ( $\text{R}^b$  như được xác định ở mục [08]).

[10]

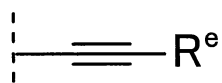
Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [01] và từ [03] đến [09] hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $\text{R}^3$  là

- (1) halogen,
- (2) hydroxy,
- (3)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl hoặc
- (4)  $\text{-OR}^c$  ( $\text{R}^c$  là  $\text{C}_{1-6}$  alkyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm từ (a) đến (f) sau đây:
  - (a) halogen,
  - (b) hydroxy,
  - (c)  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy,
  - (d)  $\text{-C(O)NR}^{c1}\text{R}^{c2}$  (mỗi  $\text{R}^{c1}$  và  $\text{R}^{c2}$  độc lập là hydro hoặc  $\text{C}_{1-6}$  alkyl),
  - (e) phenyl (phenyl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm
    - (i) halogen,
    - (ii) hydroxy,
    - (iii)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,
    - (iv)  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy, và
    - (v)  $\text{haloC}_{1-4}$  alkyl), và
    - (f) pyridyl (pyridyl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm
      - (i) halogen,
      - (ii) hydroxy,
      - (iii)  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,
      - (iv)  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy, và
      - (v)  $\text{haloC}_{1-4}$  alkyl)).

[0040]

[11]

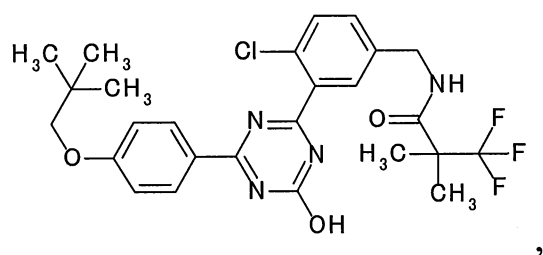
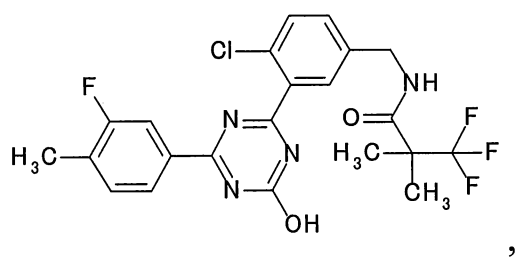
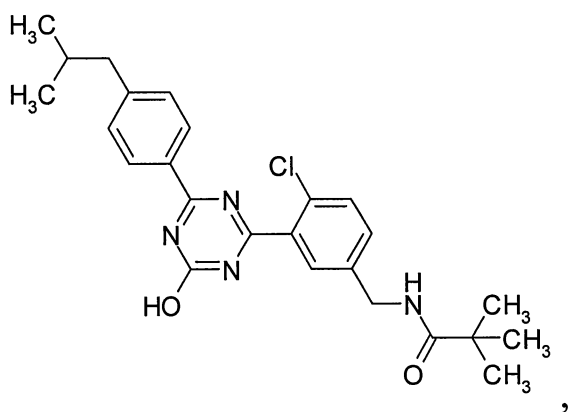
Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [01] đến [10] hoặc muối được  
dùng của chúng, trong đó m1 là 1, và  
R<sup>5</sup> là công thức:

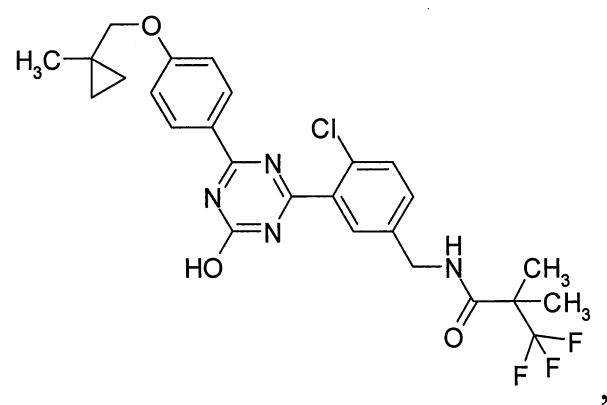
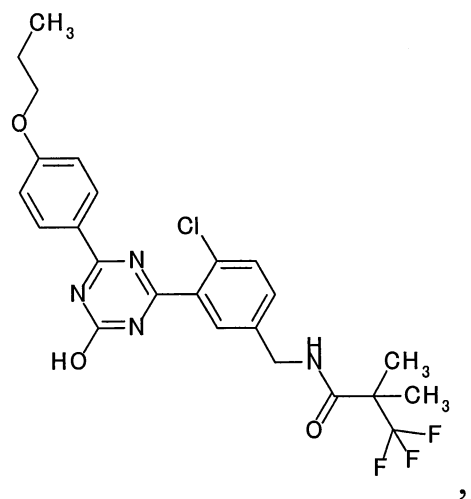
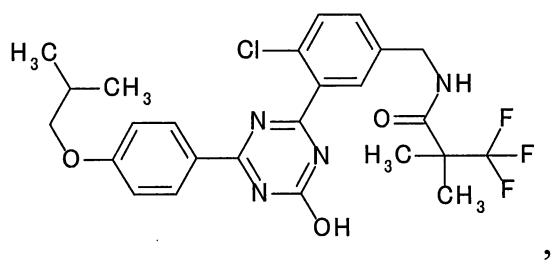
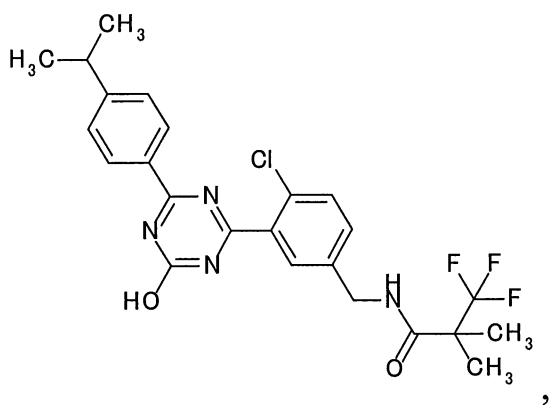


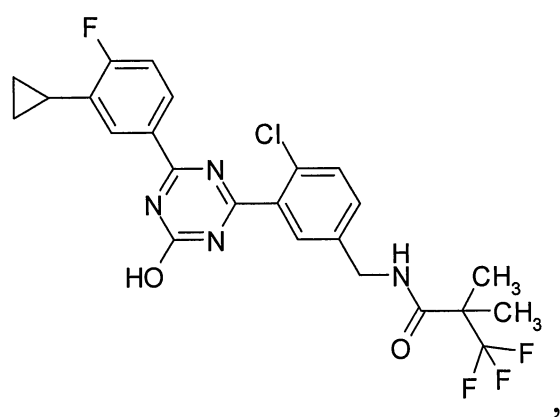
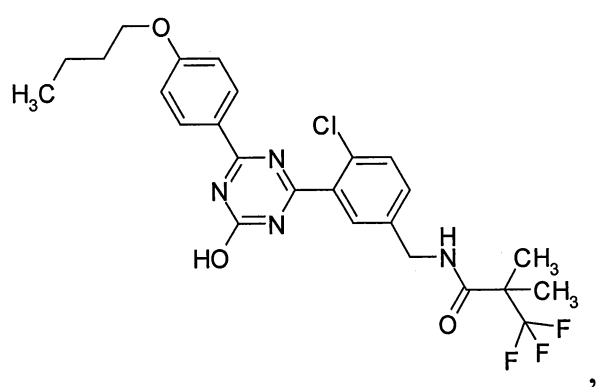
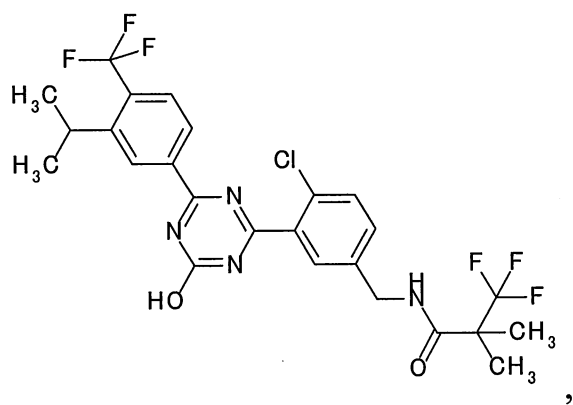
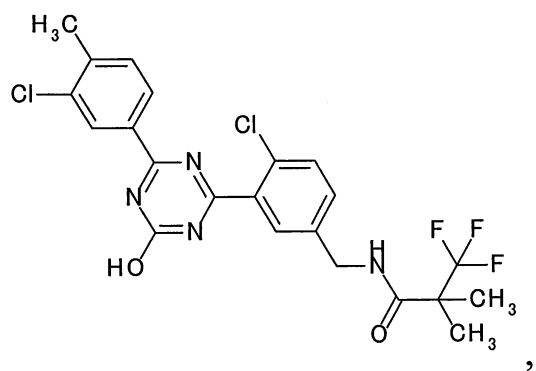
trong đó R<sup>e</sup> như được xác định ở điểm [01].

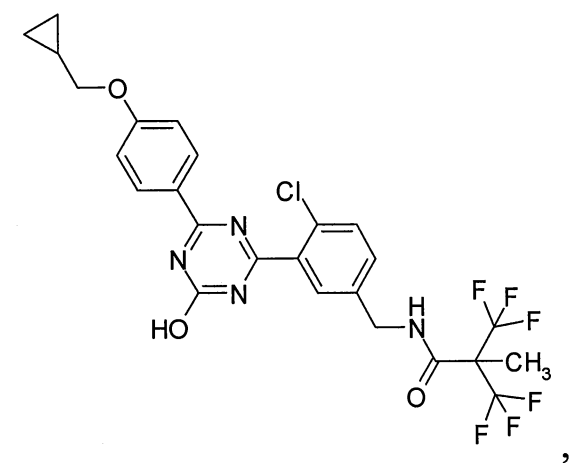
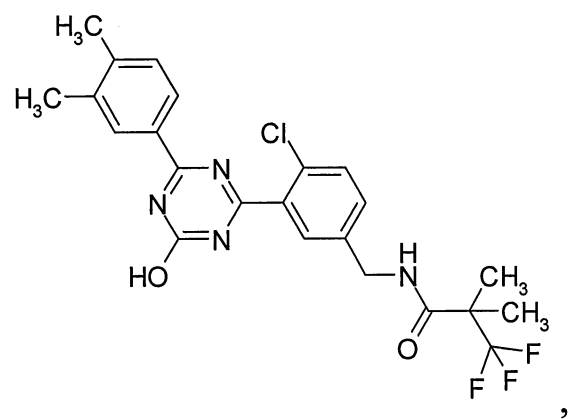
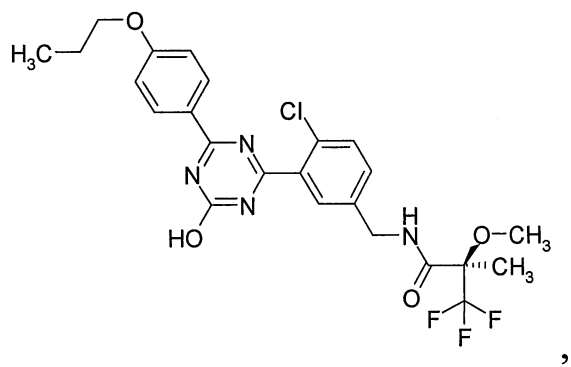
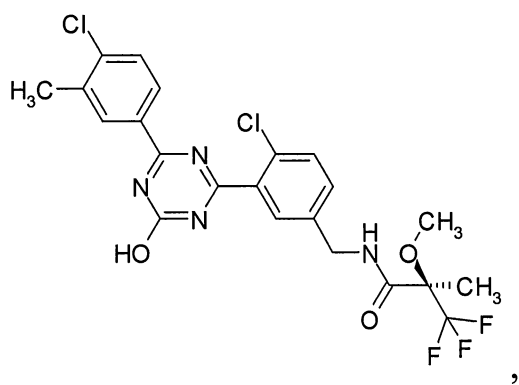
[12]

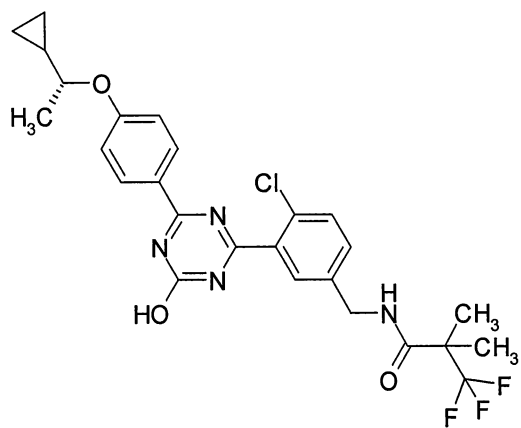
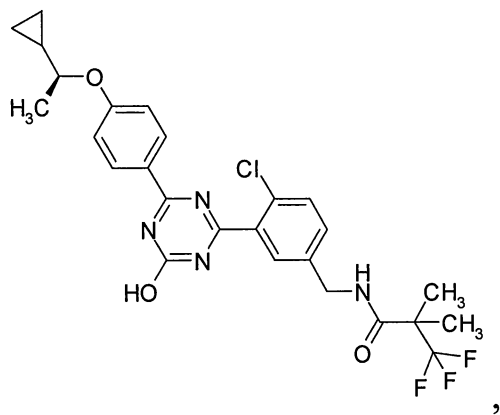
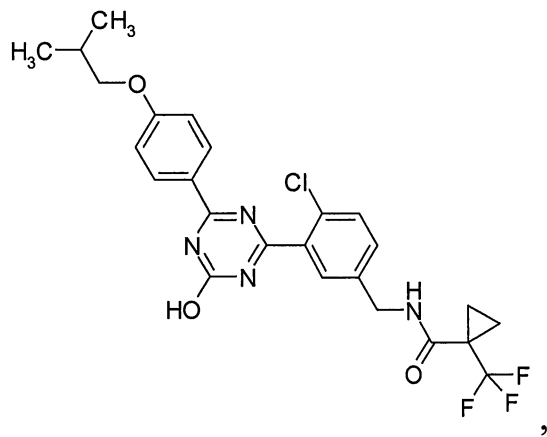
Hợp chất được chọn từ các công thức sau:



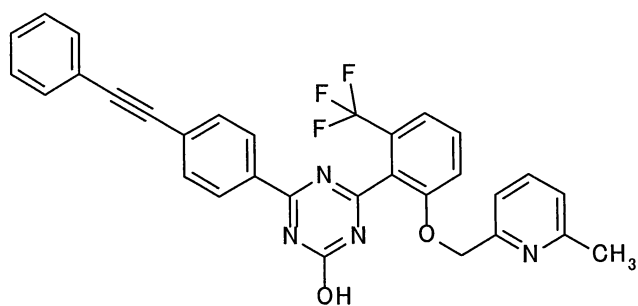








và



hoặc muối được dụng của chúng.

[13]

Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [12] hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang dược dụng.

[14]

Chất ức chế mPGES-1 chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [12] hoặc muối được dụng của chúng.

[15]

Thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh đau, bệnh thấp khớp, sốt, bệnh thoái hóa khớp, chứng xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư hoặc bệnh mà theo đó sự ngăn chặn sản xuất PGE2 là hữu hiệu, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [12] hoặc muối được dụng của chúng.

[16]

Thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh tăng nhãn áp hoặc tăng huyết áp mắt, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [01] đến [12] hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều loại thuốc chữa bệnh tăng nhãn áp khác kết hợp với nhau.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là hữu hiệu để làm thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh đau, bệnh thấp khớp, sốt, bệnh thoái hóa khớp, chứng xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh mà theo đó sự ngăn chặn sản xuất PGE2 là hữu hiệu và tương tự.

**Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 biểu hiện hiệu quả của chất thử nghiệm (hợp chất theo các ví dụ từ 2 đến 98), chất đối chứng (Xalatan (nhãn hiệu đã được đăng ký)) hoặc tá dược lỏng (metyl xenluloza, MC) với áp suất trong mắt ngay trước và sau khi sử dụng ở khi đuôi dài.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Các định nghĩa về các thuật ngữ được sử dụng theo sáng chế như sau.

“Halogen” là flo, clo, brom hoặc iốt.

“C<sub>1-6</sub> alkyl” có nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl và tương tự.

“C<sub>1-8</sub> alkyl” có nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1-ethyl-propyl, 1-metyl-1-ethyl-propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-metyl-1-propyl-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl và tương tự.

“C<sub>1-6</sub> alkoxy” có nghĩa là alkoxy trong đó gốc alkyl là “C<sub>1-6</sub> alkyl” được xác định ở trên. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, 1,2-dimethylpropyloxy, 1-ethylpropyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, 1,2,2-trimethylpropyloxy, 1,1-dimethylbutyloxy, 2,2-dimethylbutyloxy, 3,3-dimethylbutyloxy, 2-ethylbutyloxy và tương tự.

“HaloC<sub>1-4</sub> alkyl” có nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, mà được thế bởi từ 1 đến 9 “halogen” được xác định ở trên. Khi nó được thế bởi nhiều halogen, các halogen tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm 2-floetyl, 2-cloetyl, 2-brometyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 4-flobutyl, 4-clobutyl, 1,1-difloetyl, 1,1-diflopropyl, 1,1-diflo-2-methylpropyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 3,3,3-triflopropyl, 4,4,4-triflobutyl, pentafloetyl, 2,2,2-triflo-1-triflometyl-etyl và tương tự.

“HaloC<sub>1-4</sub> alkoxy” có nghĩa là alkoxy trong đó gốc alkyl là được xác định ở trên “haloC<sub>1-4</sub> alkyl”. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm flometoxy, clometoxy, brommetoxy, 2-floetoxyl, 2-cloetoxyl, 2-brometoxyl, 3-flopropoxy, 3-clopropoxy, 4-flobutoxy, 4-clobutoxy, 1,1-difloetoxyl, 2,2-difloetoxyl, 1,1-diflopropoxy, 2,2-diflopropoxy, 3,3-diflopropoxy, 1,1-diflo-2-methylpropoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxyl, 3,3,3-triflopropoxy, 4,4,4-triflobutoxy, pentafloetoxyl, 2,2,2-triflo-1-triflometyl-etoxyl và tương tự.

“HydroxyC<sub>1-6</sub> alkyl” có nghĩa là “C<sub>1-6</sub> alkyl” được xác định ở trên được thế bởi 1 hoặc 2 hydroxy. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm hydroxymetyl, 2-

hydroxyetyl, 1-hydroxy-1-metyetyl, 1,2-dihydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl, 4-hydroxybutyl, 1-hydroxy-2,2-dimetylbutyl, 5-hydroxypentyl, 6-hydroxyhexyl và tương tự.

“C<sub>1-6</sub> alkyl-cacbonyl” có nghĩa là cacbonyl được liên kết với “C<sub>1-6</sub> alkyl” được xác định ở trên. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm axetyl, propionyl, 2,2-dimetylpropionyl, butyryl, 3-metylbutyryl, 2,2-dimetylbutyryl, pentanoyl, 4-metylpentanoyl, hexanoyl và tương tự.

“C<sub>1-6</sub> alkyl-cacbonoxyloxy” có nghĩa là cacbonoxyloxy được liên kết với “C<sub>1-6</sub> alkyl” được xác định ở trên. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm metylcacbonoxyloxy, etylcacbonoxyloxy, propylcacbonoxyloxy, isopropylcacbonoxyloxy, butylcacbonoxyloxy, isobutylcacbonoxyloxy, sec-butylcacbonoxyloxy, tert-butylcacbonoxyloxy, pentylcacbonoxyloxy, isopentylcacbonoxyloxy, 2-metylbutylcacbonoxyloxy, 1,1-dimetylpropylcacbonoxyloxy, neopentylcacbonoxyloxy, 3,3-dimetylbutylcacbonoxyloxy, 1-etylpropylcacbonoxyloxy, hexylcacbonoxyloxy và tương tự.

“C<sub>3-7</sub> xycloalkyl” có nghĩa là xycloalkyl đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

“C<sub>6-10</sub> aryl” có nghĩa là aryl có từ 6 đến 10 cạnh. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl và tương tự. Trong số các chất này, chất được ưu tiên là phenyl.

“Heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh” có nghĩa là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa, ngoài nguyên tử cacbon, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl(1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl), thiadiazolyl(1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl), triazolyl(1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl và tương tự. Trong số các chất này, chất được ưu tiên là pyridyl.

“Heteroxycycl no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh” có nghĩa là heteroxycycl no đơn vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa, ngoài nguyên tử cacbon, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Nguyên tử cacbon của dị vòng được thế tùy ý bởi oxo. Khi nguyên tử lưu huỳnh được chứa làm

nguyên tử khác loại, nguyên tử lưu huỳnh được monooxy hóa hoặc dioxy hóa tùy ý. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidyl (bao gồm piperidino), morpholinyl (bao gồm morpholino), thiomorpholinyl (bao gồm thiomorpholino), piperazinyl, 1,1-dioxidoisothiazolidinyl, 1,1-dioxidotetrahydrothienyl, 1,1-dioxidotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxidothiomorpholinyl (bao gồm 1,1-dioxidothiomorpholino) và tương tự. Ngoài ra, heteroxyclyl no có thể là no một phần. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm imidazolinyl, oxazolinyl, pyrazolinyl, thiazolinyl và tương tự. Trong số các chất này, chất được ưu tiên là oxetanyl.

“C<sub>1-6</sub> alkylsulfanyl” có nghĩa là sulfanyl được liên kết với “C<sub>1-6</sub> alkyl” được xác định ở trên. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm methylsulfanyl, etylsulfanyl, propylsulfanyl, isopropylsulfanyl, n-butylsulfanyl, isobutylsulfanyl, sec-butylsulfanyl, tert-butylsulfanyl, pentylsulfanyl, 1,1-dimethylpropylsulfanyl, 2,2-dimethylpropylsulfanyl, hexylsulfanyl và tương tự.

“C<sub>2-6</sub> alkynyl” có nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, 3,3-dimetylbutynyl (tức là, 3,3-dimetylbut-1-ynyl) và tương tự.

“(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-” có nghĩa là alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có n nguyên tử cacbon và 2n nguyên tử hydro. Các ví dụ về hợp chất này bao gồm -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- và tương tự.

Khi R<sup>2</sup> là (10) -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-R<sup>b</sup> và R<sup>b</sup> là (k) -NR<sup>b14</sup>C(O)R<sup>b15</sup>, “(ii) C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, haloC<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy và C<sub>6-10</sub> aryl)” để R<sup>b15</sup> có nghĩa là “C<sub>1-8</sub> alkyl” được xác định ở trên được thể hoặc không được thể bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, “haloC<sub>1-4</sub> alkyl” được xác định ở trên, “C<sub>1-6</sub> alkoxy” được xác định ở trên và “C<sub>6-10</sub> aryl” được xác định ở trên, ở (các) vị trí có thể thay thế của chúng. Các ví dụ về R<sup>b</sup> bao gồm 2-etoxy-3-metoxypopylcacbonylamino, 1-metyl-1-metox-2,2,2-trifloetylacacbonylamino và tương tự.

Khi R<sup>2</sup> là (10) -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-R<sup>b</sup> và R<sup>b</sup> là (k) -NR<sup>b14</sup>C(O)R<sup>b15</sup>, “(iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể được chọn từ nhóm

bao gồm  $C_{1-6}$  alkyl, halogen, hydroxy $C_{1-6}$  alkyl và halo $C_{1-4}$  alkyl, và/hoặc tùy ý tạo thành vòng ngưng tụ với vòng benzen)” để  $R^{b15}$  có nghĩa là (1) được xác định ở trên “ $C_{3-7}$  xycloalkyl” được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm “ $C_{1-6}$  alkyl” được xác định ở trên, “halogen” được xác định ở trên, “hydroxy $C_{1-6}$  alkyl” được xác định ở trên và “halo $C_{1-4}$  alkyl” được xác định ở trên, ở (các) vị trí có thể thay thế của chúng, (2)  $C_{3-7}$  xycloalkyl không được thế, hoặc (3)  $C_{3-7}$  xycloalkyl của (1) hoặc (2), được ngưng tụ với một vòng benzen ở vị trí ngưng tụ được. Các ví dụ về  $R^b$  bao gồm 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-2-ylcacbonylamino, 2-metyl-indan-2-ylcacbonylamino và tương tự.

Khi  $R^2$  là (10)  $-(C_nH_{2n})-R^b$  và  $R^b$  là (k)  $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$ , “ $R^{b14}$  và  $R^{b15}$  tùy ý tạo thành lactam 4, 5 hoặc 6 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà  $R^{b14}$  được liên kết và nguyên tử cacbon mà  $R^{b15}$  được liên kết” có nghĩa là  $R^b$  là 2-oxo-azetidin-1-yl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl hoặc tương tự.

Ngoài ra, trong trường hợp này, “lactam này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3  $C_{1-6}$  alkyl, và/hoặc tùy ý tạo thành vòng ngưng tụ với vòng benzen” có nghĩa là, ngoài “lactam” nêu ở trên, (1) 1, 2 hoặc 3  $C_{1-6}$  alkyl giống nhau hoặc khác nhau được xác định ở trên có mặt ở (các) vị trí thay thế được của lactam, (2) một vòng benzen được ngưng tụ ở vị trí ngưng tụ được của lactam, và (3) một vòng benzen được ngưng tụ ở vị trí ngưng tụ được của lactam được thế bởi (các)  $C_{1-6}$  alkyl. Các ví dụ về  $R^b$  bao gồm 3,4-dimetyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl, 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl và tương tự.

Trong hợp chất có công thức [I], các phương án ưu tiên của các nhóm tương ứng được mô tả dưới đây.

$R^1$  tốt hơn là clo, metyl, xyano hoặc triflometyl, tốt hơn nữa là clo hoặc triflometyl, và tốt nhất là clo.

$R^2$  tốt hơn là

- (1) halogen,
- (2) hydroxy,
- (3) cacboxy,
- (5)  $C_{1-6}$  alkoxy,
- (6) halo $C_{1-4}$  alkoxy,
- (7) halo $C_{1-4}$  alkyl,
- (8)  $C_{1-6}$  alkyl-cacbonyl,
- (9)  $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$  ( $R^{a1}$  và  $R^{a2}$  như được xác định ở trên) hoặc

(10)  $-(C_nH_{2n})-R^b$  ( $R^b$  như được xác định ở trên),  
tốt hơn nữa là

(10)  $-(C_nH_{2n})-R^b$  ( $R^b$  như được xác định ở trên).

$R^b$  tốt hơn là

(g)  $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$  ( $R^{b5}$ ,  $R^{b6}$  và  $R^{b7}$  như được xác định ở trên),

(h)  $-NR^{b8}R^{b9}$  ( $R^{b8}$  và  $R^{b9}$  như được xác định ở trên),

(i)  $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$  ( $R^{b10}$  và  $R^{b11}$  như được xác định ở trên),

(j)  $-NR^{b12}C(O)OR^{b13}$  ( $R^{b12}$  và  $R^{b13}$  như được xác định ở trên), hoặc

(k)  $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$  ( $R^{b14}$  và  $R^{b15}$  như được xác định ở trên),

tốt hơn nữa là

(k)  $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$  ( $R^{b14}$  và  $R^{b15}$  như được xác định ở trên).

$n$  tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1.

$R^{b14}$  tốt hơn là hydro hoặc methyl, tốt hơn nữa là hydro.

$R^{b15}$  tốt hơn là

(ii)  $C_{1-4}$  alkyl ( $C_{1-4}$  alkyl này được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, triflometyl,  $C_{1-4}$  alkoxy và phenyl) hoặc

(iv)  $C_{3-7}$  xycloalkyl ( $C_{3-7}$  xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm  $C_{1-4}$  alkyl, halogen, hydroxy $C_{1-4}$  alkyl và triflometyl),

tốt hơn nữa là  $C_{1-4}$  alkyl được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 triflometyl và  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc  $C_{3-7}$  xycloalkyl được thể tùy ý bằng một triflometyl, tốt hơn là tert-butyl, 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl, 3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropyl, 3,3,3-triflo-2-metyl-2-triflometylpropyl, hoặc 1-triflometylxyclopropyl.

$R^3$  tốt hơn là

(3)  $C_{1-6}$  alkyl hoặc

(4)  $-OR^c$  ( $R^c$  là  $C_{1-6}$  alkyl được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm từ (a) đến (f) sau đây;

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c)  $C_{1-6}$  alkoxy,

(d)  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$  ( $R^{c1}$  và  $R^{c2}$  như được xác định ở trên),

(e) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(f) heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroaryl n được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl)}.

R<sup>c</sup> tốt hơn là methyl được thể tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm (e) và (f) sau đây;

(e) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(f) heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroaryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,

- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl),

tốt hơn nữa là methyl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (e1) và (f1) sau đây;

(e1) phenyl (phenyl này được thế tùy ý bởi 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(f1) pyridyl (pyridyl này được thế tùy ý bởi 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) halogen,
- (ii) hydroxy,
- (iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và
- (v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl).

R<sup>4</sup> tốt hơn là hydro, flo, clo, hoặc methyl, tốt hơn nữa là hydro.

R<sup>5</sup> tốt hơn là

- (1) halogen,

(4) C<sub>1-6</sub> alkyl (C<sub>1-6</sub> alkyl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C<sub>6-10</sub> aryl và C<sub>1-6</sub> alkoxy),

- (5) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,

- (6) -OR<sup>d</sup> {R<sup>d</sup> là

- (a) C<sub>2-6</sub> alkynyl,

- (b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc

(c) C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm từ (i) đến (v) sau đây;

(i) halogen,

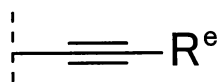
(ii) C<sub>6-10</sub> aryl,

(iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy,

(iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(v) heteroxyclyl no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy (heteroxyclyl no này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl))), hoặc

(7) công thức:



trong đó R<sup>e</sup> là

(a) C<sub>1-6</sub> alkyl,

(b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,

(c) heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, hoặc

(d) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) C<sub>1-6</sub> alkyl,

(iii) haloC<sub>1-4</sub> alkyl,

(iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và

(v) haloC<sub>1-4</sub> alkoxy).

R<sup>d</sup> tốt hơn là C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm từ (i) đến (v) sau đây;

(i) halogen,

(ii) C<sub>6-10</sub> aryl,

(iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy,

(iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(v) heteroxyclyl no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy (heteroxyclyl no này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl)).

R<sup>e</sup> tốt hơn là

(b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,

(c) heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, hoặc

(d) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) C<sub>1-6</sub> alkyl,

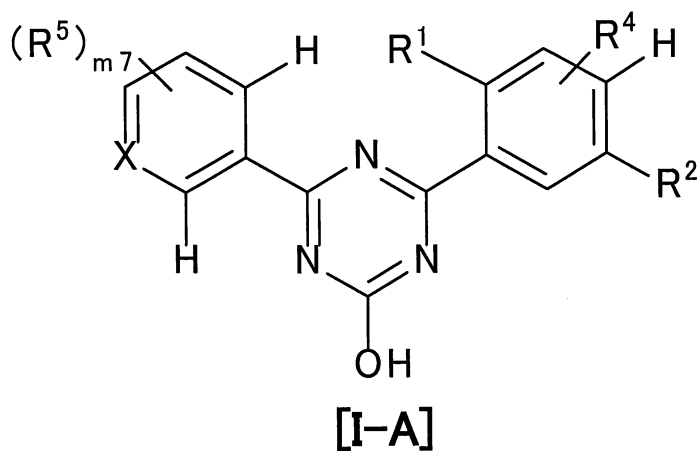
(iii) haloC<sub>1-4</sub> alkyl,

(iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và

(v) haloC<sub>1-4</sub> alkoxy).

m<sub>1</sub> tốt hơn là 0, 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2.

Trong hợp chất có công thức [I], một trong số các phương án ưu tiên là hợp chất có công thức [I-A] sau đây:



trong đó

nguyên tử cacbon với nguyên tử hydro là không được thể bởi R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup>,

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> và R<sup>4</sup> như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,

R<sup>5</sup> là

(1) halogen,

(4) C<sub>1-6</sub> alkyl (C<sub>1-6</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C<sub>6-10</sub> aryl và C<sub>1-6</sub> alkoxy),

(5) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, hoặc

(6) -OR<sup>d</sup> {R<sup>d</sup> là

(a) C<sub>2-6</sub> alkynyl hoặc

(c) C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử từ (i) đến (v) sau đây;

(i) halogen,

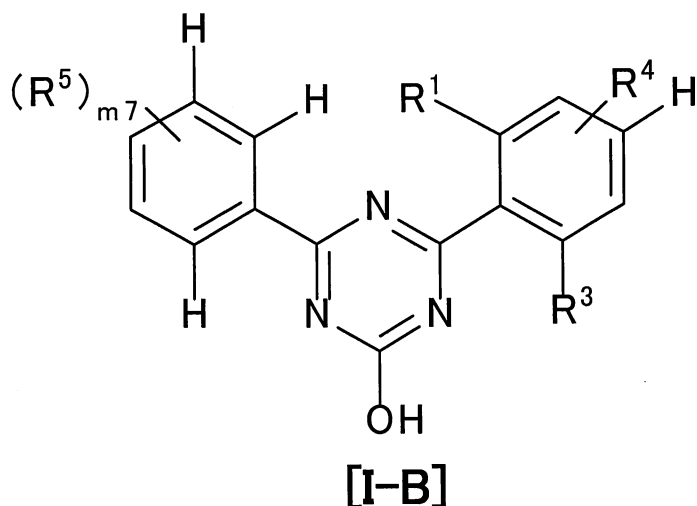
(ii) C<sub>6-10</sub> aryl,

(iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy,

(iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(v) heteroxyclyl no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nito, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroxyclyl no này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl)), và m<sub>7</sub> là 0, 1 hoặc 2 và, khi m<sub>7</sub> là 2, mỗi R<sup>5</sup> được chọn một cách độc lập.

Trong hợp chất có công thức [I], một trong số các phương án ưu tiên khác là hợp chất có công thức [I-B] sau đây :



trong đó

nguyên tử cacbon với nguyên tử hydro là không được thế bởi  $R^4$  và  $R^5$ ,

$X$ ,  $R^3$  và  $R^4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,

$R^1$  là clo hoặc triflometyl,

$R^5$  là

(4)  $C_{1-6}$  alkyl ( $C_{1-6}$  alkyl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen,  $C_{6-10}$  aryl và  $C_{1-6}$  alkoxy),

(6)  $-OR^d$  { $R^d$  là

$C_{1-8}$  alkyl ( $C_{1-8}$  alkyl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử từ (i) đến (iv) sau đây;

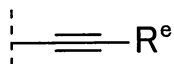
(i) halogen,

(ii)  $C_{6-10}$  aryl,

(iii)  $C_{1-6}$  alkoxy, và

(iv)  $C_{3-7}$  xycloalkyl ( $C_{3-7}$  xycloalkyl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm  $C_{1-6}$  alkyl và halo $C_{1-4}$  alkyl)), hoặc

(7) công thức:



trong đó  $R^e$  là

(b)  $C_{3-7}$  xycloalkyl, hoặc

(d)  $C_{6-10}$  aryl ( $C_{6-10}$  aryl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii)  $C_{1-6}$  alkyl,

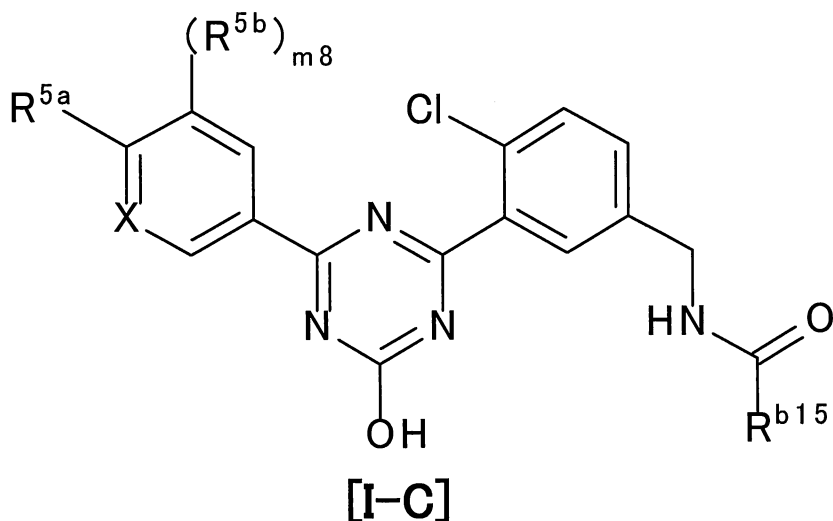
(iii) halo $C_{1-4}$  alkyl,

(iv)  $C_{1-6}$  alkoxy, và

(v) halo $C_{1-4}$  alkoxy), và

$m_7$  là 0, 1 hoặc 2 và, khi  $m_7$  là 2, mỗi  $R^5$  được chọn một cách độc lập.

Trong hợp chất có công thức [I], một trong số các phương án ưu tiên khác là hợp chất có công thức [I-C] sau đây:



trong đó

X là CH hoặc N,

$R^{b15}$  là

(ii)  $C_{1-4}$  alkyl ( $C_{1-4}$  alkyl này được thể tùy ý bởi 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm triflometyl và metoxy) hoặc

(iv)  $C_{3-7}$  xycloalkyl được thể tùy ý bằng triflometyl,

$R^{5a}$  là

(1) flo,

(4) metyl (metyl này được thể tùy ý bởi 3 flo), hoặc

(6)  $-OR^d$  { $R^d$  là

(a)  $C_{2-4}$  alkynyl hoặc

(c)  $C_{1-4}$  alkyl được thể tùy ý bằng một  $C_{3-7}$  xycloalkyl ( $C_{3-7}$  xycloalkyl này được thể tùy ý bởi triflometyl)},

$R^{5b}$  là

(1) halogen,

(4)  $C_{1-4}$  alkyl, hoặc

(5) xyclopropyl, và

$m8$  là 0 hoặc 1.

Muối được dựng của hợp chất có công thức [I] (sau đây còn được gọi là hợp chất theo sáng chế) có thể là muối bất kỳ miễn là nó tạo thành muối không độc với hợp chất theo sáng chế, và các ví dụ về hợp chất này bao gồm các muối với axit vô cơ, các muối với axit hữu cơ, các muối với bazơ vô cơ, các muối với bazơ hữu cơ, các muối với axit amin và tương tự.

Các dạng khác nhau của các muối được dựng đã được biết trong lĩnh vực này và, ví dụ, chúng được mô tả trong các tài liệu sau đây.

(a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977),

(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),

(c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p 6665–6672 (2007)

Các ví dụ về các muối với axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit nitric, axit sulphuric, axit photphoric, axit bromhydric và tương tự.

Các ví dụ về các muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit oxalic, axit maleic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit succinic, axit tartaric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit ascorbic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Các ví dụ về các muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit adipic, axit alginic, axit 4-aminosalicylic, axit anhydrometylenxitric, axit benzoic, canxi edetat, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, axit cacbonic, axit edetic, axit etan-1,2-disulfonic, axit dodexylsulphuric, axit etansulfonic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit glucoheptonic, axit glycolyasanilic, axit hexylresorcinic, axit flohydric, axit iothydric, axit hydroxy-naphtoic, axit 2-hydroxy-1-etansulfonic, axit lactobionic, axit mandelic, axit metylsunphuric, axit metylnitric, metylenbis (axit salixylic), axit galactaric, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 2-naphtoic, axit 1,5-naphtalendisulfonic, axit oleic, axit pamoic, axit pantothenic, axit pectin, axit picric, axit propionic, axit polygalacturonic, axit salixylic, axit stearic, axit tanic, axit teoclic, axit thioxyanic, axit undecanoic và tương tự.

Các ví dụ về các muối với bazơ vô cơ bao gồm muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, muối amoni và tương tự.

Ngoài ra, các ví dụ về các muối với bazơ vô cơ bao gồm các muối với nhôm, bari, bitmut, liti, hoặc kẽm.

Các ví dụ về các muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với metylamin, dietylamín, trimetylamin, trietylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dicyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, guanidin, pyridin, picolin, colin, xinchonin, meglumin và tương tự.

Ngoài ra, các ví dụ về các muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với arecolin, betain, clemizol, N-metylglucamin, N-benzylphenetylamin hoặc tris(hydroxymetyl)metylamin.

Các ví dụ về các muối với axit amin bao gồm các muối với lysin, arginin, axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Trong số các muối nêu ở trên, được ưu tiên là các muối với axit clohydric, axit sulphuric hoặc axit p-toluensulfonic.

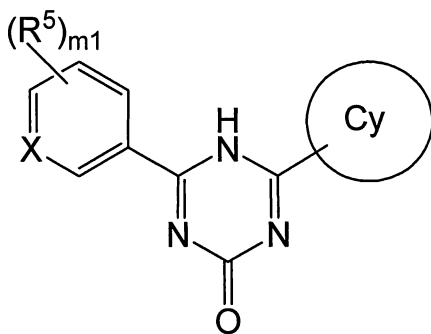
Các muối khác nhau có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức [I] phản ứng với bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ, axit vô cơ, axit hữu cơ hoặc axit amin theo phương pháp đã biết.

Hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng có thể tồn tại dưới dạng solvat. "Solvat" là hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng, mà được phối hợp với phân tử dung môi, và cũng bao gồm các hydrat. Solvat tốt hơn là solvat muối được dụng, các ví dụ về hợp chất này bao gồm hydrat, etanolat, dimetyl sulfoxidat và tương tự của hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng. Các ví dụ cụ thể bao gồm semihydrat, monohydrat, dihydrat hoặc monoetanolat của hợp chất có công thức [I], monohydrat của muối natri hoặc 2/3 etanolat của dihydroclorua của hợp chất có công thức [I], và tương tự.

Các solvat có thể thu được bằng phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất có công thức [I] có thể được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ , v.v.).

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể là một chất hỗn biến hoặc là hỗn hợp của nhiều chất hỗn biến riêng lẻ. Ví dụ, hợp chất có công thức [I] có thể bao gồm chất hỗn biến có công thức dưới đây.



Chất hỗ biến như vậy cũng được bao gồm trong hợp chất có công thức [I].

Hợp chất theo sáng chế có thể có liên kết đôi cacbon. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng E, dạng Z, hoặc hỗn hợp của dạng E và dạng Z.

Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm chất đồng phân lập thể mà có thể được công nhận dưới dạng chất đồng phân cis/trans. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng cis, dạng trans, hoặc hỗn hợp của dạng cis và dạng trans.

Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều cacbon bất đối xứng. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân đối hình đơn, chất đồng phân phi đối hình đơn, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng atropisome. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng một atropisomer hoặc hỗn hợp của các atropisome.

Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm đồng thời nhiều đặc điểm cấu trúc đặc trưng của các chất đồng phân nêu ở trên. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các chất đồng phân nêu ở trên với tỷ lệ bất kỳ.

Khi không có chỉ dẫn khác, chẳng hạn, lời chú thích và tương tự, các công thức, các cấu trúc hóa học và các tên hợp chất được biểu thị trong bản mô tả này mà không chỉ rõ hóa học lập thể của chúng bao gồm toàn bộ các chất đồng phân nêu ở trên mà có thể tồn tại.

Hỗn hợp chất đồng phân phi đối hình có thể được tách thành mỗi đồng phân bằng các phương pháp thông thường, chẳng hạn, sắc ký, kết tinh và tương tự. Ngoài ra, mỗi đồng phân cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng vật liệu khởi đầu đơn

lập thể, hoặc bằng cách sử dụng phương pháp phân tích sử dụng phản ứng chọn lọc lập thể.

Hỗn hợp đồng phân đối hình có thể được tách thành mỗi chất đồng phân đối hình đơn bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực có liên quan.

Ví dụ, hỗn hợp đối hình có thể được điều chế bằng phản ứng của hỗn hợp đối hình với chất đồng phân đối hình hầu như là tinh khiết mà được biết là chất phụ gia bất đối xứng. Hỗn hợp đồng phân phi đối hình có thể được tách thành mỗi đồng phân như được nêu ở trên. Chất đồng phân phi đối hình được tách có thể được chuyển thành chất đồng phân đối hình mong muốn bằng cách loại bỏ chất phụ gia bất đối xứng được bổ sung vào bằng cách phân lớp.

Ngoài ra, hỗn hợp của các đồng phân đối hình của hợp chất cũng có thể được tách một cách trực tiếp bằng phương pháp sắc ký sử dụng pha rắn không đối xứng đã biết trong lĩnh vực có liên quan.

Ngoài ra, một trong số các chất đồng phân đối hình của hợp chất cũng có thể thu được bằng cách sử dụng vật liệu khởi đầu hoạt quang hầu như tinh khiết hoặc tổng hợp chọn lọc lập thể (cảm ứng bất đối xứng) của hợp chất trung gian đồng phân quang học (prochiral intermediate) sử dụng chất phụ gia bất đối xứng và chất xúc tác bất đối xứng.

Cấu trúc không gian tuyệt đối có thể được xác định dựa trên phép phân tích tinh thể bằng tia X của sản phẩm kết tinh thể thu được hoặc chất trung gian. Trong trường hợp này, sản phẩm kết tinh thu được hoặc chất trung gian có nguồn gốc từ chất phản ứng có tâm bất đối xứng với cấu trúc không gian đã biết có thể được sử dụng khi cần thiết.

Đối với hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng, hợp chất hầu như tinh khiết có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng là được ưu tiên. Tốt hơn là hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, mà được tinh chế để có độ tinh khiết lớn hơn 80%.

Các ví dụ về “được phẩm” bao gồm các chế phẩm sử dụng qua miệng, chẳng hạn, viên nén, viên nang, hạt nhỏ, bột, viên ngậm dẹp, sirô, nhũ tương, huyền phù và tương tự, và các chất dùng ngoài đường ruột, chẳng hạn, chế phẩm bôi bên ngoài, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, các thuốc dùng qua mũi, thuốc dùng qua phổi và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế được sản xuất theo phương pháp đã biết thực chất trong lĩnh vực chế phẩm dược, bằng cách trộn v.v. hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng với lượng thích hợp của ít nhất một loại chất mang dược dụng và tương tự một cách thích hợp. Mặc dù lượng hợp chất có công thức [I] hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng trong dược phẩm thay đổi phụ thuộc vào dạng liều lượng, liều dùng và tương tự, chúng thường nằm trong khoảng từ, ví dụ, 0,00001 đến 100% trọng lượng của toàn bộ hợp phần.

Các ví dụ về “chất mang dược dụng” bao gồm các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau thường được dùng làm các nguyên liệu bào chế, ví dụ, tá dược, chất gây rã, chất kết dính, chất chảy, chất bôi trơn và tương tự đối với các chất pha chế dạng rắn, và dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu, chất có hoạt tính bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, chất làm đặc và tương tự đối với các chất pha chế dạng lỏng. Ngoài ra, khi cần thiết, các chất phụ gia, chẳng hạn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất màu, chất ngọt và tương tự được sử dụng.

Các ví dụ về “tá dược” bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, D-sorbitol, tinh bột ngô, dextrin, vi tinh thể xenluloza, tinh thể xenluloza, carmeloza, canxi carmeloza, tinh bột natri cacboxymetyl, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, gồm arabic và tương tự.

Các ví dụ về “chất gây rã” bao gồm carmeloza, canxi carmeloza, natri carmeloza, tinh bột natri cacboxymetyl, natri croscarmeloza, crospovidon, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, hydroxypropylmetylxenluloza, tinh thể xenluloza và tương tự.

Các ví dụ về “chất kết dính” bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, povidon, tinh thể xenluloza, sucroza, dextrin, tinh bột, gelatin, carmeloza natri, gồm arabic và tương tự.

Các ví dụ về “chất chảy” bao gồm axit silixic khan nhẹ, magiê stearat và tương tự.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” bao gồm magiê stearat, canxi stearat, bột talc và tương tự.

Các ví dụ về “dung môi” bao gồm nước, etanol, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu ô liu tinh khiết và tương tự.

Các ví dụ về “chất hòa tan” bao gồm propylen glycol, D-manitol, benzyl benzoat, etanol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về “chất tạo huyền phù” bao gồm benzalkonium clorua, carmeloza, hydroxypropylxenluloza, propylen glycol, povidon, metylxenluloza, glyxerol monostearat và tương tự.

Các ví dụ về “chất đẳng trương” bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, D-manitol và tương tự.

Các ví dụ về “chất đệm” bao gồm natri hydrophotphat, natri axetat, natri cacbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về “chất làm dịu” bao gồm rượu benzylic và tương tự.

Các ví dụ về “chất có hoạt tính bề mặt” bao gồm dầu thầu dầu đã được hydro hóa bằng polyoxyetylen, polyetylen glycol monostearat, este của polyoxyetylen sorbitan axit béo, alkylđiaminoetylglixin, alkylbenzensulfonat, benzethoni clorua và tương tự.

Các ví dụ về “chất điều chỉnh độ pH” bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit axetic, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, monoetanolamin, trietanolamin và tương tự.

Các ví dụ về “chất làm đặc” bao gồm rượu polyvinyl, polyme cacboxyvinyl, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, polyetylen glycol, dextran và tương tự.

Các ví dụ về “chất bảo quản” bao gồm etyl parahydroxybenzoat, clobutanol, rượu benzylic, natri dehydroaxetat, axit sobic và tương tự.

Các ví dụ về “chất chống oxi hóa” bao gồm natri sulfit, axit ascobic và tương tự.

Các ví dụ về “chất màu” bao gồm các chất màu thực phẩm (ví dụ, màu đỏ thực phẩm số 2 hoặc 3, màu vàng thực phẩm số 4 hoặc 5 v.v.),  $\beta$ -caroten và tương tự.

Các ví dụ về “chất ngọt” bao gồm sacarin natri, dikali glyxyrrhizinat, đường hóa học và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường miệng hoặc ngoài ruột (ví dụ, sử dụng cục bộ, ở trực tràng, trong tĩnh mạch, v.v.) cho người cũng như động vật có vú khác với người (ví dụ, chuột Hamster, chuột lang, mèo, chó, lợn, bò, ngựa, cừu, khỉ, v.v.). Liều dùng thay đổi phụ thuộc vào đối tượng sử dụng, bệnh, triệu chứng, dạng liều lượng, đường sử dụng và tương tự. Ví dụ, liều dùng hàng ngày cho

việc sử dụng qua đường miệng đối với bệnh nhân trưởng thành (trọng lượng cơ thể: khoảng 60kg) là thường nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 10g, trên cơ sở hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất. Lượng này cơ thể được sử dụng trong một hoặc nhiều phần.

Hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng nêu ở trên có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc một hoặc nhiều được phẩm khác (sau đây còn được gọi là thuốc đi kèm) theo phương pháp thường được ứng dụng tổng lĩnh vực y tế (sau đây được gọi là sử dụng kết hợp).

Khoảng thời gian sử dụng hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng, và thuốc đi kèm nêu ở trên là không hạn chế, và chúng có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng ở dạng chế phẩm kết hợp, hoặc cả hai chế phẩm có thể được sử dụng một cách đồng thời hoặc ở các khoảng thời gian xác định trước ở dạng các chế phẩm riêng biệt. Ngoài ra, được phẩm theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được sử dụng ở dạng kit. Liều dùng của thuốc đi kèm là tương tự với liều dùng được ứng dụng lâm sàng và có thể được chọn một cách thích hợp tùy theo đối tượng sử dụng, bệnh, triệu chứng, dạng liều lượng, đường sử dụng, thời gian sử dụng, sự kết hợp và tương tự. Dạng sử dụng của thuốc đi kèm không bị giới hạn một cách cụ thể, và chỉ cần hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng được kết hợp với thuốc đi kèm.

Các ví dụ về thuốc đi kèm bao gồm thuốc chữa bệnh tăng nhãn áp, chẳng hạn, chế phẩm prostaglandin, chất chặn  $\beta$ , chất kích thích thụ thể  $\alpha$ , chất kích thích dây thần kinh giao cảm, chất chặn  $\alpha$ , chất ức chế cacbonic anhydrase, chất kháng colinesterase, chất ức chế Rho kinase và tương tự.

Các ví dụ về chế phẩm prostaglandin bao gồm isopropyl unoprostone, latanoprost, travoprost, tafluprost, bimatoprost và tương tự.

Các ví dụ về chất chặn  $\beta$  bao gồm timolol maleate, befunolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, betaxolol hydrochloride, nipradilol, levobunolol hydrochloride và tương tự.

Các ví dụ về chất kích thích thụ thể  $\alpha$  bao gồm brimonidine tartrate và tương tự.

Các ví dụ về chất kích thích dây thần kinh giao cảm bao gồm dipivefrin hydrochloride, pilocarpine hydrochloride và tương tự.

Các ví dụ về chất chặn  $\alpha$  bao gồm bunazosin hydrochloride và tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế anhydrase cacbonic bao gồm dorzolamide hydrochloride, brinzolamide và tương tự.

Các ví dụ về chất kháng colinesteraza bao gồm distigmin bromua và tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế Rho kinaza bao gồm ripasudil hydroclorua hydrat và tương tự.

Ví dụ về sự kết hợp cụ thể của các dược phẩm là sự kết hợp của một dược phẩm được chọn từ nhóm bao gồm latanoprost, travoprost, tafluprost, timolol maleat, dorzolamit hydroclorua và brinzolamit, và hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng nêu ở trên.

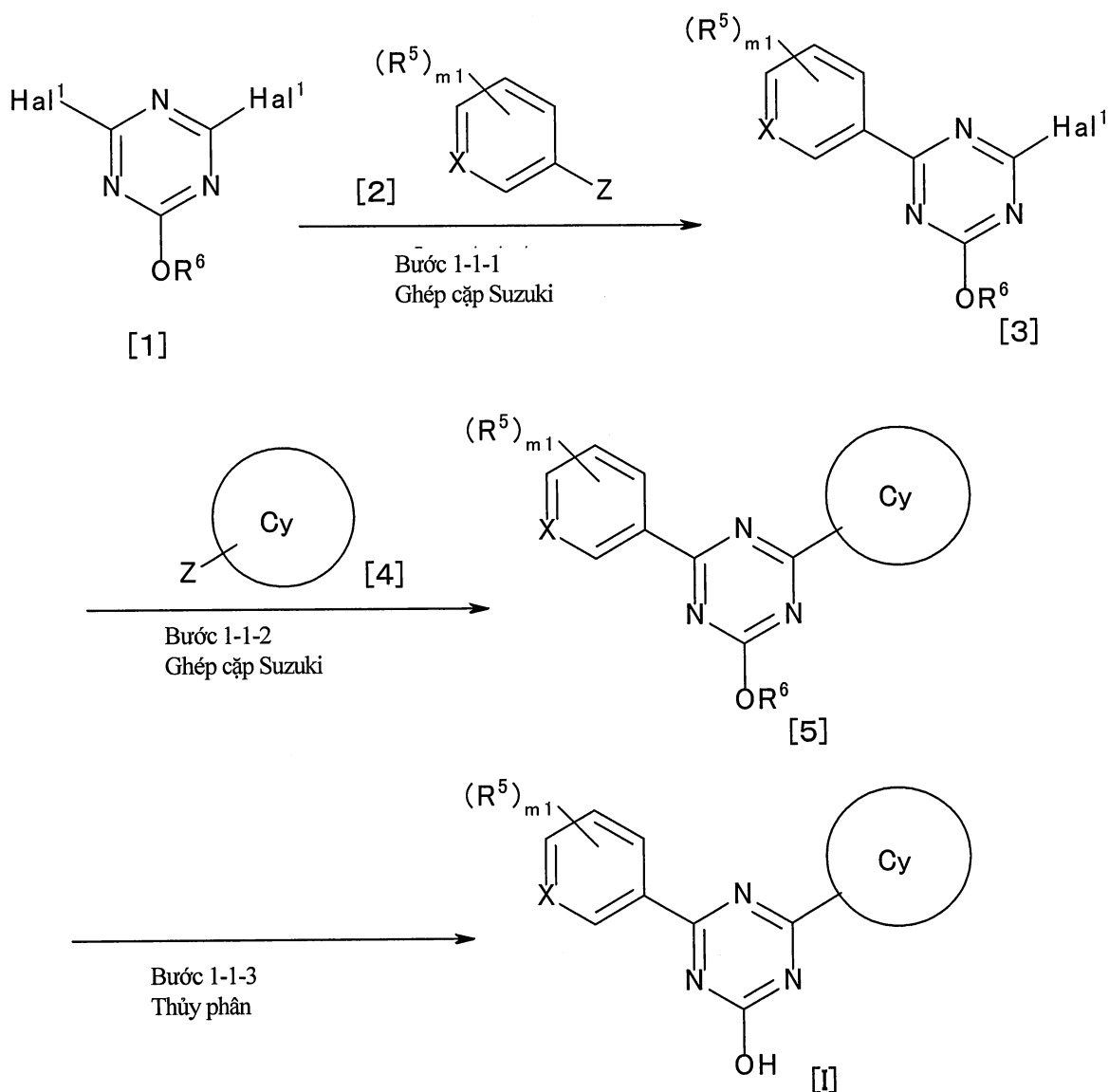
Tiếp theo, một ví dụ về phương pháp sản xuất hợp chất thực hiện theo sáng chế được giải thích dưới đây. Tuy nhiên, phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng không bị hạn chế ở đó.

Ngay cả khi không có sự bộc lộ tương ứng trực tiếp được phát hiện trong các phương pháp sản xuất sau đây, các bước có thể được cải biến để sản xuất một cách có hiệu quả hợp chất, chẳng hạn, đưa nhóm bảo vệ vào nhóm chức cùng với sự khử bảo vệ trong bước tiếp theo, thay đổi thứ tự các phương pháp và các bước sản xuất, sử dụng một cách thích hợp các chất phản ứng khác với các chất phản ứng được lấy làm ví dụ để thúc đẩy quá trình phản ứng, và tương tự.

Việc xử lý sau khi phản ứng trong mỗi bước có thể là các cách xử lý thông thường, trong đó, sự tách riêng và tinh chế có thể được thực hiện khi cần thiết theo phương pháp thích hợp được chọn từ nhóm bao gồm các phương pháp thông thường, chẳng hạn, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, phân tách, phép sắc ký silicagel, thực hiện sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC và tương tự, hoặc kết hợp các phương pháp này. Trong một vài trường hợp, bước tiếp theo có thể được thực hiện mà không có sự tách riêng và tinh chế.

Chất trung gian có khả năng tạo thành muối cũng có thể được thu ở dạng muối, hoặc được sử dụng làm muối cho các phản ứng. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm hydroclorua của chất trung gian có nhóm amino.

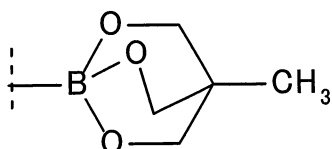
Phương pháp sản xuất 1-1



trong đó  $\text{Hal}^1$  là clo hoặc brom;

$\text{R}^6$  là  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, chẳng hạn, metyl, etyl và tương tự hoặc benzyl;

$\text{Z}$  là phần tử thế bo được dùng cho phản ứng ghép cặp Suzuki, chẳng hạn,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^7)_2$  (trong đó  $\text{R}^7$  là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl hoặc một  $\text{R}^7$  có thể được liên kết với  $\text{R}^7$  khác để tạo thành vòng),  $-\text{BF}_3$ , công thức



và tương tự, và

$\text{X}$ ,  $\text{Cy}$ ,  $\text{R}^5$  và  $m1$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên.

Bước 1-1-1

Hợp chất [3] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [1] và hợp chất [2]. Ví dụ, hợp chất [3] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [1] phản ứng với hợp chất [2] trong điều kiện làm nóng trong dung môi với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi. Khi cần thiết, phối tử có thể được bổ sung vào. Hợp chất [2] tốt hơn là được sử dụng với lượng không ít hơn 1,5 lần đương lượng của hợp chất [1] để ngăn chặn phản ứng ghép cặp Suzuki không bị tiến hành hai lần.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được dùng cho phản ứng này bao gồm paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm các bazơ vô cơ, chẳng hạn, các muối kim loại kiềm (ví dụ, kali photphat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, kali axetat, natri axetat, xesi florua v.v.) và tương tự, và các bazơ hữu cơ, chẳng hạn, trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về phối tử được dùng cho phản ứng này bao gồm các phối tử photphin hữu cơ (ví dụ, triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl v.v.) và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi cồn, chẳng hạn, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, xylen, hexan và tương tự; các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự; dung môi hỗn hợp của chúng, và dung môi hỗn hợp của chúng với nước.

Hợp chất [1] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đối với phản ứng ghép cặp Suzuki, ví dụ, sản phẩm sau đây là đã biết (SUZUKI, A et al. Paladi-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol.95, pages 2457-2483).

Bước 1-1-2

Hợp chất [5] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [3] và hợp chất [4]. Ví dụ, hợp chất [5] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [3] phản ứng với hợp chất [4] trong điều kiện làm nóng trong dung môi với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi. Khi cần thiết, phối tử có thể được bổ sung vào.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được dùng cho phản ứng này bao gồm paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm các bazơ vô cơ, chẳng hạn, các muối kim loại kiềm (ví dụ, kali photphat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, kali axetat, natri axetat, xesi florua v.v.) và tương tự, và các bazơ hữu cơ, chẳng hạn, trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về phối tử được dùng cho phản ứng này bao gồm các phối tử phosphin hữu cơ, chẳng hạn, triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi cồn, chẳng hạn, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, xylen, hexan và tương tự; các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự; dung môi hỗn hợp của chúng, và dung môi hỗn hợp của chúng với nước.

### Bước 1-1-3

Hợp chất [I] có thể thu được bằng cách chuyển hóa alkoxy của hợp chất [5] thành hydroxy bằng cách thủy phân. Ví dụ, khi  $R^6$  là  $C_{1-6}$  alkyl, hợp chất [I] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất [5] trong dung môi với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến dưới nhiệt độ làm nóng, và trung hòa dung dịch thu được.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm liti hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri metoxit và tương tự.

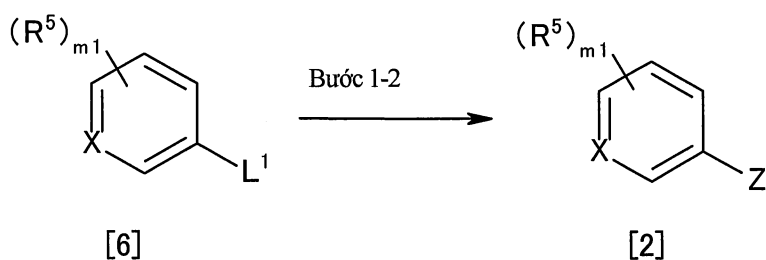
Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm dung môi hỗn hợp của nước và các dung môi cồn, chẳng hạn, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; và dung môi hỗn hợp của chúng với các dung môi ete, chẳng

hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự.

Phương pháp sản xuất 1-2

Hợp chất [2] có thể thu được bằng, ví dụ, phương pháp sản xuất 1-2.

Phương pháp sản xuất 1-2



trong đó  $L^1$  là nhóm rời chuyển, chẳng hạn, bromo, iodo, triflometansulfonyloxy và tương tự, X,  $R^5$  và  $m_1$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, và Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên.

Bước 1-2

Hợp chất [2] có thể thu được bằng cách borat hóa hợp chất [6]. Ví dụ, hợp chất [2] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [6] phản ứng với chất phản ứng boron trong điều kiện làm nóng với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi. Khi cần thiết, phối tử có thể được bổ sung vào.

Các ví dụ về chất phản ứng boron được dùng cho phản ứng này bao gồm 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan, tetrahydroxydiboron, 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và tương tự.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được dùng cho phản ứng này bao gồm paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm các bazơ vô cơ, chẳng hạn, các muối kim loại kiềm (ví dụ, kali photphat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, kali axetat, natri axetat, xesi florua v.v.) và tương tự, và các bazơ hữu cơ, chẳng hạn, trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về phối tử được dùng cho phản ứng này bao gồm các phối tử phospho hữu cơ (ví dụ, triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, 2,2'-

bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen, dimetoxibiphenyl v.v.) và tương tự.

2-dicyclohexylphosphino-2',6'-

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl methyl ete và tương tự; các dung môi cồn, chẳng hạn, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, xylen, hexan và tương tự; các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimethylfocmamt, N,N-dimethylaxetamt, dimethyl sulfoxit, axetonitril và tương tự; dung môi hỗn hợp của chúng, và dung môi hỗn hợp của chúng với nước.

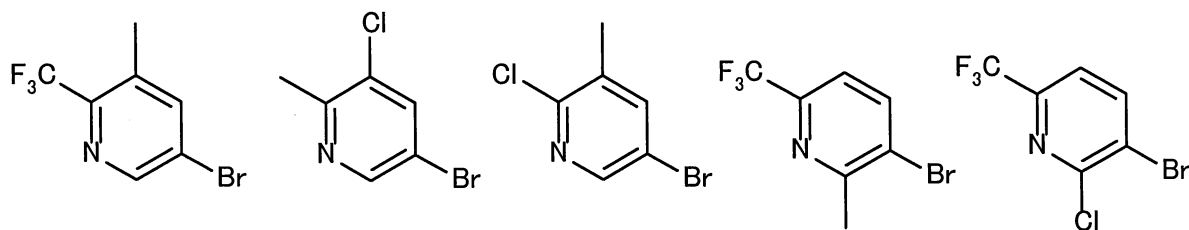
Hợp chất [2] cũng có thể thu được bằng cách bổ sung chất phản ứng kim loại hữu cơ vào hợp chất [6] trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, và cho sản phẩm phản ứng với hợp chất boron ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về chất phản ứng kim loại hữu cơ được dùng cho phản ứng này bao gồm n-butylliti, tert-butylliti, isopropyl magiê clorua và tương tự.

Các ví dụ về chất phản ứng boron được dùng cho phản ứng này bao gồm trimetyl borat, triisopropyl borat, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và tương tự.

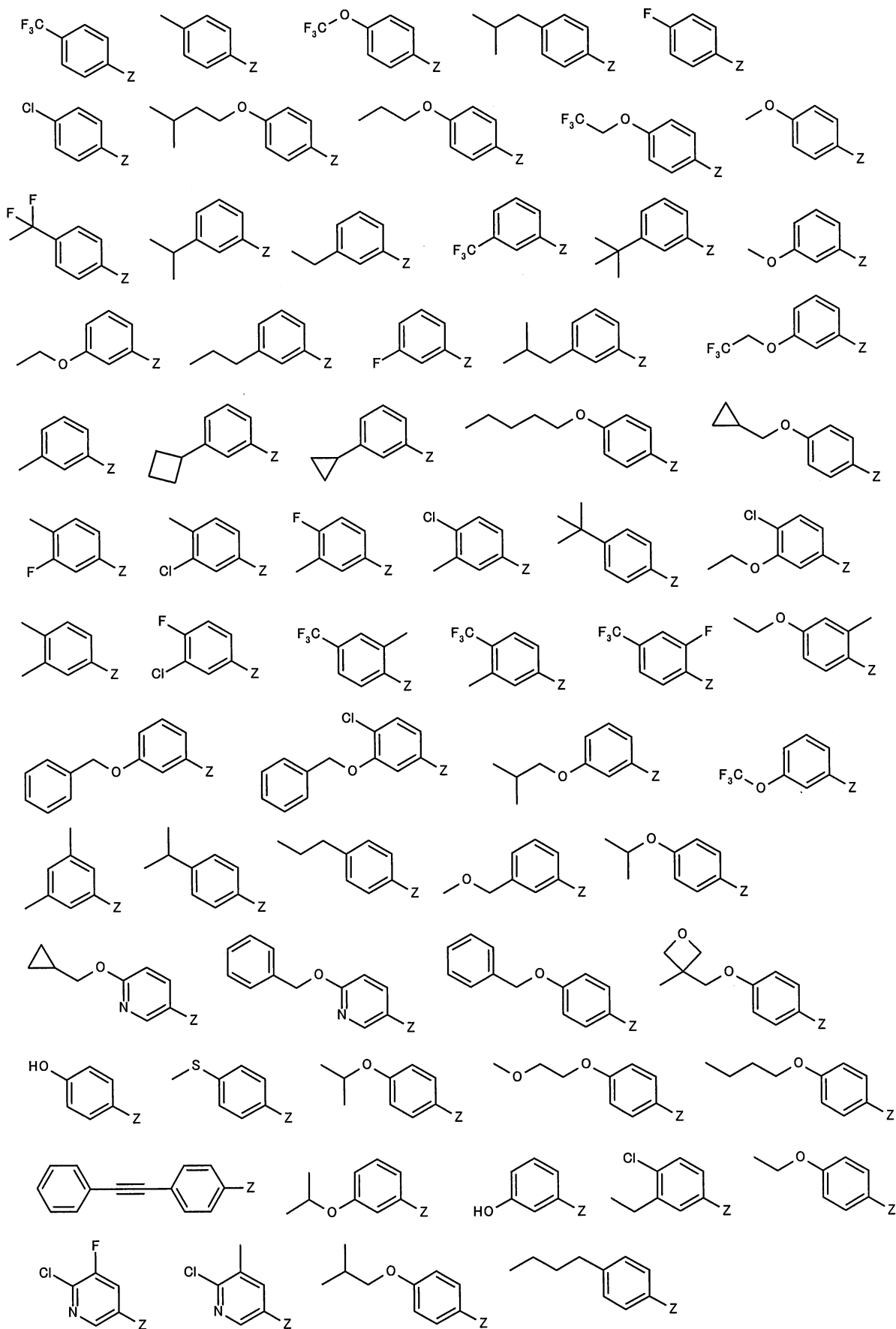
Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl methyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, xylen, hexan và tương tự, và dung môi hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất [6] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, các hợp chất được biểu hiện dưới đây, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.



Theo một phương án, hợp chất [2] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, các hợp chất được biểu hiện dưới đây, hoặc có thể thu được bằng cách

chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

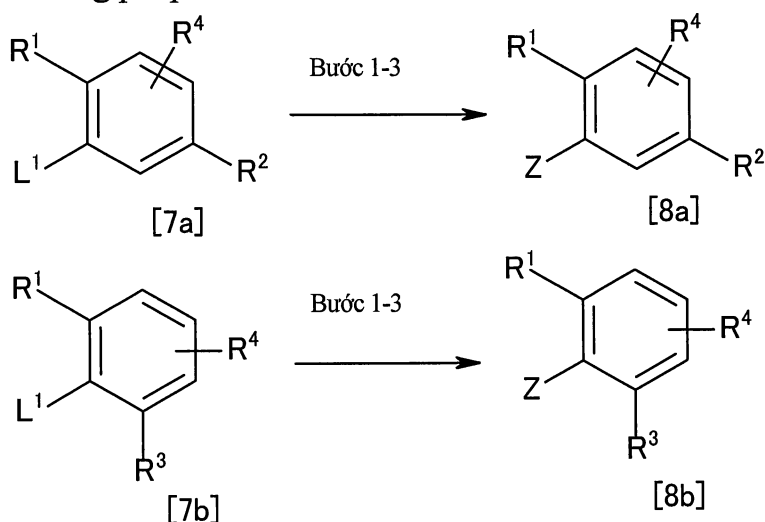


trong đó Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên.

#### Phương pháp sản xuất 1-3

Hợp chất [4] có thể thu được bằng, ví dụ, phương pháp sản xuất 1-3.

#### Phương pháp sản xuất 1-3



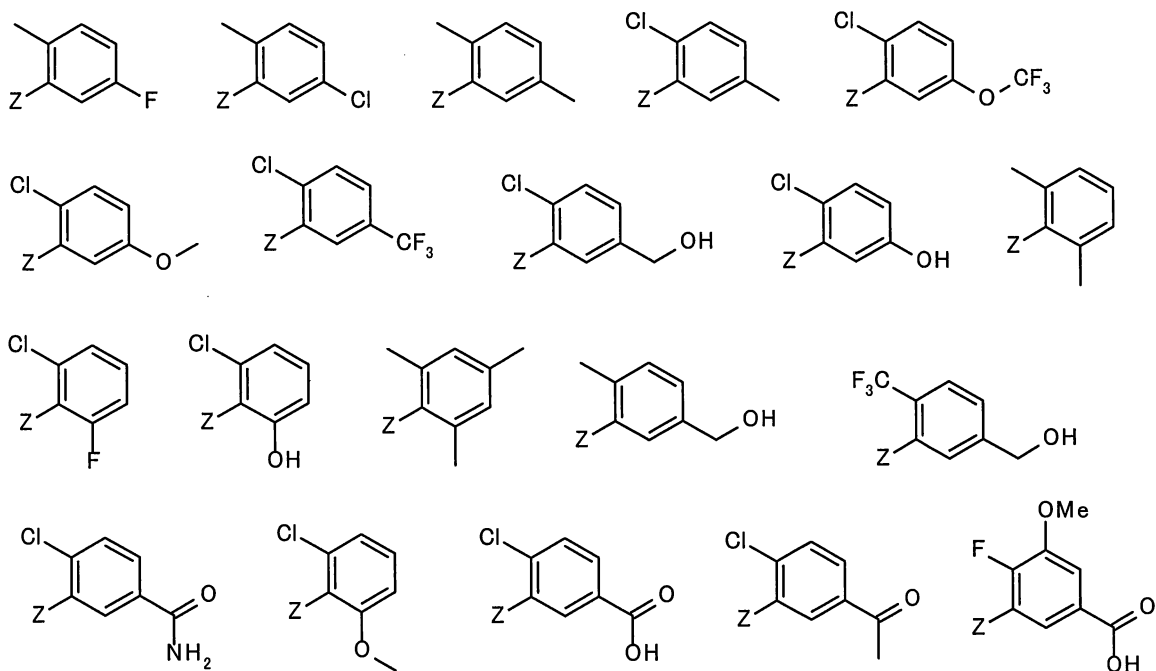
trong đó  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  và  $R^4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,  $L^1$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-2 nêu ở trên và Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên.

#### Bước 1-3

Hợp chất [4] là hợp chất [8a] hoặc [8b]. Hợp chất [8a] hoặc [8b], ví dụ, hợp chất [4], có thể thu được bằng cách borat hóa hợp chất [7a] hoặc [7b] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-2, bước 1-2.

Các hợp chất [7a] và [7b] có thể là các sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, 2-bromo-4-methylbenzonitril và 2-bromo-3-methylphenol, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

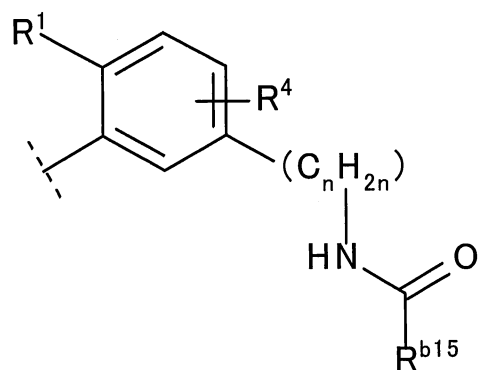
Theo một phương án, hợp chất [4] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, các hợp chất được biểu hiện dưới đây, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.



trong đó, Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên.

Phương pháp sản xuất 2-1 hoặc phương pháp sản xuất 2-3

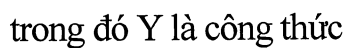
Ví dụ, hợp chất [I-a1] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức

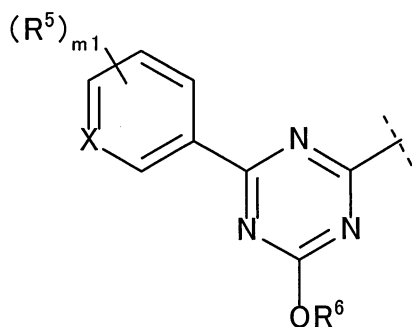


trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b15}$  và n như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được bằng cách chuyển hóa một cách thích hợp phần tử thế của vòng Cy.

Khi  $C_nH_{2n}$  là mạch thẳng, phương pháp sản xuất 2-1 là được ưu tiên, và khi  $C_nH_{2n}$  là mạch nhánh, phương pháp sản xuất 2-3 là được ưu tiên.

Phương pháp sản xuất 2-1





trong đó  $R^5$ ,  $R^6$  và  $m1$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên;

$C_{1-6}$  Alkyl là  $C_{1-6}$  alkyl;

$t$  là 0, 1, 2 hoặc 3,  $-(C_tH_{2t})-$  có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

$Hal^2$  là bromo hoặc iodo;

$P^v$  là nhóm bảo vệ hydroxy, chẳng hạn, metoxymetyl và tương tự;

$P^w$  là nhóm bảo vệ amino, chẳng hạn, tert-butoxycarbonyl và tương tự;

$L^2$  là nhóm dời chuyển, chẳng hạn, halogen (ví dụ, clo, bromo và tương tự), metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy và tương tự;

$R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{b15}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, và  $Z$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên.

#### Bước 2-1-1

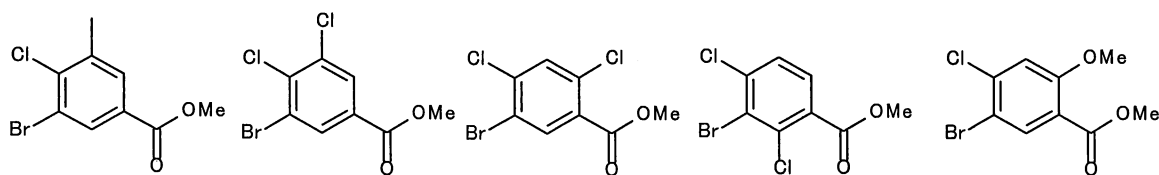
Hợp chất [10] có thể thu được bằng cách chuyển hóa este của hợp chất [9] thành cacboxy bằng cách thủy phân. Ví dụ, hợp chất [10] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [9] phản ứng trong dung môi với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến dưới nhiệt độ làm nóng, và trung hòa dung dịch thu được.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm liti hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri metoxit và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm dung môi hỗn hợp của nước và các dung môi cồn, chẳng hạn, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; và dung môi hỗn hợp của chúng với các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự.

Hợp chất [9] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, các hợp chất được biểu hiện dưới đây, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm

có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.



#### Bước 2-1-2

Hợp chất [11] có thể thu được bằng chuyển hóa cacboxy của hợp chất [10] thành hydroxy bằng phản ứng khử. Ví dụ, hợp chất [11] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [10] phản ứng với chất khử trong dung môi trong điều kiện làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về chất khử được dùng cho phản ứng này bao gồm اللي튬 nhôm hydrua, diisobutylnhôm hydrua, natri bis(2-metoxietoxy)nhôm hydrua, phức chất boran-tetrahydrofuran và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete, toluen, xylen, hexan và tương tự và dung môi hỗn hợp của chúng.

#### Bước 2-1-3

Hợp chất [12] có thể thu được bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất [11]. Phản ứng bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết theo nhóm bảo vệ được ứng dụng.

Ví dụ, khi P<sup>v</sup> là metoxymetyl, hợp chất [12] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [11] phản ứng với clometyl metyl ete trong dung môi, chẳng hạn, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete, N,N-dimetylfocmamit và tương tự với sự có mặt của bazơ, chẳng hạn, natri hydrua và tương tự từ nhiệt độ nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

#### Bước 2-1-4

Hợp chất [13] có thể thu được bằng cách borat hóa hợp chất [12] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-2, bước 1-2.

#### Bước 2-1-5

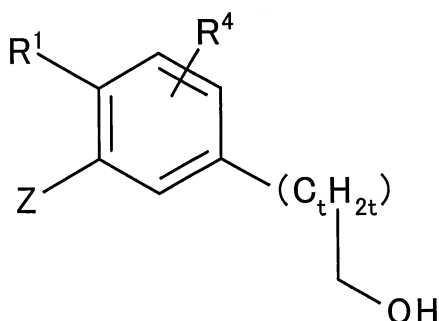
Hợp chất [14] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [3] và hợp chất [13] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2.

## Bước 2-1-6

Hợp chất [15] có thể thu được bằng loại bỏ  $P^v$  của hợp chất [14] bằng cách khử bảo vệ hydroxy nhờ phương pháp thông thường. Phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết theo nhóm bảo vệ được ứng dụng.

Ví dụ, khi  $P^v$  là metoxymetyl, việc xử lý bằng axit, chẳng hạn, axit clohydric, axit trifloaxetic, axit metansulfonic và tương tự chỉ cần được thực hiện trong dung môi đơn hoặc dung môi hỗn hợp của cloform, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl methyl ete, etyl axetat, etanol, metanol, nước và tương tự.

Hợp chất [15] cũng có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [3] và hợp chất [23] có công thức



trong đó  $R^1$  và  $R^4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, và t như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên,

theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2.

## Bước 2-1-7

Hợp chất [16] có thể thu được bằng chuyển hóa hydroxy của hợp chất [15] cho nhóm rời chuyển  $L^2$ . Ví dụ, khi  $L^2$  là metansulfonyloxy, hợp chất [16] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [15] phản ứng với metansulfonyl clorua trong dung môi với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ trong phòng. Khi  $L^2$  là bromo, hợp chất [16] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [15] phản ứng với cacbon tetrabromua trong dung môi với sự có mặt của triphenylphosphin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm trietylamin, pyridin và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl

metyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, hexan, xylen và tương tự; các dung môi halogen hóa, chẳng hạn, diclometan, cloform và tương tự; và các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimetylfocmamt, N,N-dimetylaxetamt, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự.

Có thể sử dụng dimetylsulfua thay cho triphenylphosphin nêu ở trên, và N-bromosuccinimit có thể được sử dụng thay cho cacbon tetrabromua nêu ở trên.

p-toluensulfonyl clorua và benzensulfonyl clorua có thể được sử dụng thay cho metansulfonyl clorua nêu ở trên.

#### Bước 2-1-8

Hợp chất [18] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [16] phản ứng trong dung môi với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ làm nóng hợp chất [17]. Các ví dụ về nhóm bảo vệ P<sup>w</sup> bao gồm tert-butoxycarbonyl.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm các bazơ vô cơ, chẳng hạn, các muối kim loại kiềm (ví dụ, xesi cacbonat, kali photphat, natri cacbonat, kali cacbonat v.v.) và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimetylfocmamt, N,N-dimetylaxetamt, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự.

#### Bước 2-1-9

Hợp chất [19] có thể thu được bằng loại bỏ P<sup>w</sup> của hợp chất [18] bằng cách khử bảo vệ amin bằng phương pháp thông thường. Phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết theo nhóm bảo vệ được ứng dụng.

Ví dụ, khi P<sup>w</sup> là tert-butoxycarbonyl, việc xử lý bằng axit, chẳng hạn, axit clohydric, axit trifloaxetic, axit metansulfonic và tương tự chỉ cần được thực hiện trong dung môi.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, hexan, xylen và tương tự; các dung môi halogen hóa, chẳng hạn, diclometan, clorofom và tương tự; các dung môi este, chẳng hạn, etyl axetat và tương tự; và các dung môi cồn, chẳng hạn, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự.

## Bước 2-1-10

Hợp chất [21] có thể thu được bằng phản ứng tạo liên kết amit thông thường, ví dụ, bằng cách cho hợp chất [19] phản ứng với hợp chất [20] trong dung môi với sự có mặt của chất làm ngưng tụ và chất phụ gia. Bazo có thể được bổ sung vào khi cần thiết.

Các ví dụ về chất làm ngưng tụ được dùng cho phản ứng này bao gồm dicyclohexylcacbodiimit (DCC), 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (WSC·HCl), diisopropylcacbodiimit, 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophotphat (HATU), (benzotriazol-1-yloxy)tris(pyrrolidino)phosphoni hexaflophotphat (PyBOP), diphenylphosphoryl azit và tương tự.

Các ví dụ về chất phụ gia được dùng cho phản ứng này bao gồm 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hydroxysuccinimit (HOSu), 4-dimethylaminopyridin và tương tự.

Các ví dụ về bazo được dùng cho phản ứng này bao gồm các bazo hữu cơ, chẳng hạn, pyridin, trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl methyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, hexan, xylen và tương tự; các dung môi halogen hóa, chẳng hạn, diclometan, clorofom và tương tự; và các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimethylfocmamt, N,N-dimetylaxetamt, dimetyl sulfoxit, axetonitril, pyridin và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Hợp chất [20] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, axit xyclopentanecacboxylic và axit 1-(triflometyl)xyclopropan-1-cacboxylic, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

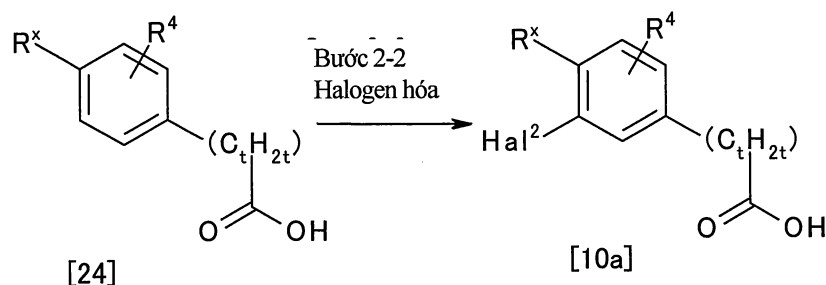
## Bước 2-1-11

Hợp chất [21] có thể được biểu thị ở dạng hợp chất [22]. Hợp chất [I-a1] có thể thu được bằng cách chuyển hóa alkoxi của hợp chất [22] thành hydroxy bằng cách thủy phân theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-3.

## Phương pháp sản xuất 2-2

Hợp chất [10a] mà là hợp chất [10] trong đó  $R^1$  là  $C_{1-6}$  alkyl hoặc clo có thể thu được bằng Phương pháp sản xuất 2-2.

Phương pháp sản xuất 2-2



trong đó  $R^x$  là  $C_{1-6}$  alkyl hoặc clo;

$R^4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, và  $Hal^2$  và  $t$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên.

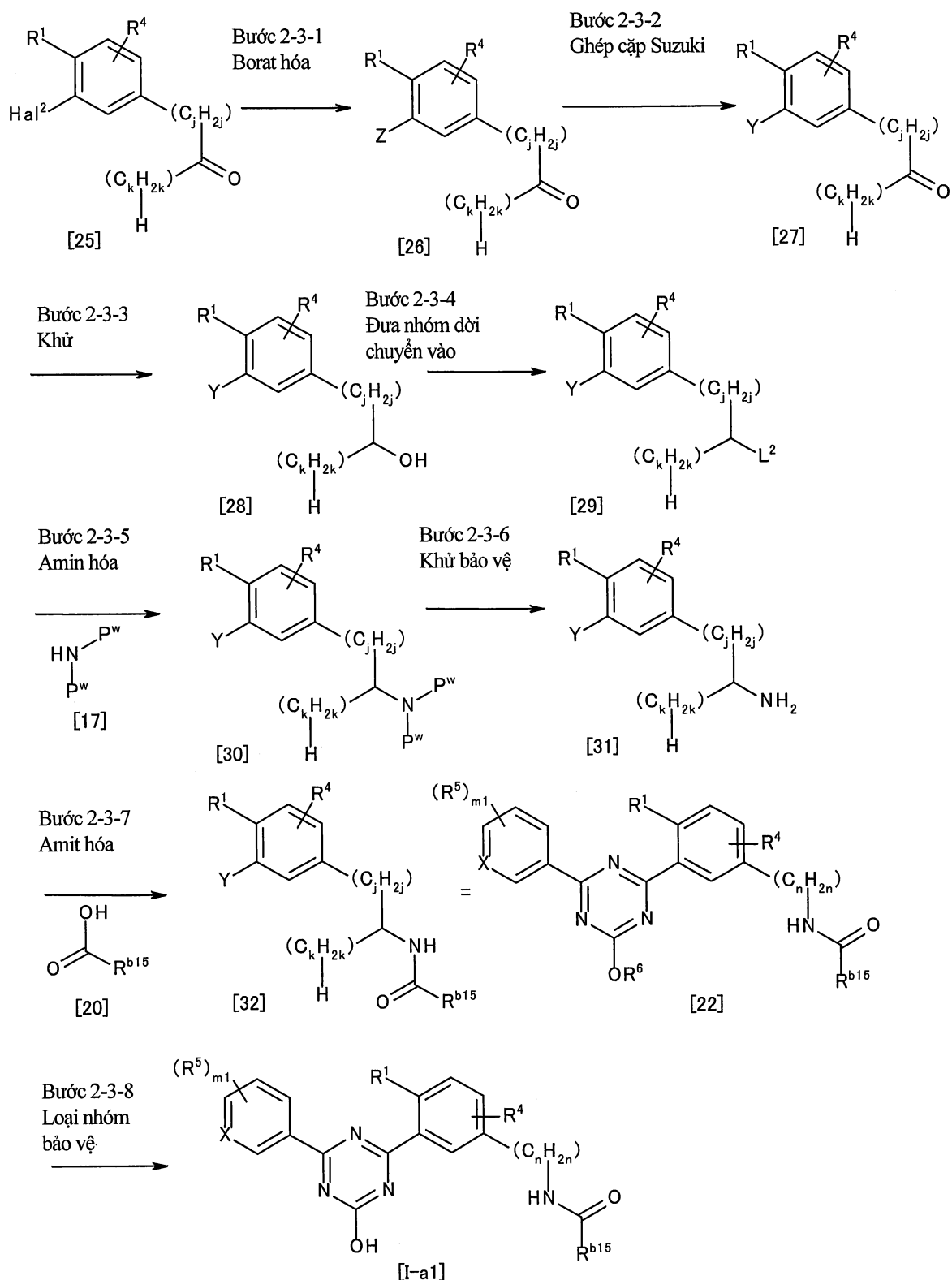
Bước 2-2

Hợp chất [10a] có thể thu được bằng cách halogen hóa hợp chất [24]. Ví dụ, khi  $Hal^2$  là iốt, hợp chất [10a] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [24] phản ứng với N-iodosuccinimide trong axit ở nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về axit được dùng cho phản ứng này bao gồm axit sulphuric đậm đặc và tương tự.

Hợp chất [24] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, axit 4-clophenylaxetic, axit 3-(4-clophenyl)propionic, axit 4-(4-clophenyl)butanoic, axit 4-metylphenylaxetic và axit 2-(4-metylphenyl)propionic, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp sản xuất 2-3



trong đó mỗi  $j$  và  $k$  là 0, 1, 2 hoặc 3,  $j+k=n-1$ ;

$\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^{b15}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,

$\text{Z}$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, và

$\text{Hal}^2, \text{Y}, \text{P}^w$  và  $\text{L}^2$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên.

### Bước 2-3-1

Hợp chất [26] có thể thu được bằng cách borat hóa hợp chất [25] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-2, bước 1-2.

Hợp chất [25] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, 1-(3-bromo-4-clophenyl)propan-1-on và 1-(3-bromo-4-clophenyl)butan-1-on, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

### Bước 2-3-2

Hợp chất [27] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [3] và hợp chất [26] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2.

### Bước 2-3-3

Hợp chất [28] có thể thu được bằng cách chuyển hóa cacboxy của hợp chất [27] thành hydroxy bằng phản ứng khử. Ví dụ, hợp chất [28] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [27] phản ứng với chất khử trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về chất khử được dùng cho phản ứng này bao gồm natri bohýdrua và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm metanol, etanol, 2-propanol, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự.

### Bước 2-3-4

Hợp chất [29] có thể thu được bằng chuyển hóa hydroxy của hợp chất [28] cho nhóm dôi chuyển  $L^2$  theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-7.

### Bước 2-3-5

Hợp chất [30] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [29] phản ứng với hợp chất [17] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-8.

### Bước 2-3-6

Hợp chất [31] có thể thu được bằng loại bỏ  $P^w$  của hợp chất [30] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-9.

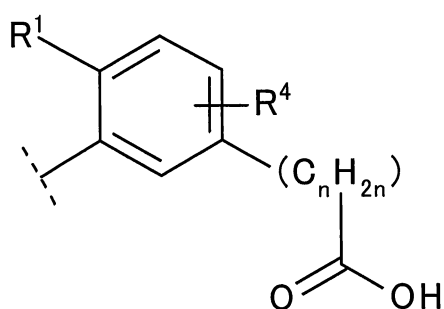
## Bước 2-3-7

Hợp chất [32] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [31] phản ứng với hợp chất [20] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-10,

## Bước 2-3-8

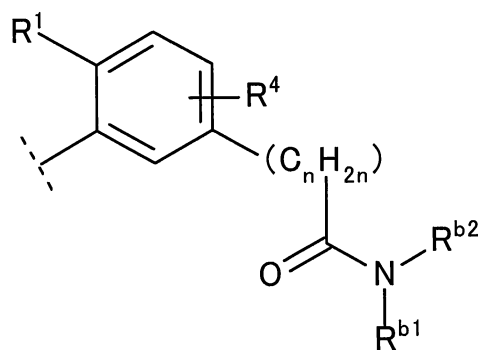
Hợp chất [32] có thể được biểu thị ở dạng hợp chất [22]. Hợp chất [I-a1] có thể thu được bằng chuyển hóa alkoxy của hợp chất [22] thành hydroxy bằng cách thủy phân theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-3.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [I-a2] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức



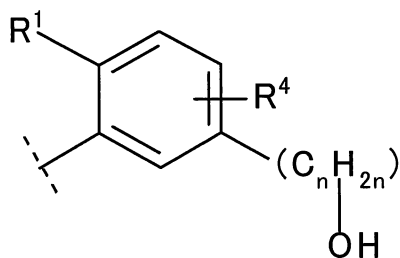
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được bằng đưa hợp chất [9] vào các phản ứng ở bước 2-1-4, bước 2-1-5 và bước 2-1-11.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, phản ứng tạo liên kết amit được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất [10] và  $HNR^{b1}R^{b2}$ , chẳng hạn, dimetylamin, tert-butylamin và tương tự và theo cách giống như ở bước 2-1-10, Sau đó, sản phẩm thu được được đưa vào các phản ứng ở bước 2-1-4, bước 2-1-5 và bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a3] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức



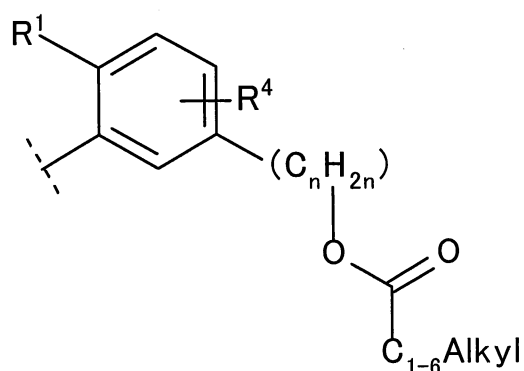
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [I-a4] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



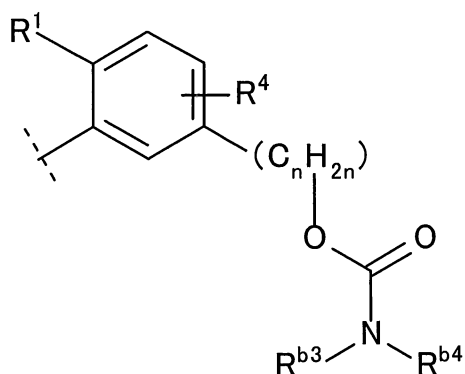
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên có thể thu được bằng cách đưa hợp chất [15] đi phản ứng ở bước 2-1-11.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, phản ứng ở bước 2-1-11 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất [15]. Sau đó, sản phẩm thu được được phản ứng với  $C_{1-6}$  alkyl-cacboxylic anhydrit, chẳng hạn, axetic anhydrit, propionic anhydrit và tương tự, qua đó hợp chất [I-a5] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



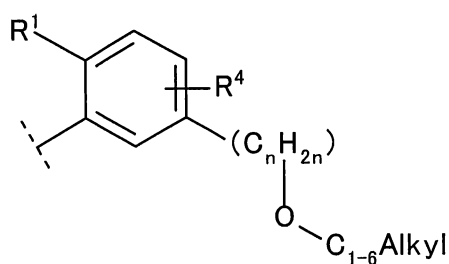
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên và  $C_{1-6}$  Alkyl như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [15] được phản ứng với  $ClC(O)NR^{b3}R^{b4}$ , chẳng hạn, dimethylcacbamoyl clorua, diethylcacbamoyl clorua và tương tự với sự có mặt của bazơ. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a6] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



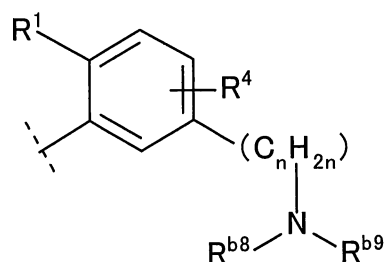
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{b4}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [15] được đưa đi phản ứng alkyl hóa bằng cách sử dụng natri hydrua và  $C_{1-6}$  alkyl halogenua. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a7] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



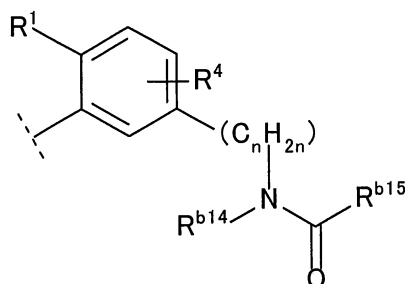
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên và  $C_{1-6}$  alkyl như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [16] được đưa đi phản ứng amin hóa bằng cách sử dụng  $HNR^{b8}R^{b9}$ , chẳng hạn, dimetylamin, dietylamin và tương tự. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a8] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



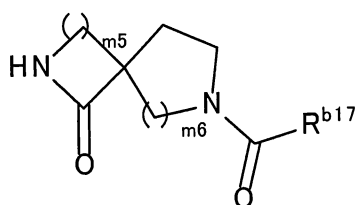
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b8}$ ,  $R^{b9}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [16] được phản ứng bằng cách sử dụng natri hydrua, và  $\text{HNR}^{\text{b14}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{b15}}$ , chẳng hạn, N-metylxetamit, 2-pyrrolidinon và tương tự. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a9] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:

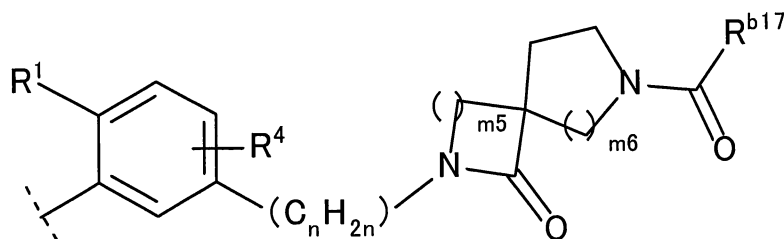


trong đó  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{\text{b14}}$ ,  $\text{R}^{\text{b15}}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [16] được phản ứng bằng cách sử dụng natri hydrua và hợp chất [33] có công thức:



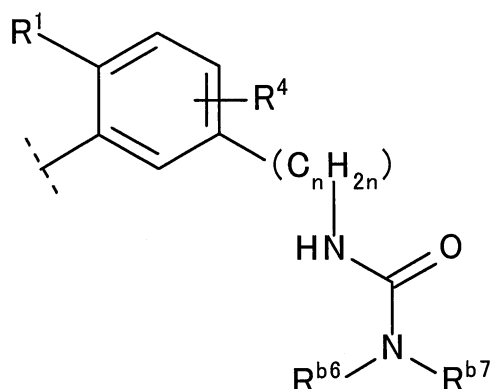
trong đó  $\text{R}^{\text{b17}}$ ,  $m5$  và  $m6$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a10] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



trong đó  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{\text{b17}}$ ,  $n$ ,  $m5$  và  $m6$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

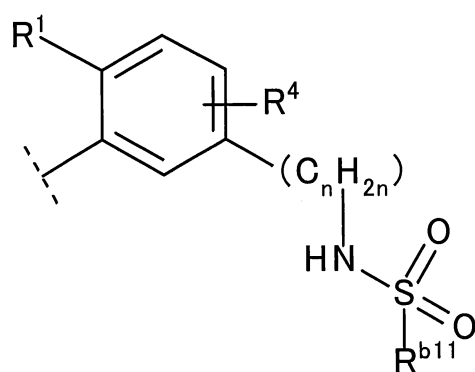
Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [19] được phản ứng với  $\text{ClC(O)NR}^{\text{b6}}\text{R}^{\text{b7}}$ , chẳng hạn, dimetylcacbamoyl clorua, dietylcacbamoyl clorua và tương tự với sự có mặt của bazơ. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở

bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a11] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



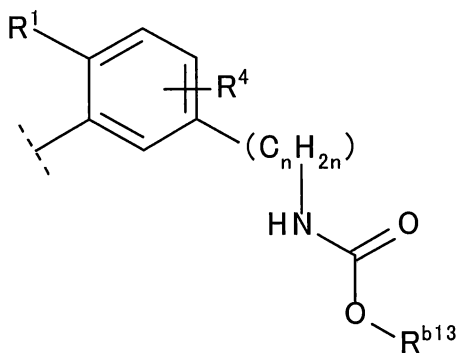
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{b7}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [19] được phản ứng với  $R^{b11}S(O)_2Cl$ , chẳng hạn, metansulfonyl clorua và tương tự với sự có mặt của bazơ. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a12] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



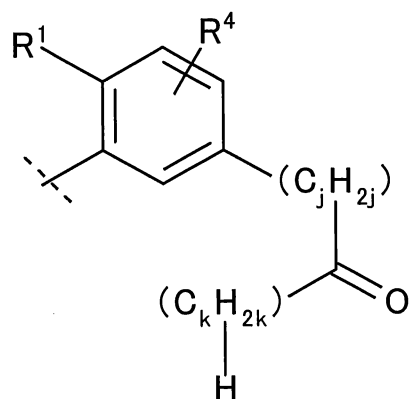
trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b11}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-1, hợp chất [19] được phản ứng với  $R^{b13}OC(O)Cl$ , chẳng hạn, etyl clofomat và tương tự với sự có mặt của bazơ. Sau đó, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 2-1-11, qua đó hợp chất [I-a13] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



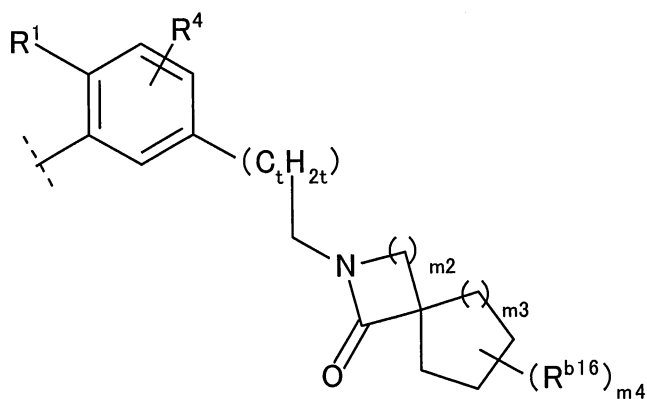
trong đó  $R^1, R^4, R^{b13}$  và  $n$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 2-3, hợp chất [I-a14] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



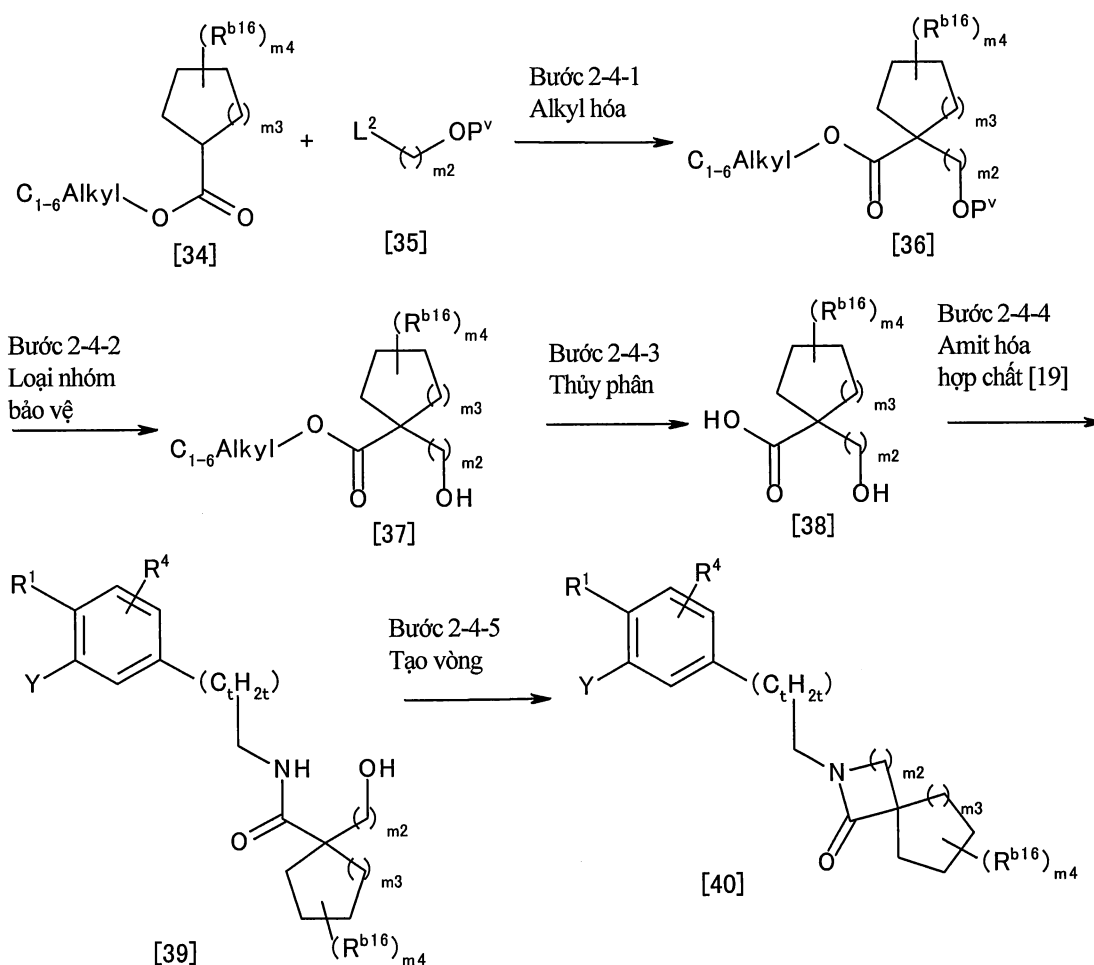
trong đó  $R^1$  và  $R^4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, j và k như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-2 nêu ở trên, có thể thu được bằng cách đưa hợp chất [27] đi phản ứng ở bước 2-3-8.

Bằng phương pháp sản xuất 2-4, hợp chất [I-a15] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b16}$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  và  $m_4$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên, có thể thu được.

#### Phương pháp sản xuất 2-4



trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{b16}$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  và  $m_4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên và  $C_{1-6}\text{Alkyl}$ ,  $L^2$ ,  $P^v$ ,  $t$  và  $Y$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên.

#### Bước 2-4-1

Hợp chất [36] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [34] phản ứng với hợp chất [35] trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm, liti diisopropylamit, liti bis(trimetylsilyl)amit và tương tự bazơ.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, hexan, xylen và tương tự, và dung môi hỗn hợp của chúng.

Hợp chất [35] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, benzyl clometyl ete, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

#### Bước 2-4-2

Hợp chất [37] có thể thu được bằng loại bỏ P<sup>v</sup> của hợp chất [36] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-6.

#### Bước 2-4-3

Hợp chất [38] có thể thu được bằng chuyển hóa este của hợp chất [37] thành cacboxy bằng cách thủy phân theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-1.

#### Bước 2-4-4

Hợp chất [39] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [38] phản ứng với hợp chất [19] trong dung môi với sự có mặt của chất làm ngưng tụ và chất phụ gia theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-10,

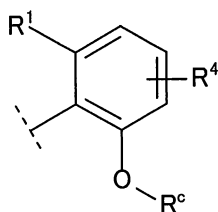
#### Bước 2-4-5

Hợp chất [40] có thể thu được bằng cách tạo vòng hợp chất [39] bằng phản ứng Mitsunobu nội phân tử. Ví dụ, hợp chất [40] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [39] phản ứng với dieste axit azodicacboxylic (ví dụ, diethyl azodicacboxylat, diisopropyl azodicacboxylat, bis(2-metoxymetyl) azodicacboxylat v.v.) trong dung môi với sự có mặt của phosphin, chẳng hạn, triphenylphosphin, tributylphosphin và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm diclometan, clorofom, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete, toluen, N,N-dimetylfocmamit và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

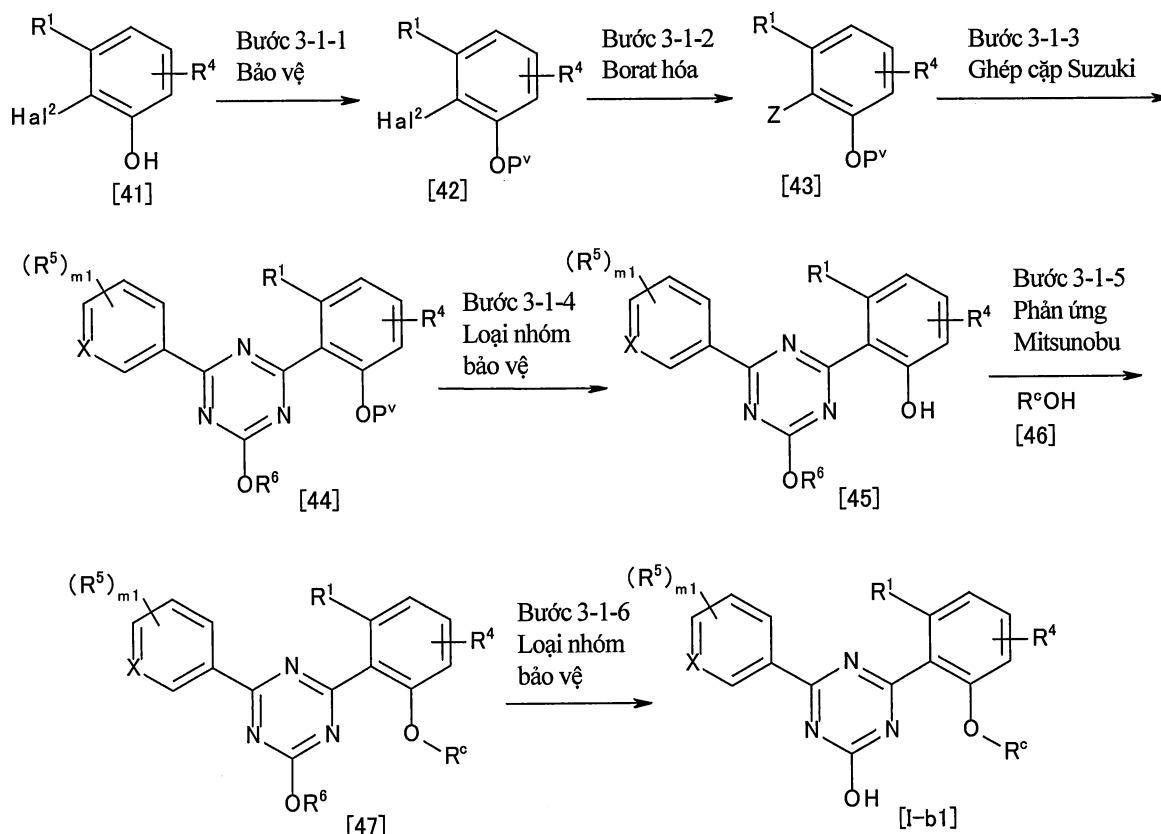
#### Phương pháp sản xuất 3-1

Phương pháp khác thích hợp chuyển hóa phần tử thế của vòng Cy khác là, ví dụ, phương pháp sản xuất 3-1 để thu được hợp chất [I-b1] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:



trong đó  $R^1$ ,  $R^4$  và  $R^c$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên.

### Phương pháp sản xuất 3-1



trong đó  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^c$ ,  $m_1$  và  $X$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,  $Z$  như được xác định ở điểm phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, và  $Hal^2$  và  $P^v$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên.

#### Bước 3-1-1

Hợp chất [42] có thể thu được bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất [41] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-3.

Hợp chất [41] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, 2-bromo-3-methylphenol, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

#### Bước 3-1-2

Hợp chất [43] có thể thu được bằng cách borat hóa hợp chất [42] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-3, bước 1-3.

#### Bước 3-1-3

Hợp chất [44] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [3] và hợp chất [43] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2.

#### Bước 3-1-4

Hợp chất [45] có thể thu được bằng loại bỏ P<sup>v</sup> của hợp chất [44] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-6.

#### Bước 3-1-5

Hợp chất [47] có thể thu được bằng phản ứng Mitsunobu của hợp chất [45] và hợp chất [46]. Ví dụ, hợp chất [47] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [45] phản ứng với hợp chất [46] trong dung môi với sự có mặt của dieste của axit azodicarboxylic (ví dụ, diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat v.v.) và phosphin, chẳng hạn, triphenylphosphin, tributylphosphin và tương tự.

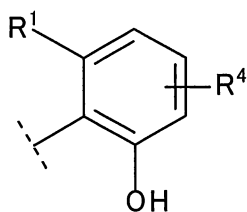
Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm diclometan, clorofom, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete, toluen, N,N-dimetylfocmamit và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

Hợp chất [46] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, benzyl alcohol, 2-pyridinmetanol và tương tự, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

#### Bước 3-1-6

Hợp chất [I-b1] có thể thu được bằng chuyển hóa alkoxy của hợp chất [47] thành hydroxy bằng cách thủy phân theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-3.

Trong phương pháp sản xuất 3-1, ví dụ, hợp chất [I-b2] mà là hợp chất có công thức [I] trong đó vòng Cy là công thức:

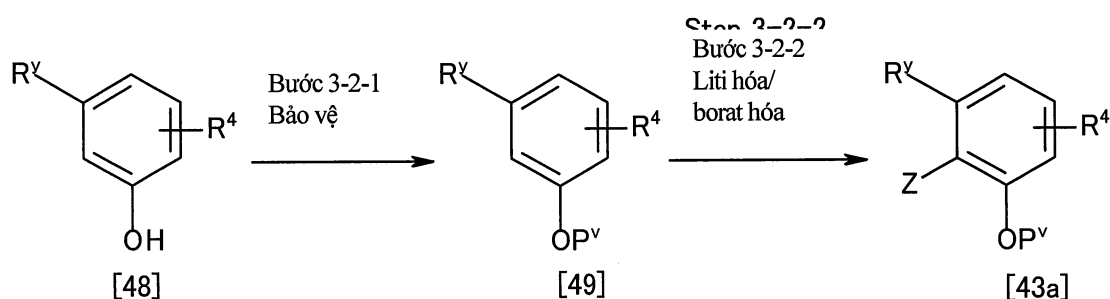


trong đó  $R^1$  và  $R^4$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được bằng cách đưa hợp chất [45] đi phản ứng ở bước 3-1-6.

### Phương pháp sản xuất 3-2

Hợp chất [43a] mà là hợp chất [43] trong đó  $R^1$  là clo hoặc triflometyl cũng có thể thu được bằng phương pháp sản xuất 3-2.

### Phương pháp sản xuất 3-2



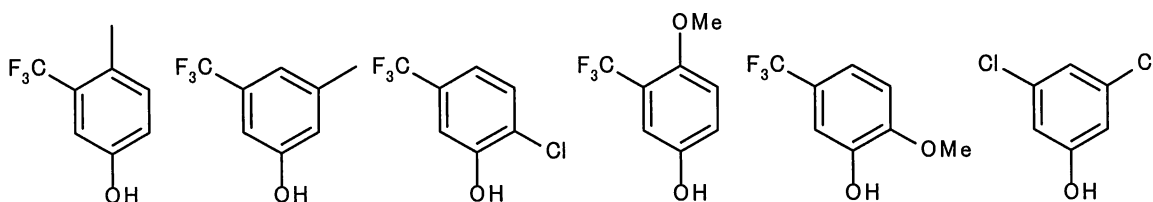
trong đó  $R^y$  là clo hoặc triflometyl;

$R^4$  như được xác định ở điểm công thức [I] nêu ở trên, Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, và  $P^v$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 2-1 nêu ở trên.

### Bước 3-2-1

Hợp chất [49] có thể thu được bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất [48] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 2-1, bước 2-1-3.

Theo một phương án, hợp chất [48] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, các hợp chất được biểu hiện dưới đây, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.



### Bước 3-2-2

Hợp chất [43a] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [49] phản ứng với hợp chất boron trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ, hợp chất [43a] có thể thu được bằng cách bổ sung bazơ vào hợp chất [49] trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 78°C đến nhiệt độ trong phòng, và cho sản phẩm thu được phản ứng với chất phản ứng boron ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 78°C đến nhiệt độ trong phòng.

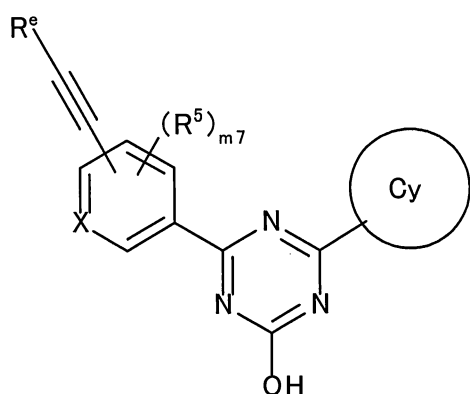
Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm n-butylliti, sec-butylliti và tương tự.

Các ví dụ về chất phản ứng boron được dùng cho phản ứng này bao gồm 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trimetyl borat và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự.

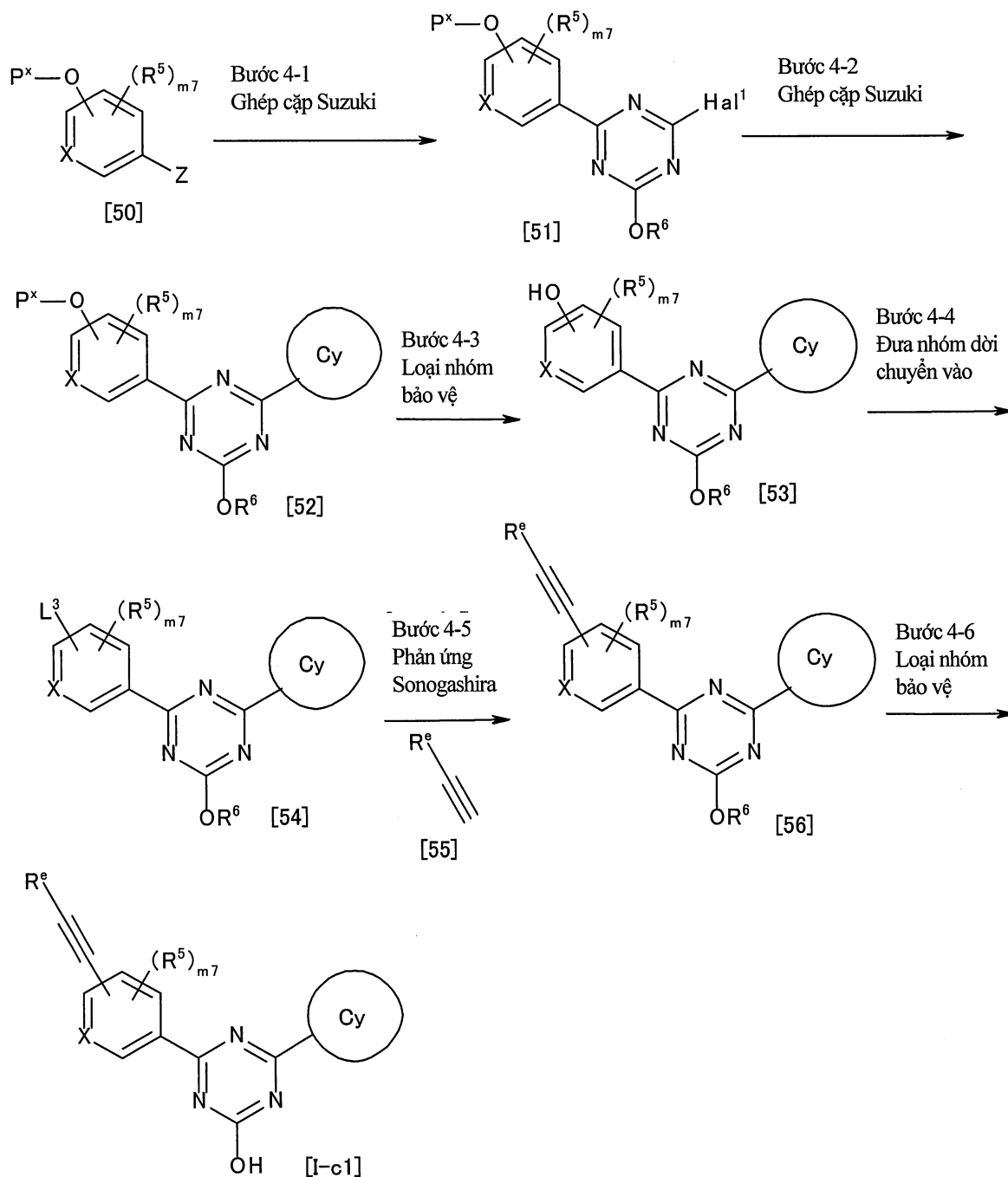
### Phương pháp sản xuất 4

Ví dụ, hợp chất [I-c1] có công thức:



trong đó  $R^5$ ,  $R^e$ , X và Cy như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,  $m7$  là 0, 1 hoặc 2, và khi  $m7$  là 2, mỗi  $R^5$  được chọn một cách độc lập, có thể thu được bằng cách chuyển hóa một cách thích hợp phần tử thế của hợp chất [2].

### Phương pháp sản xuất 4



trong đó  $L^3$  là nhóm dôi chuyển, chẳng hạn, triflometansulfonyloxy và tương tự;

$P^x$  là nhóm bảo vệ hydroxy, chẳng hạn, benzyl và tương tự;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^e$ ,  $X$  và  $Cy$  như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên,  $Hal^1$  và  $Z$  như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, và  $m7$  như được xác định ở công thức [I-A] nêu ở trên.

#### Bước 4-1

Hợp chất [51] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [1] và hợp chất [50] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-1.

Hợp chất [50] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, axit 4-(benzyloxy)phenylboronic, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

#### Bước 4-2

Hợp chất [52] có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [4] và hợp chất [51] theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2.

#### Bước 4-3

Hợp chất [53] có thể thu được bằng loại bỏ nhóm bảo vệ phenol  $P^X$  của hợp chất [52]. Sự loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết theo nhóm bảo vệ được ứng dụng.

Ví dụ, khi  $P^X$  là benzyl, hợp chất [52] chỉ cần phải trải qua phản ứng hydro hóa ở dạng dung môi đơn lẻ hoặc hỗn hợp của tetrahydrofuran, etyl axetat, etanol, metanol, nước và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn, paladi cacbon, platin cacbon và tương tự.

#### Bước 4-4

Hợp chất [54] có thể thu được bằng chuyển hóa hydroxy cho nhóm dôi chuyển  $L^3$ . Ví dụ, khi nhóm dôi chuyển là triflometansulfonyloxy, hợp chất [54] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [53] phản ứng với triflometansulfonic anhydrit, N-phenyl bis(triflometansulfonimit) và tương tự trong dung môi với sự có mặt của bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ nước đá đến nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm các bazơ hữu cơ, chẳng hạn, pyridin, 2,6-lutidin, trietylamin và tương tự; các bazơ vô cơ, chẳng hạn, các muối kim loại kiềm (ví dụ, xesi cacbonat, natri hydrua v.v.) và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl methyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, hexan, xylen và tương tự; các dung môi halogen hóa, chẳng hạn, diclometan, clorofom và tương tự; các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimethylfocmamt, N,N-dimetylaxetamt, dimetyl sulfoxit, axetonitril, pyridin và tương tự, và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

#### Bước 4-5

Hợp chất [56] có thể thu được bằng phản ứng Sonogashira của hợp chất [54] và hợp chất [55]. Ví dụ, hợp chất [56] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [54] phản ứng với hợp chất [55] trong dung môi tốt hơn là trong điều kiện làm nóng với sự có mặt của bazơ, chất xúc tác paladi và chất xúc tác đồng.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được dùng cho phản ứng này bao gồm paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về chất xúc tác đồng được dùng cho phản ứng này bao gồm đồng iodua, đồng bromua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được dùng cho phản ứng này bao gồm dietylamin, dicyclohexylamin, trietylamin, N-etyldiisopropylamin và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được dùng cho phản ứng này bao gồm các dung môi ete, chẳng hạn, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon, chẳng hạn, toluen, hexan, xylen và tương tự; và các dung môi có cực, chẳng hạn, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, pyridin và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại trong số chúng.

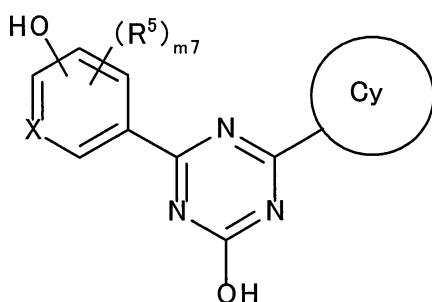
Hợp chất [55] có thể là sản phẩm có sẵn trên thị trường, chẳng hạn, xyclohexylaxetylen, 2-etylnylpyridin và tương tự, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm có sẵn trên thị trường một cách thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đối với phản ứng ghép đôi Sonogashira, ví dụ, sản phẩm sau đây là đã biết (NAJERA, C et al. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. Chem Rev. 2007, Vol.107, pages 874-922.).

#### Bước 4-6

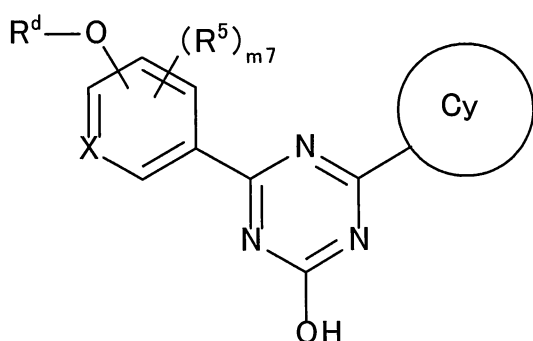
Hợp chất [I-c1] có thể thu được bằng chuyển hóa alkoxy của hợp chất [56] thành hydroxy bằng cách thủy phân theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-3.

Trong phương pháp sản xuất 4, hợp chất [I-c2] có công thức:



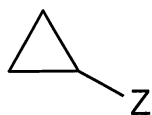
trong đó  $R^5$ , X và Cy như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, và  $m7$  như được xác định ở công thức [I-A] nêu ở trên, có thể thu được bằng cách đưa hợp chất [53] đi phản ứng ở bước 4-6.

Trong phương pháp sản xuất 4, hợp chất [I-c3] có công thức:

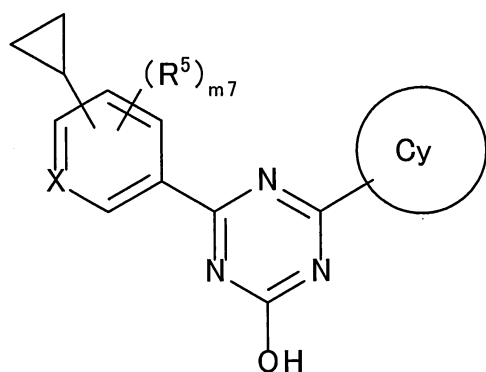


trong đó  $R^5$ ,  $R^d$ , X và Cy như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, và  $m7$  như được xác định ở công thức [I-A] nêu ở trên, có thể thu được bằng phản ứng Mitsunobu của hợp chất [53] và  $R^dOH$ , chẳng hạn, xyclohexylmetanol và tương tự theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 3-1, bước 3-1-5, và đưa sản phẩm thu được đi phản ứng ở bước 4-6.

Trong phương pháp sản xuất 4, phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [54] và hợp chất [57] có công thức:

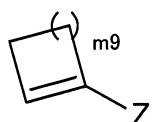


trong đó Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, được thực hiện theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2. Sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 4-6, qua đó hợp chất [I-c4] có công thức:

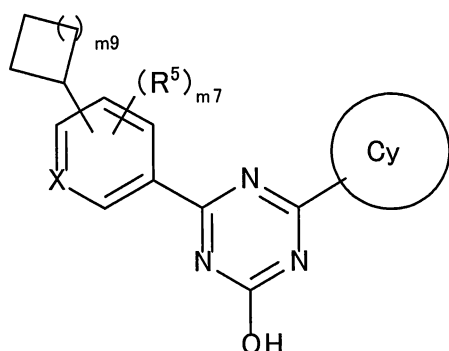


trong đó  $R^5$ , X và Cy như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên và  $m7$  như được xác định ở công thức [I-A] nêu ở trên, có thể thu được.

Trong phương pháp sản xuất 4, phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất [54] và hợp chất [58] có công thức:



trong đó  $m9$  là 1, 2, 3, hoặc 4, và Z như được xác định ở phương pháp sản xuất 1-1 nêu ở trên, được thực hiện theo cách giống như ở phương pháp sản xuất 1-1, bước 1-1-2. Sau khi khử olefin của sản phẩm thu được, sản phẩm thu được được đưa đi phản ứng ở bước 4-6, qua đó hợp chất [I-c5] có công thức:



trong đó  $m9$  như được xác định ở trên,  $m7$  như được xác định ở công thức [I-A] nêu ở trên, và  $R^5$ , X và Cy như được xác định ở công thức [I] nêu ở trên, có thể thu được. Đối với phản ứng khử olefin, ví dụ, phản ứng hydro hóa chỉ cần được thực hiện trong dung môi đơn lẻ hoặc dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran, ethyl axetat, etanol, metanol, nước và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác, chẳng hạn, paladi cacbon hoặc platinum cacbon và tương tự.

#### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích một cách chi tiết hơn có dựa vào các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, sáng chế được hiểu là không bị hạn chế ở các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm này.

Các chữ viết tắt trong các ví dụ như sau.

WSC·HCl: 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacodiimit hydroclorua

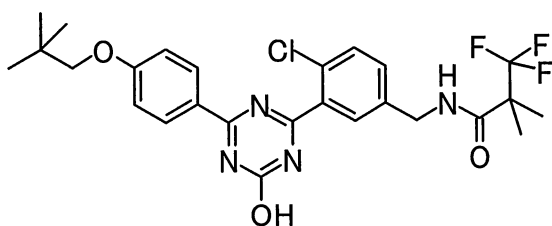
HOBt·H<sub>2</sub>O: 1-hydroxy-1H-benzotriazol monohydrat

DMSO: dimetyl sulfoxit

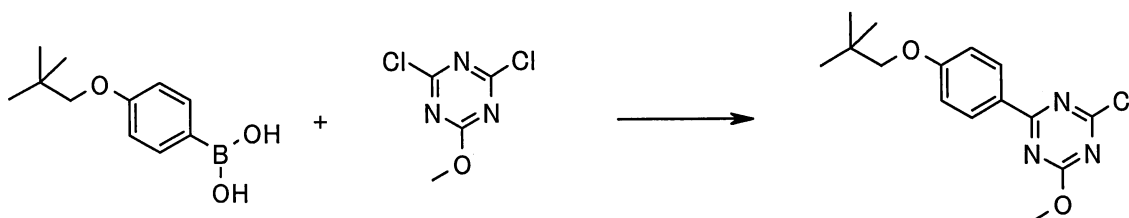
M: mol/L

Ví dụ bào chế 1

Tổng hợp N-(4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-86)



(1) 2-clo-4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin

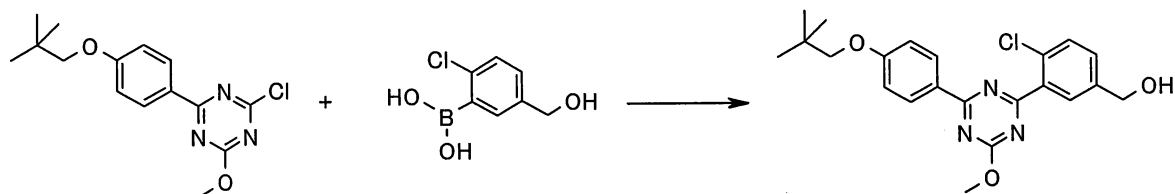


Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 4-(2,2-dimetylpropoxy)axit phenylboronic (2,0g, 9,6mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (3,5g, 19mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclорua diclometan (1,1g, 0,96mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (14ml, 29mmol) trong toluen (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh

chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=19/1 - 4/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,3g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (9H, s), 3,68 (2H, s), 4,14 (3H, s), 6,94-7,02 (2H, m), 8,42-8,46 (2H, m).

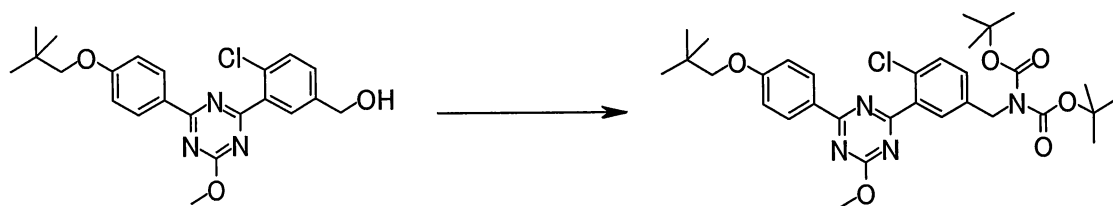
(2) (4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}phenyl)metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 2-clo-4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin (2,3g, 7,4mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (1,7g, 8,9mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,61g, 0,74mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (15ml, 30mmol) trong 1,4-dioxan (23ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=4/1 - 1/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, hiệu suất 43%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (9H, s), 1,75 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 3,69 (2H, s), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,46 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,52-8,58 (2H, m).

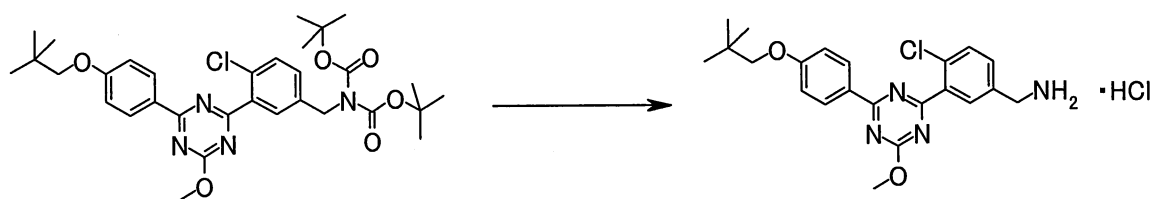
(3) tert-butyl N-(4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbammat



Trong điều kiện khí quyển agron, bổ sung metansulfonyl clorua (0,29ml, 3,8mmol) vào dung dịch bao gồm (4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}phenyl)metanol (1,3g, 3,2mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên và trietylamin (0,58ml, 4,2mmol) trong tetrahydrofuran (13ml) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylformamit (13ml) được bổ sung xesi cacbonat (3,1g, 9,5mmol) và di-tert-butyl iminodicacboxylat (0,83g, 3,8mmol), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=9/1 -7/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,6g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (9H, s), 1,48 (18H, s), 3,69 (2H, s), 4,18 (3H, s), 4,83 (2H, s), 6,96-7,01 (2H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,48 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,98 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,51-8,57 (2H, m).

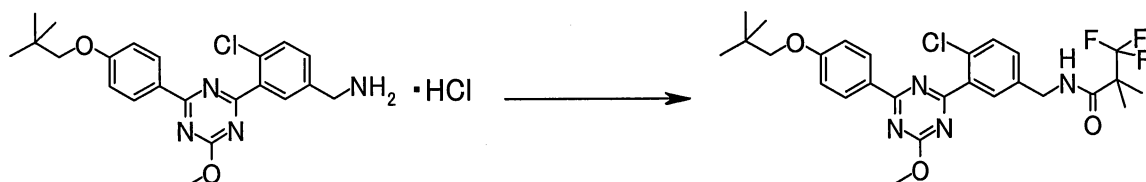
(4) 4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm tert-butyl N-(4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)cacamat (1,3g, 2,2mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên trong 1,4-dioxan (2.8ml) được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (11ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc từ huyền phù, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,97g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,03 (9H, s), 3,76 (2H, s), 4,10-4,18 (2H, m), 4,14 (3H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,72 (2H, d,  $J = 0,9$  Hz), 8,13 (1H, br s), 8,40-8,58 (5H, m).

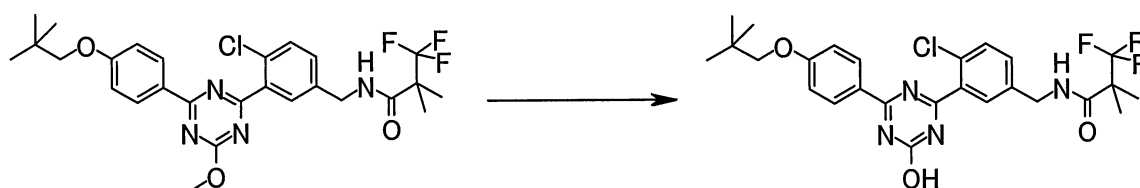
(5) N-(4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzylamin hydroclorua (0,97g, 2,2mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên và axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,41g, 2,6mmol) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung HOBt·H<sub>2</sub>O (0,43g, 2,8mmol), WSC·HCl (2,8g, 2,8mmol) và trietylamin (0,91ml, 6,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3,5 giờ. Axit 3,3,3-Triflo-2,2-dimetylpropionic (0,067g, 0,43mmol), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,066g, 0,43mmol) và WSC·HCl (0,082g, 0,43mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=9/1 - 7/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,97g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,07 (9H, s), 1,44 (6H, s), 3,69 (2H, s), 4,19 (3H, s), 4,55 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 6,22 (1H, br s), 6,96-7,03 (2H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,51 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,50-8,57 (2H, m).

(6) N-(4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-86)

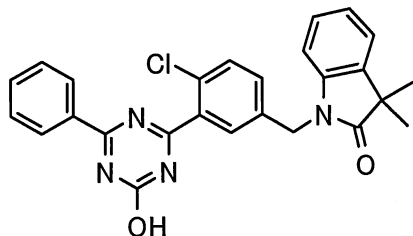


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-(4-clo-3-{4-[4-(2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimethylpropionamit (0,97g, 1,76mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (10ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (3,5ml, 14mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit clohydric nồng độ 2M (7,0ml, 14mmol) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,87g, hiệu suất 92%).

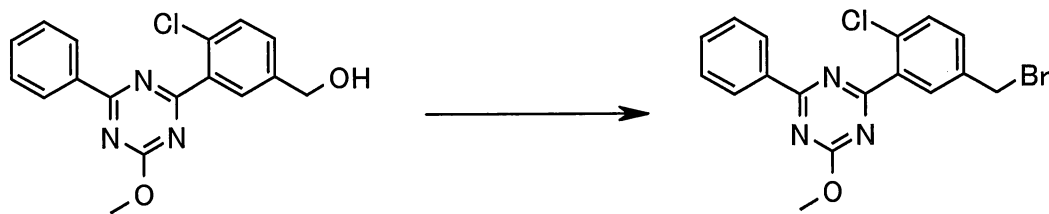
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,02 (9H, s), 1,37 (6H, s), 3,73 (2H, s), 4,35 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 7,08 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,40 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,2$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz), 8,29 (2H, d,  $J = 9,1$  Hz), 8,62 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz), 13,13 (1H, s).

Ví dụ bào chế 2

Tổng hợp 1-[4-clo-3-(4-hydroxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)-benzyl]-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on (các ví dụ 1-258)



(1) 2-(5-bromometyl-2-clophenyl)-4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin

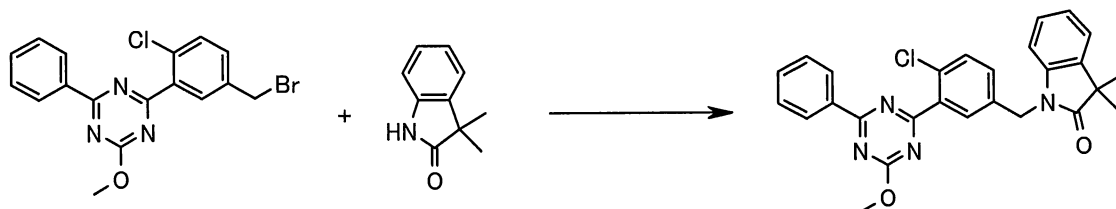


Bằng phương pháp tương tự như ở ví dụ sản xuất 1 (1) và (2), và bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic, và axit phenylboronic thay cho axit 4-(2,2-dimethylpropoxy)phenylboronic, thu được [4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]metanol.

Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm [4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]metanol thu được (0,47g, 1,4mmol) và triphenylphosphin (0,56g, 2,1mmol) trong clorofom (4,5ml) được bổ sung cacbon tetrabromua (0,71g, 2,1mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=30/1 - 9/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,49g, hiệu suất 87%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,22 (3H, s), 4,53 (2H, s), 7,45-7,64 (5H, m), 8,06 (1H, br s), 8,57-8,63 (2H, m).

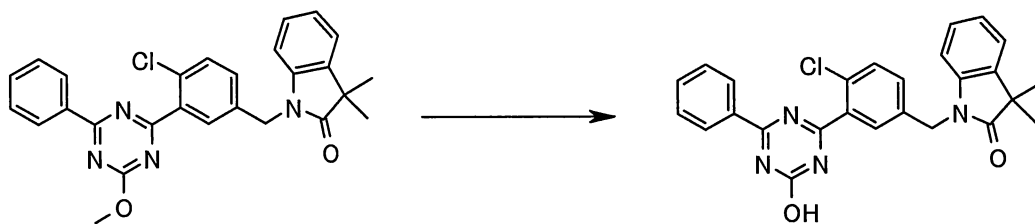
(2) 1-[4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-3,3-dimetyl-1,3-dihydroindol-2-on



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 3,3-dimetylindolin-2-on (0,050g, 0,31mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung natri hydrua (0,012g, 60% trọng lượng chất phân tán dầu) trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, 2-(5-bromometyl-2-clophenyl)-4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin (0,10g, 0,26mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa và etyl axetat và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=7/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,11g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (6H, s), 4,18 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,72-6,76 (1H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 7,46-7,53 (3H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 8,00 (1H, br s), 8,51-8,58 (2H, m).

(3) 1-[4-clo-3-(4-hydroxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-3,3-dimetyl-1,3-dihydroindol-2-on (các ví dụ 1-258)

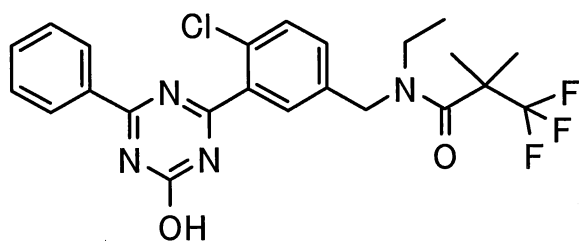


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 1-[4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-3,3-dimetyl-1,3-dihydroindol-2-on (0,11g, 0,23mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong metanol (10ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,34ml, 1,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% trọng lượng (1,4ml) và nước (7,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,10g, hiệu suất 96%).

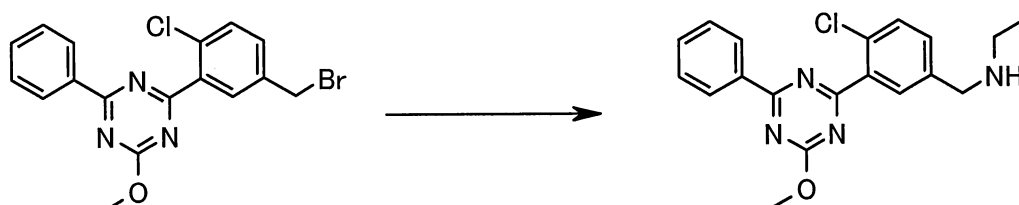
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,34 (6H, s), 4,99 (2H, s), 6,97 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,05 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,20 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,39 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,48 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz), 7,55 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 7,75 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 8,29 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 13,32 (1H, br s).

Ví dụ bào chế 3

Tổng hợp N-[4-clo-3-(4-hydroxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-N-etyl-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-263)



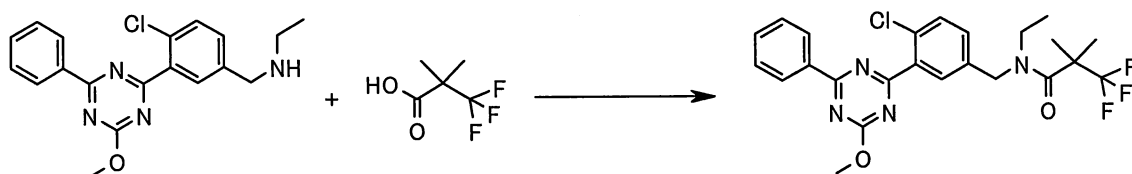
(1) [4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]etylamin



Trong điều kiện khí quyển agron, 2-(5-bromometyl-2-clophenyl)-4-metoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin (0,20g, 0,51mmol) thu được theo cách giống như ở ví dụ bào chế 2 (1) được bổ sung dung dịch etylamin tetrahydrofuran nồng độ 2M (2,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,28g) ở dạng sản phẩm thô.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,14 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,70 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 3,86 (2H, s), 4,22 (3H, s), 7,44 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,48-7,55 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,97 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,58-8,64 (2H, m).

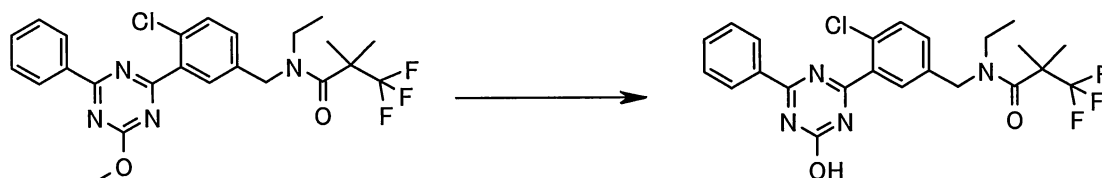
(2) N-[4-clo-3-(4-metoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-N-etyl-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm [4-clo-3-(4-metoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]etylamin (0,18g, 0,38mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên và axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,12g, 0,76mmol) trong clorofom (2,0ml) được bổ sung WSC·HCl (0,15g, 0,76mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,93 mg, 0,76mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 16 giờ. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=8/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,086g, hiệu suất 46%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,55 (6H, s), 3,47 (2H, q,  $J = 6,9$  Hz), 4,21 (3H, s), 4,71 (2H, s), 7,24-7,30 (1H, m), 7,45-7,63 (4H, m), 7,88 (1H, br s), 8,56-8,64 (2H, m).

(3) N-[4-clo-3-(4-hydroxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-N-etyl-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-263)

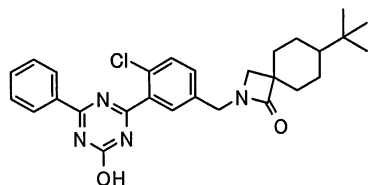


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-[4-clo-3-(4-metoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-N-etyl-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,086g, 0,17mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong metanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,26ml, 1,0mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% trọng lượng (1,2ml) và nước (6ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được sản phẩm thô. Huyền phù của sản phẩm thô này trong etyl axetat (1,5ml) được bổ sung n-hexan (1,5ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc, được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,067g, hiệu suất 80%).

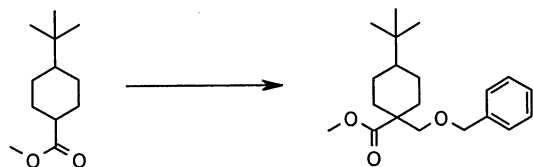
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,13 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,50 (6H, s), 3,42 (2H, br s), 4,66 (2H, s), 7,41 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz), 7,56 (2H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 13,33 (1H, br s).

Ví dụ bào chế 4

Tổng hợp 7-tert-butyl-2-[4-clo-3-(4-hydroxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-2-azaspiro[3.5]nonan-1-on (các ví dụ 1-266)



(1) metyl 1-benzyloxymetyl-4-tert-butyl-xyclohexanacboxylat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm metyl 4-tert-butyl-xyclohexanacboxylat (0,46g, 2,3mmol) trong tetrahydrofuran (2,5ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch heptan/tetrahydrofuran/etylbenzen nồng độ 2M (1,4ml, 2,8mmol) của liti diisopropylamit ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, benzyl clometyl ete (0,38ml, 2,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 1 phút. Trong điều kiện nhiệt độ nước đá, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ

10% trọng lượng (3,0ml) và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=30/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,49g, hiệu suất 66%). Mặc dù hợp chất nêu ở phần đề mục này được thu được dưới dạng một chất đồng phân lập thể, hình dạng có liên quan của nó không được xác định. Cụ thể là, nhóm metoxycarbonyl liên quan đến nhóm tert-butyl là cis hay trans không được xác định.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,81 (9H, s), 0,88-0,99 (1H, m), 1,00-1,21 (4H, m), 1,68 (2H, d,  $J = 12,0$  Hz), 2,29 (2H, d,  $J = 12,0$  Hz), 3,36 (2H, s), 3,69 (3H, s), 4,48 (2H, br s), 7,22-7,38 (5H, m).

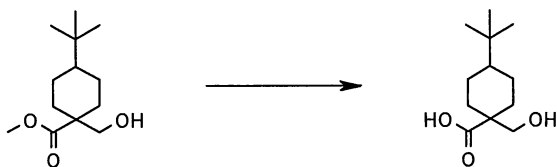
(2) metyl 4-tert-butyl-1-hydroxymetyl-xyclohexancacboxylat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm metyl 1-benzyloxymetyl-4-tert-butyl-xyclohexancacboxylat (0,49g, 1,5mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong metanol (5,5ml) được bổ sung ASCA-2 (4,5% paladi của chất hỗ trợ cacbon hoạt tính-0,5% chất xúc tác platin (tham khảo N.E. CHEMCAT, Fine chemical October 1, 2002, pages 5-14), 0,20g) ở nhiệt độ trong phòng. Trong điều kiện áp suất khí hydro 1 atm, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ. Trong điều kiện khí quyển agron, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được tách rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,27g, hiệu suất 75%). Mặc dù hợp chất nêu ở phần đề mục này là một chất đồng phân lập thể, hình dạng có liên quan của nó không được xác định.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,83 (9H, s), 0,91-1,17 (5H, m), 1,64-1,78 (3H, m), 2,20-2,31 (2H, m), 3,53 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 3,73 (3H, s).

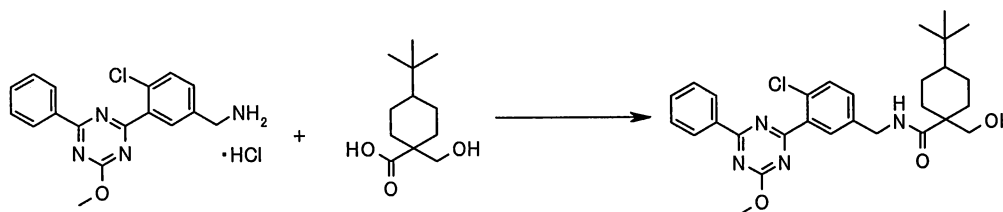
(3) Axit 4-tert-butyl-1-hydroxymetyl-xyclohexancacboxylic



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm metyl 4-tert-butyl-1-hydroxymetyl-xyclohexanecacboxylat (0,27g, 1,2mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong metanol (1,7ml) được bổ sung tetrahydrofuran (1,7ml) và dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (1,7ml, 7,0mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 1,5 giờ. Metanol (1,7ml), tetrahydrofuran (1,7ml) và dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (1,7ml, 7,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit clohydric nồng độ 2M (7,5ml, 15mmol) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=12/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,24g, hiệu suất 94%). Mặc dù hợp chất nêu ở phần đề mục này là một chất đồng phân lập thể, hình dạng có liên quan của nó không được xác định.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,80 (9H, s), 0,86-1,12 (5H, m), 1,53-1,66 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,31 (2H, s).

(4) Axit 4-tert-butyl-1-hydroxymetyl-xyclohexanecacboxylic 4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzylamit



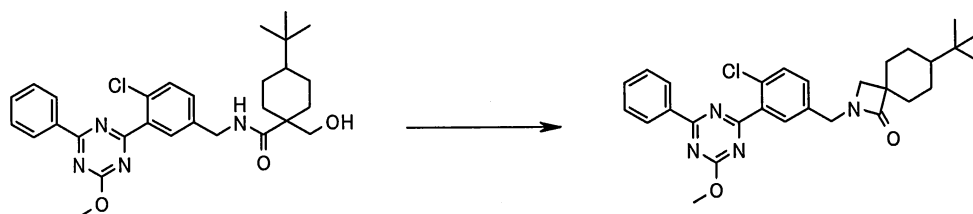
Bằng phương pháp tương tự như ở ví dụ bào chế 1 (1) - (4), và sử dụng 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic, và axit phenylboronic thay cho axit 4-(2,2-dimetylpropoxy)phenylboronic, 4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzylamin hydroclorua được thu được.

Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzylamin hydroclorua thu được (0,90g, 0,25mmol) và axit

4-tert-butyl-1-hydroxymethyl-xyclohexancacboxylic (0,080g, 0,37mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên trong N,N-dimethylfocmamt (2,0ml) được bổ sung HOBt·H<sub>2</sub>O (0,057g, 0,37mmol), WSC · HCl (0,071g, 0,37mmol) và trietylamin (0,10ml, 0,74mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=1/2 - 1/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,11g, hiệu suất 81%). Mặc dù hợp chất nêu ở phần đề mục này là một chất đồng phân lập thể, hình dạng có liên quan của nó không được xác định.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,78 (9H, s), 0,94-1,22 (5H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,42 (1H, t, J = 5,0 Hz), 3,52 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,21 (3H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,46 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,47-7,55 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,57-8,62 (2H, m).

(5) 7-tert-butyl-2-[4-clo-3-(4-metoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-2-azaspiro[3.5]nonan-1-on

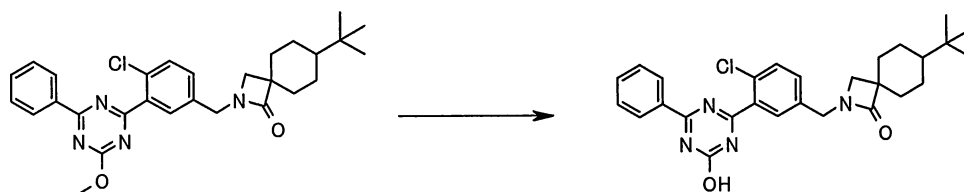


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm axit 4-tert-butyl-1-hydroxymethyl-xyclohexancacboxylic 4-clo-3-(4-metoxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzylamit (0,11g, 0,20mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên và triphenylphosphin (0,080g, 0,30mmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung bis(2-metoxyetyl) azodicacboxylat (0,071g, 0,30mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng cách chuẩn bị phép sắc ký lớp mỏng (chất tách: n-hexan/etyl axetat=4/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,068g, hiệu

suất 66%). Mặc dù hợp chất nêu ở phần đề mục này là một chất đồng phân lập thể, cấu trúc có liên quan của nhóm tert-butyl không được xác định.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,81-1,77 (7H, m), 0,87 (9H, s), 2,03-2,12 (2H, m), 2,87 (2H, br s), 4,21 (3H, s), 4,40 (2H, br s), 7,30-7,37 (1H, m), 7,48-7,64 (4H, m), 7,90 (1H, br s), 8,57-8,63 (2H, m).

(6) 7-tert-butyl-2-[4-clo-3-(4-hydroxy-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-2-azaspiro[3.5]nonan-1-on (các ví dụ 1-266)

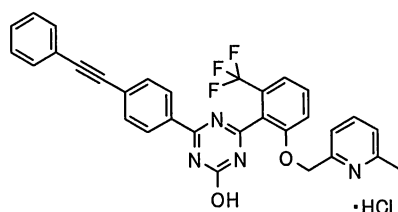


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 7-tert-butyl-2-[4-clo-3-(4-metoxi-6-phenyl-1,3,5-triazin-2-yl)benzyl]-2-azaspiro[3.5]nonan-1-on (0,068g, 0,13mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (1,2ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,20ml, 0,81mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% trọng lượng (0,82ml) và nước (4,0ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,062g, hiệu suất 94%). Mặc dù hợp chất nêu ở phần đề mục này là một chất đồng phân lập thể, cấu trúc có liên quan của nhóm tert-butyl không được xác định.

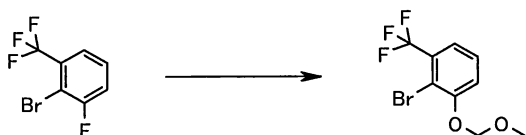
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,83 (9H, s), 0,90-0,99 (1H, m), 1,41-1,67 (6H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,92 (2H, s), 4,38 (2H, s), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,8$  Hz), 7,56 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 13,34 (1H, br s).

Ví dụ bào chế 5

Tổng hợp 4-[2-(6-metylpyridin-2-ylmetoxy)-6-triflometylphenyl]-6-(4-phenyletynylphenyl)-1,3,5-triazin-2-ol hydroclorua (các ví dụ 2-98)



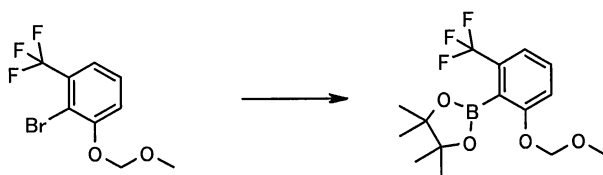
## (1) 2-bromo-1-metoxymetoxi-3-triflometyl-benzen



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-bromo-3-flobenzotriflorua (6,0g, 25mmol) và 2-(metylsulfonyl)etanol (4,3g, 35mmol) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung natri hydrua (2,8g, 60% trọng lượng trong thời gian 30 phút) theo 3 phần trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, clometyl metyl ete (5,3ml, 69mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Trong điều kiện nhiệt độ nước đá, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=12/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (5,0g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,53 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,31-7,38 (3H, m).

## (2) 2-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

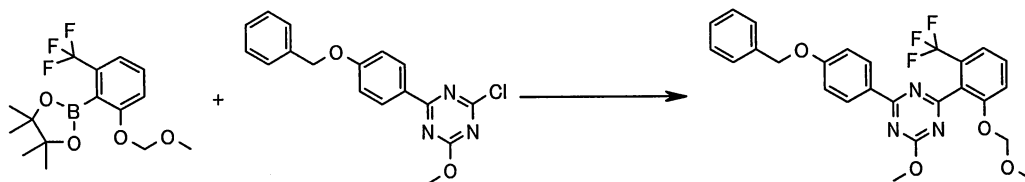


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-bromo-1-metoxymetoxi-3-triflometyl-benzen (4,9g, 17mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (90ml) được bổ sung nhỏ giọt n-butylliti (dung dịch n-hexan nồng độ 1,6M, 11ml, 17mmol) ở nhiệt độ  $-78^\circ\text{C}$  trong thời gian 30 phút. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,5ml, 17mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 15 phút, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và

được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=9/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,8g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (12H, s), 3,47 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,20 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,36-7,42 (1H, m).

(3) 2-(4-benzyloxyphenyl)-4-metoxi-6-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-1,3,5-triazin



Bằng phương pháp tương tự như ở ví dụ bào chế 1 (1), và sử dụng 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin, và axit 4-(benzyloxy)phenylboronic thay cho axit 4-(2,2-dimetylpropoxy)phenylboronic, 2-(4-benzyloxyphenyl)-4-clo-6-metoxi-1,3,5-triazin được thu được.

Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-(4-benzyloxyphenyl)-4-clo-6-metoxi-1,3,5-triazin thu được (3,0g, 9,2mmol) và 2-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,8g, 8,4mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong N,N-dimetylformamit (25ml) được bổ sung sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)dichlorua diclometan (1,4g, 1,7mmol), đồng(I) iotua (0,48g, 2,5mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (13ml, 25mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 45 phút. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc bằng xelit, và phần dịch lọc được tách rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được phân chia, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=7/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,0g, hiệu suất 47%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,39 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,13 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,30-7,46 (7H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 8,47-8,52 (2H, m).

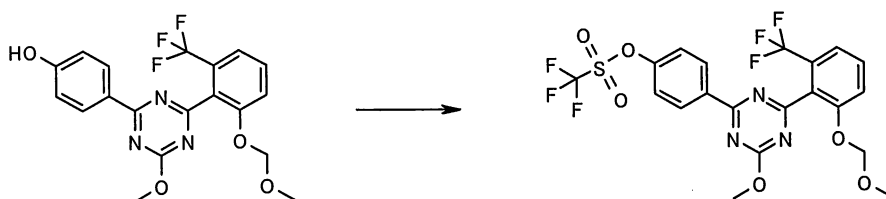
(4) 4-[4-metoxi-6-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-(4-benzyloxyphenyl)-4-methoxy-6-(2-methoxymethoxy-6-trifluoromethylphenyl)-1,3,5-triazin (2,0g, 4,0mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên trong etyl axetat (10ml) được bổ sung metanol (10ml) và 10% trọng lượng paladi cacbon (0,49g) ở nhiệt độ trong phòng. Trong điều kiện áp suất khí hydro 1 atm, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Trong điều kiện khí quyển agron, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được tách rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,6g, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,39 (3H, s), 4,14 (4H, s), 5,13 (2H, s), 5,39 (1H, br s), 6,87-6,93 (2H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 8,43-8,48 (2H, m).

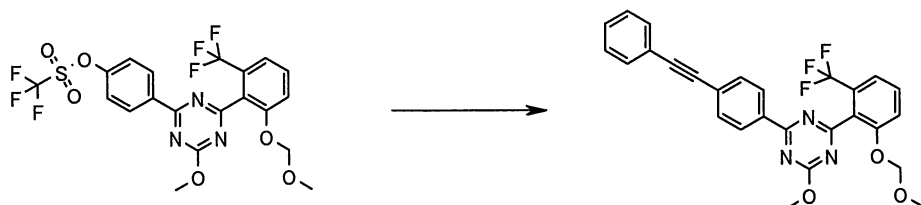
(5) 4-[4-methoxy-6-(2-methoxymethoxy-6-trifluoromethylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl este của axit triflometansulfonic



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-[4-methoxy-6-(2-methoxymethoxy-6-trifluoromethylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenol (1,6g, 3,9mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên trong pyridin (15ml) được bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (13ml, 7,7mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=3/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,0g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,39 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,37-7,48 (4H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 8,61-8,67 (2H, m).

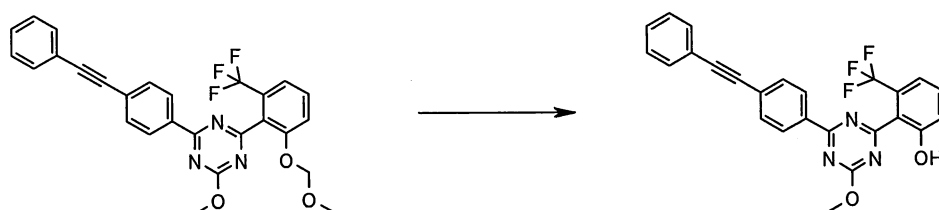
(6) 2-metoxi-4-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-6-(4-phenyletynylphenyl)-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm trifloaxit metansulfonic 4-[4-metoxi-6-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl este (0,50g, 0,93mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên, bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua (0,098g, 0,139mmol) và đồng(I) iotua (0,053g, 0,28mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,0ml) được bổ sung trietylamin (0,39ml, 2,8mmol) và etynylbenzen (0,51ml, 4,6mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc bằng xelit, và phần dịch lọc được tách rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được phân chia, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=5/1 - 4/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,45g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,40 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,34-7,39 (3H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 8,50-8,55 (2H, m).

(7) 2-[4-metoxi-6-(4-phenyletynylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-3-triflometylphenol

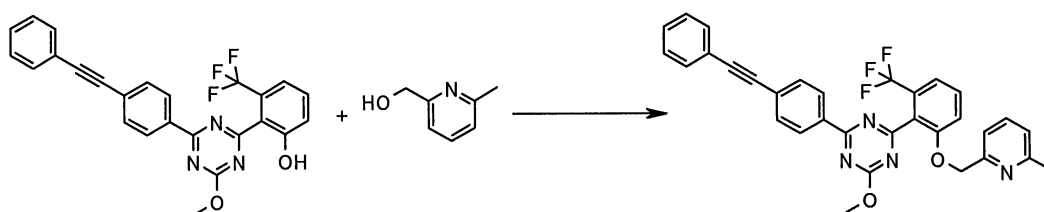


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-metoxi-4-(2-metoxymetoxi-6-triflometylphenyl)-6-(4-phenyletynylphenyl)-1,3,5-triazin (0,45g, 0,92mmol) thu được ở mục (6) nêu ở trên trong metanol (4,5ml) được bổ sung 1,4-dioxan (4,5ml) và axit metansulfonic (0,030ml, 0,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 5 giờ, và trietylamin (0,13ml,

0,92mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (45ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,38g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,23 (3H, s), 7,25-7,30 (1H, m), 7,36-7,40 (3H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 8,48-8,52 (2H, m), 12,43 (1H, br s).

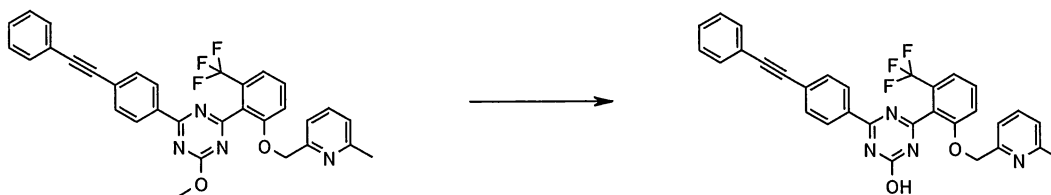
(8) 2-metoxi-4-[2-(6-metylpyridin-2-ylmetoxy)-6-triflometylphenyl]-6-(4-phenyletynylphenyl)-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-[4-metoxi-6-(4-phenyletynylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-3-triflometylphenol (0,24g, 0,54mmol) thu được ở mục (7) nêu ở trên, 6-metyl-2-pyridinmetanol (0,099g, 0,80mmol) và triphenylphosphin (0,21g, 0,80mmol) trong tetrahydrofuran (6,0ml) được bổ sung bis(2-metoxietyl) azodicacboxylat (0,19g, 0,80mmol) theo 3 phần trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung 6-metyl-2-pyridinmetanol (0,099g, 0,80mmol) và triphenylphosphin (0,21g, 0,80mmol), và bis(2-metoxietyl) azodicacboxylat (0,19g, 0,80mmol) theo 2 phần trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Sau khi khuấy trong thời gian 20 phút, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=4/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,28g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,51 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,96-7,01 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,33-7,42 (5H, m), 7,47-7,59 (3H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 8,52-8,57 (2H, m).

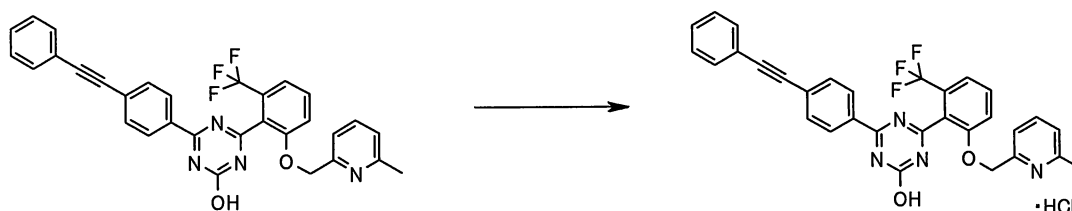
(9) 4-[2-(6-methylpyridin-2-ylmethoxy)-6-trifluoromethylphenyl]-6-(4-phenylethynylphenyl)-1,3,5-triazin-2-ol



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 2-methoxy-4-[2-(6-methylpyridin-2-ylmethoxy)-6-trifluoromethylphenyl]-6-(4-phenylethynylphenyl)-1,3,5-triazin (0,28g, 0,52mmol) thu được ở mục (8) nêu ở trên trong metanol (4,6ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,77ml, 3,1mmol) và tetrahydrofuran (0,46ml) ở nhiệt độ trong phòng. Ở nhiệt độ 65°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% trọng lượng (3,2ml) và nước (16ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,27g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,43 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,07-7,17 (2H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,50-7,68 (5H, m), 7,69-7,82 (3H, m), 8,32-8,38 (2H, m), 13,63 (1H, br s).

(10) 4-[2-(6-methylpyridin-2-ylmethoxy)-6-trifluoromethylphenyl]-6-(4-phenylethynylphenyl)-1,3,5-triazin-2-ol hydroclorua (các ví dụ 2-98)



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-[2-(6-methylpyridin-2-ylmethoxy)-6-trifluoromethylphenyl]-6-(4-phenylethynylphenyl)-1,3,5-triazin-2-ol (0,27g, 0,49mmol) thu được ở mục (9) nêu ở trên trong 1,4-dioxan (5,3ml) được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (0,37ml, 1,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan (21ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng n-hexan, và

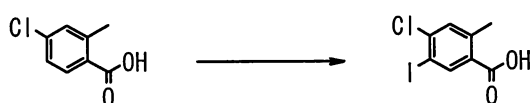
được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,26g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,48 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,23 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,28 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,48-7,45 (3H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,64-7,59 (2H, m), 7,67 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,82-7,72 (4H, m), 8,35 (2H, dd,  $J = 6,8, 2,0$  Hz).

Ví dụ bào chế 6

Tổng hợp 2-[4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyloxy]tetrahydropyran

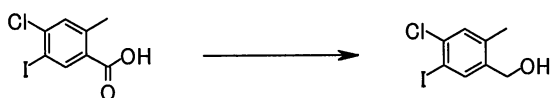
(1) Axit 4-clo-5-iodo-2-metylbenzoic



Trong điều kiện khí quyển agron, axit 4-clo-2-metylbenzoic (1,9g, 11mmol) được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (16ml) và N-iodosuccinimit (2,7g, 12mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót một cách cẩn thận vào nước đá và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,3g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,58 (3H, s), 7,38 (1H, br s), 8,50 (1H, s).

(2) (4-clo-5-iodo-2-metylphenyl)metanol

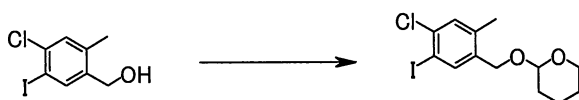


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-5-iodo-2-metylaxit benzoic (2,4g, 8,1mmol) trong tetrahydrofuran (12ml) được bổ sung triethylamin (1,2ml, 8,9mmol) và isobutyl clofomat (1,2ml, 8,9mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Ở nhiệt độ trong phòng, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và được rửa bằng tetrahydrofuran (36ml). Phần dịch lọc được bổ sung nhỏ giọt dung dịch bao gồm prepared natri borohydrua (0,92g, 24mmol) trong nước (4,5ml) trong thời gian 10 phút trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri borohydrua (0,30g, 8,1mmol), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua

trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: cloroform /etyl axetat=100/0 - 95/5) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,0g, hiệu suất 88%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,60 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 2,26 (3H, s), 4,63 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,84 (1H, br s).

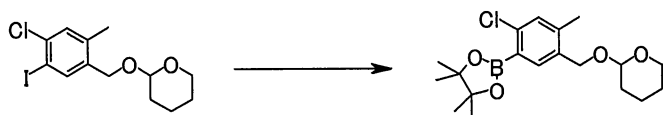
(3) 2-(4-clo-5-iodo-2-metylbenzyloxy)tetrahydropyran



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm (4-clo-5-iodo-2-metylphenyl)metanol (2,0g, 7,1mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong cloroform (20ml) được bổ sung pyridinium p-toluensulfonat (0,27 mg, 1,1mmol) và 3,4-dihydro-2H-pyran (0,97ml, 11mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp, và phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=9/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,6g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,51-1,92 (6H, m), 2,26 (3H, s), 3,52-3,59 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,38 (1H, d,  $J = 12,6$  Hz), 4,67-4,72 (2H, m), 7,25 (1H, br s), 7,82 (1H, br s).

(4) 2-[4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyloxy]tetrahydropyran



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-(4-clo-5-iodo-2-metylbenzyloxy)tetrahydropyran (2,3g, 6,2mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong 1,4-dioxan (23ml) được bổ sung biphenyl-2-yl-dixyclohexylphosphin (0,43g, 1,2mmol), paladi(II) axetat (0,070g, 0,31mmol), trietylamin (3,4ml, 25mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,7ml, 18mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Trong điều kiện nhiệt độ

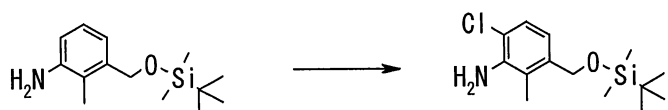
nước đá, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt nước, và etyl axetat được bổ sung. Sau khi phân tách, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=98/2 - 80/20) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36 (12H, s), 1,47-1,90 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,52-3,59 (1H, m), 3,88-3,95 (1H, m), 4,42 (1H, d,  $J = 11,6$  Hz), 4,67 (1H, t,  $J = 3,5$  Hz), 4,74 (1H, d,  $J = 11,6$  Hz), 7,18 (1H, br s), 7,63 (1H, br s).

Ví dụ bào chế 7

Tổng hợp tert-butyl-(4-clo-3-iodo-2-metylbenzyloxy)dimetylsilan

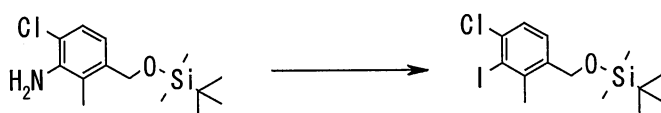
(1) 3-(tert-butyl-dimetylsilanyloxymetyl)-6-clo-2-metylphenylamin



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 3-(tert-butyl-dimetylsilanyloxymetyl)-2-metyl-phenylamin (0,91g, 3,6mmol) trong tetrahydrofuran (5,0ml) được bổ sung N-closucinimit (0,48g, 3,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 22 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan (10ml), và chất không tan được lọc bỏ. Phần dịch lọc được cô đặc, và được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=20/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,18g, hiệu suất 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :0,08 (6H, s), 0,92 (9H, s), 2,11 (3H, s), 4,01 (2H, br s), 4,60-4,69 (2H, m), 6,77 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

(2) tert-butyl-(4-clo-3-iodo-2-metylbenzyloxy)dimetylsilan



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 3-(tert-butyl-dimetylsilanyloxymetyl)-6-clo-2-metylphenylamin (0,18g, 0,63mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong axetonitril (2,0ml) được bổ sung iốt (0,19g, 0,76mmol) và tert-butyl nitrit (0,11ml, 0,94mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 30 phút. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl

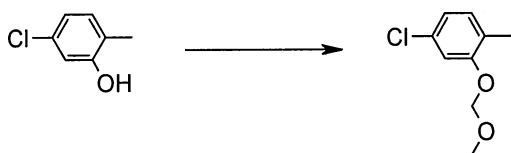
axetat vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi phân tách, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, dung dịch natri thiosulfat trong nước nồng độ 10% trọng lượng, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=40/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,099g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,47 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,30 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ví dụ bào chế 8

Tổng hợp 2-(6-clo-2-metoxymetoxi-3-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan

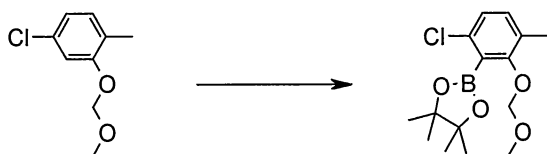
(1) 4-clo-2-metoxymetoxi-1-metylbenzen



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 5-clo-2-metylphenol (1,0g, 7,0mmol) trong N,N-dimetylfocmami (20ml) được bổ sung natri hydrua (0,34g, 60% trọng lượng chất phân tán dầu) trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Trong điều kiện nhiệt độ nước đá, clometyl metyl ete (0,64ml, 8,4mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dietyl ete, và hỗn hợp này được phân đoạn ở nhiệt độ phòng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/dietyl ete=25/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :2,20 (3H, s), 3,48 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,89 (1H, dd,  $J = 7,9, 2,0$  Hz), 7,03-7,07 (2H, m).

(2) 2-(6-clo-2-metoxymetoxi-3-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan

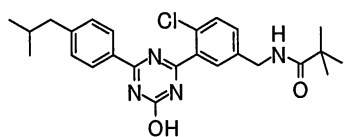


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-2-metoxymetoxymetylbenzen (0,75g, 4,0mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung nhỏ giọt n-butylliti (dung dịch n-hexan nồng độ 1,6M, 2,5ml, 4,0mmol) ở nhiệt độ  $-78^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,81ml, 4,0mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, việc khuấy được dừng lại, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 13 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=12/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,20g, hiệu suất 15%).

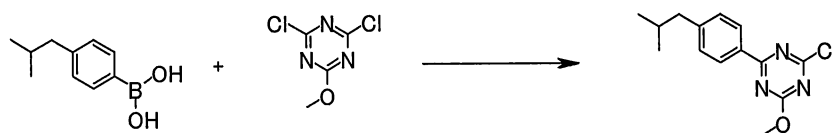
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (12H, s), 2,27 (3H, s), 3,55 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,01 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,07-7,11 (1H, m).

Ví dụ bào chế 9

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-51)



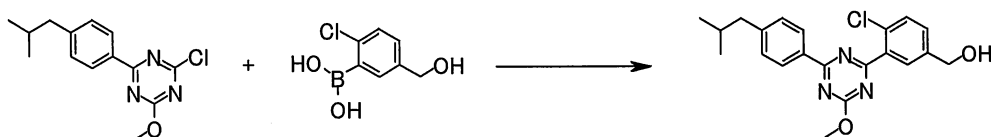
(1) 2-clo-4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxymetyl-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của axit 4-(2-metylpropyl)phenylboronic (35g, 200mmol), 2,4-diclo-6-metoxymetyl-1,3,5-triazin (46g, 260mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,3g, 2,0mmol) và natri cacbonat (63g, 590mmol) trong toluen (280ml) và nước cất (280ml) được khuấy ở nhiệt độ  $70^{\circ}\text{C}$

trong thời gian 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, etyl axetat, và n-hexan, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (60g) ở dạng sản phẩm thô.

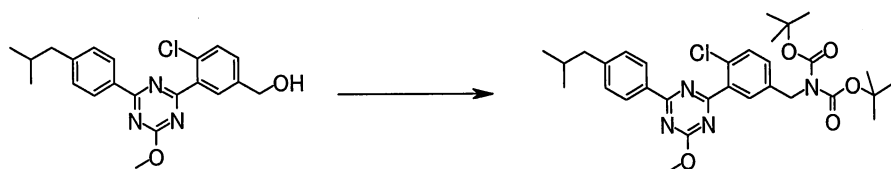
(2) {4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của sản phẩm thô (60g) của 2-clo-4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymethylphenylboronic (44g, 240mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (3,2g, 3,9mmol) và xesi florua (90g, 590mmol) trong axetonitril (440ml) và nước cất (130ml) được khuấy ở nhiệt độ 67°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=7/3 - 6/4) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (57g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,77 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 1,90-1,97 (1H, m), 2,57 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,21 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 6,1$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,51 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycacbonyl)cacbammat

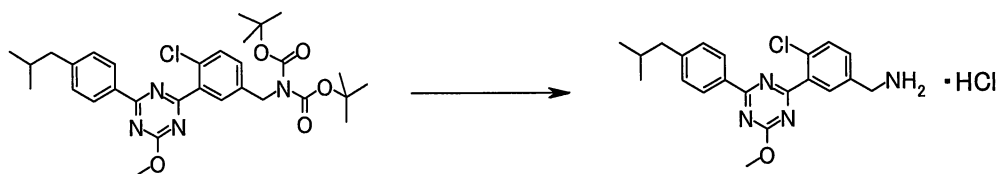


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,25g, 0,64mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên và triphenylphosphin (0,25g, 0,96mmol) trong clorofom (2,4ml) được bổ sung cacbon tetrabromua (0,32g, 0,96mmol) trong điều kiện nhiệt độ

nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân tích bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=30/1 - 10/1), và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch của phần còn lại trong N,N-dimethylformamid (2,0ml) được bổ sung vào dung dịch bao gồm di-tert-butyl iminodiacboxylat (0,140g, 0,64mmol) và natri hydrua (0,026g, 60% trọng lượng chất phân tán dầu) trong N,N-dimethylformamid (1,0ml) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=6/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,27g, hiệu suất 72%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,47 (18H, s), 1,88-1,98 (1H, m), 2,57 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,28 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,3$  Hz), 7,48 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,50 (2H, dt,  $J = 8,4, 1,8$  Hz).

(4) 4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbamit (0,27g, 0,46mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc từ huyền phù, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng sản phẩm thô (0,16g).

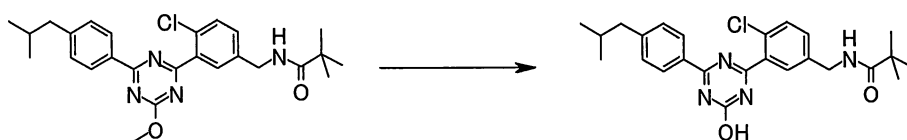
(5) N-{4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2,2-dimethylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm sản phẩm thô (0,035g) của 4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,019g, 0,12mmol) và WSC·HCl (0,024g, 0,13mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung axit 2,2-dimetylpropionic (0,014ml, 0,12mmol) và trietylamin (0,035ml, 0,25mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=3/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,030g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (9H, s), 1,88-1,99 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,20 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,98 (1H, br s), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,3 Hz).

(6) N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-isobutylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-51)

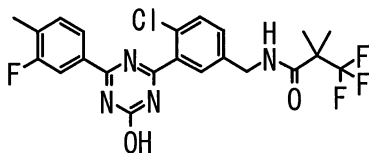


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-isobutylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2,2-dimetylpropionamit (0,030g, 0,064mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (10ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,096ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% (0,38ml) và nước (2,3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,026g, hiệu suất 90%). Huyền phù của hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,030g) trong DME (0,60ml) được khuấy ở nhiệt độ

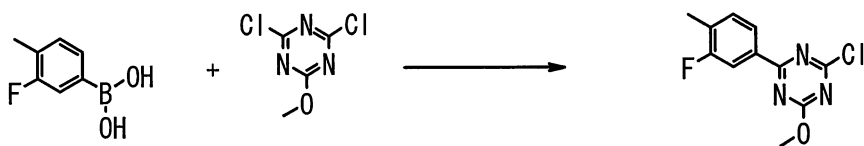
trong phòng, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng tinh thể (0,026g).

Ví dụ bào chế 10

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-81)



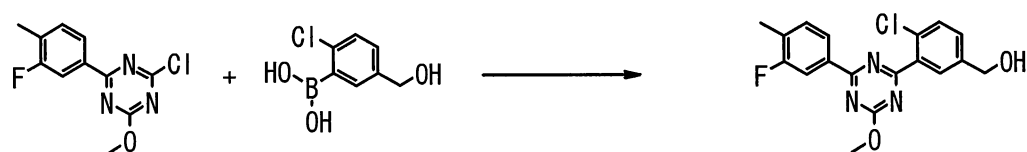
(1) 2-clo-4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 3-flo-4-metylaxit phenylboronic (0,43g, 2,8mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (1,0g, 5,6mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,16g, 0,14mmol) trong toluen (8ml) được bổ sung dung dịch trikali photphat nồng độ 2M (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được phân chia, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/clorofom = 2/3 - 1/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,58g, hiệu suất 81%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37 (3H, d, J = 2,1 Hz), 4,17 (3H, s), 7,32 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 10,7, 1,7 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 7,9, 1,7 Hz).

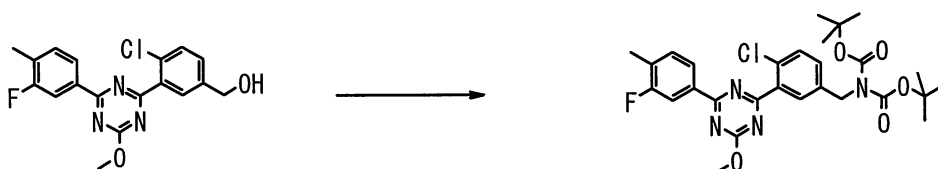
(2) {4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,58g, 2,3mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,51g, 2,7mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,18g, 0,23mmol) trong 1,4-dioxan (9,0ml) được bổ sung vào dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (4,5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=4/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,44g, hiệu suất 53%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,76 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz), 2,37 (3H, d,  $J = 1,9$  Hz), 4,21 (3H, s), 4,78 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 7,33 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,2$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,02 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,23 (1H, dd,  $J = 10,7, 1,6$  Hz), 8,29 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz).

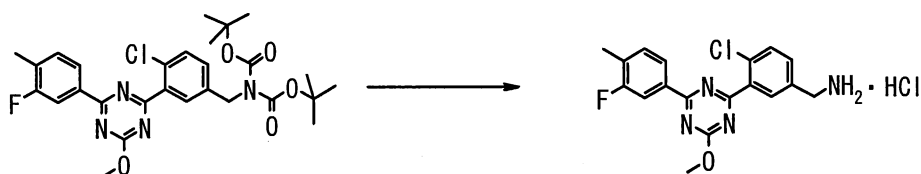
(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbammat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,44g, 1,2mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (13ml) được bổ sung trietylamin (0,22ml, 1,6mmol) và metansulfonyl clorua (0,10ml, 1,3mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch bao gồm di-tert-butyl iminodicarboxylat (0,32g, 1,5mmol) và xesi cacbonat (1,2g, 3,6mmol) trong N,N-dimetylfocmamt (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=6/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,64g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (18H, s), 2,37 (3H, d,  $J = 1,6$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,31 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,40 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,3$  Hz), 7,49 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,22 (1H, dd,  $J = 10,7, 1,6$  Hz), 8,28 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz).

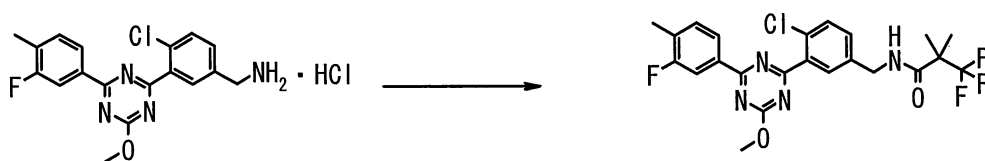
(4) 4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacamat (0,64g, 1,1mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên trong 1,4-dioxan (2,0ml) được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (6,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan (32ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 45 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc từ huyền phù, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,45g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 2,36 (3H, d,  $J = 1,4$  Hz), 4,13-4,19 (2H, m), 4,17 (3H, s), 7,55 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 7,71 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,1$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,16-8,20 (2H, m), 8,27 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz), 8,38 (3H, br s).

(5) N-{4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

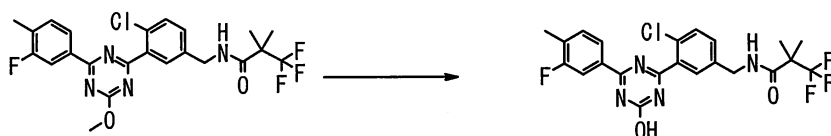


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,070g, 0,18mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,041g, 0,27mmol) và axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,042g, 0,27mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung WSC·HCl (0,051g, 0,27mmol) và trietylamin (0,037ml, 0,027mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão

hòa, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/ethyl axetat=2/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,080g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (6H, s), 2,37 (3H, d,  $J = 1,9$  Hz), 4,20 (3H, s), 4,55 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 6,23 (1H, br s), 7,30-7,37 (2H, m), 7,52 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,93 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,22 (1H, dd,  $J = 10,7, 1,6$  Hz), 8,28 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz).

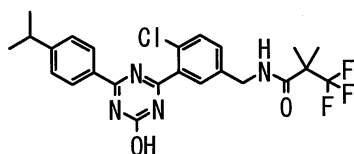
(6) N-{4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-81)



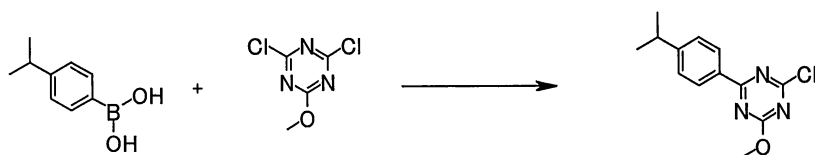
Trong điều kiện khí quyển agron, bổ sung vào dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(3-flo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,077g, 0,16mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (1,4ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,23ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% (0,070ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,070g, hiệu suất 92%).

Ví dụ bào chế 11

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-isopropylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-98)



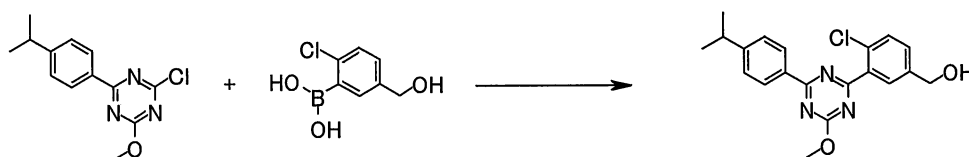
(1) 2-clo-4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 4-isopropylaxit phenylboronic (0,30g, 1,7mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,23g, 1,4mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,11g, 0,14mmol) trong 1,4-dioxan (4,0ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=20/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,21g, hiệu suất 57%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,99-3,02 (1H, m), 4,16 (3H, s), 7,34-7,38 (2H, m), 8,39-8,43 (2H, m).

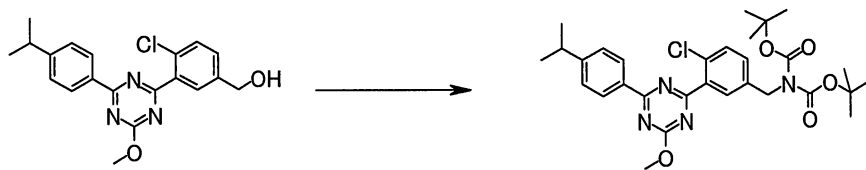
(2) {4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 2-clo-4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,21g) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,15g, 0,80mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan sản phẩm cộng (0,066g, 0,080mmol) trong 1,4-dioxan (2,4ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (1,2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=5/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,15g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,77 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 2,95-3,07 (1H, m), 4,20 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 6,1$  Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,46 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,01 (1H, dd,  $J = 2,2, 0,4$  Hz), 8,50-8,54 (2H, m).

(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbamát

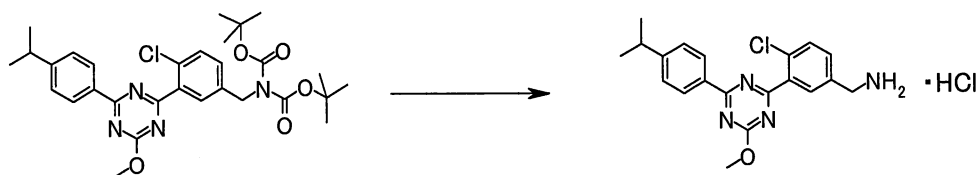


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,15g, 0,41mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên và triphenylphosphin (0,16g, 0,62mmol) trong clorofom (1,5ml) được bổ sung cacbon tetrabromua (0,20g, 0,62mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được ứng dụng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=30/1 - 10/1) và được cô trong điều kiện áp suất thấp.

Dung dịch của phần còn lại trong N,N-dimetylfocmamit (1,5ml) được bổ sung bổ sung vào dung dịch bao gồm di-tert-butyl iminodicacboxylat (0,089g, 0,41mmol) và natri hydrua (0,016g, 60% trọng lượng chất phân tán dầu) trong N,N-dimetylfocmamit (0,70ml) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=5/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,20g, hiệu suất 85%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d,  $J = 7,0$  Hz), 1,47 (18H, s), 2,94-3,05 (1H, m), 4,19 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,34-7,41 (3H, m), 7,48 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,49-8,53 (2H, m).

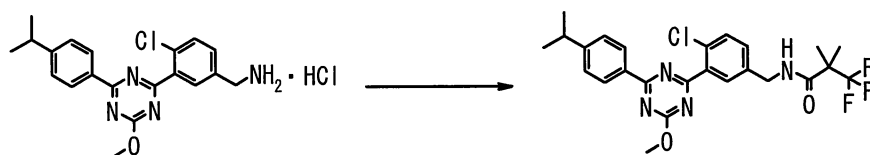
(4) 4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-

butoxycarbonyl)cacbammat (0,20g, 0,35mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan(2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Huyền phù được cô trong điều kiện áp suất thấp, và được chưng cất đồng sôi với etyl axetat (hai lần) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng sản phẩm thô (0,14g).

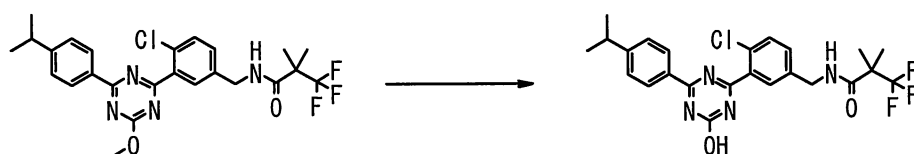
(5) N-{4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm sản phẩm thô (0,10g) của 4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,052g, 0,34mmol) và WSC·HCl (0,066g, 0,34mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,042g, 0,27mmol) và trietylamin (0,069ml, 0,49mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=1/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,054g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (6H, s), 2,95-3,05 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,34 (1H, br s), 7,30-7,39 (3H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,49-8,53 (2H, m).

(6) N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-isopropylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-98)

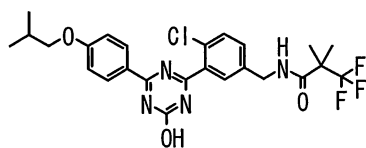


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,050g, 0,099mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong

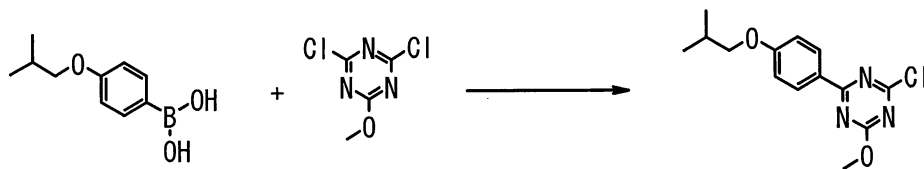
metanol (0,50ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,20ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,40ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,043g, hiệu suất 89%).

Ví dụ bào chế 12

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-isobutoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-109)



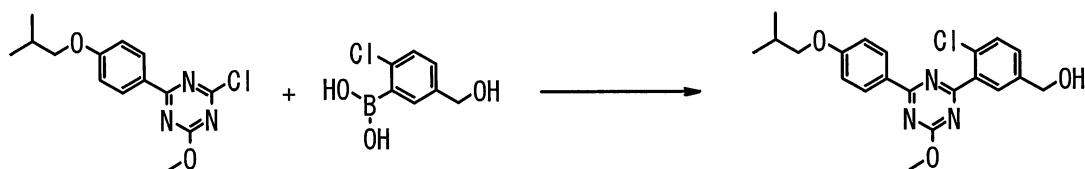
(1) 2-clo-4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 4-isobutoxyaxit phenylboronic (0,50g, 2,58mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,93g, 5,15mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,15g, 0,129mmol) và natri cacbonat (0,819g, 7,73mmol) trong toluen (5,0ml) được bổ sung nước cất (3,5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 86°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,606g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 2,07-2,17 (1H, m), 3,81 (2H, d,  $J = 6,5$  Hz), 4,14 (3H, s), 6,95-7,00 (2H, m), 8,42-8,46 (2H, m).

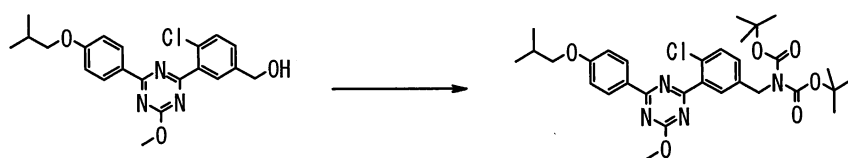
(2) {4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 2-clo-4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,60g, 2,0mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,57g, 3,1mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,083g, 0,10mmol) và trikali photphat (1,3g, 6,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (6,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được phân chia, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=3/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,32g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,77 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82 (2H, d,  $J = 6,5$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,46 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,55 (2H, m).

(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbammat

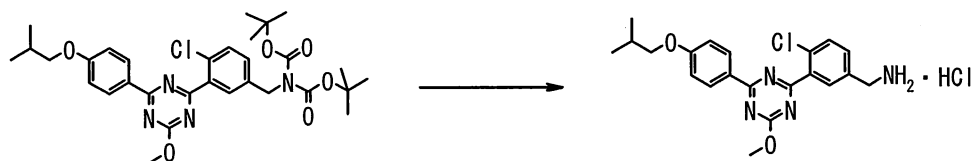


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,24g, 0,61mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (2,0ml) được bổ sung trietylamin (0,11ml, 0,79mmol) và metansulfonyl clorua (0,052ml, 0,67mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylformamit (1,5ml) được bổ sung xesi cacbonat (0,59g, 1,8mmol) và di-tert-butyl iminodicarboxylat (0,16g, 0,73mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng

phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=6/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,34g, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,47 (18H, s), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82 (2H, d,  $J = 6,5$  Hz), 4,18 (3H, s), 4,82 (2H, s), 6,96-7,00 (2H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,48 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,99 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,52-8,56 (2H, m).

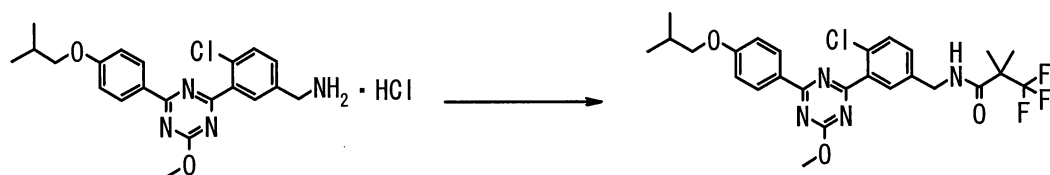
(4) 4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacamat (0,34g, 0,56mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên trong 1,4-dioxan (1,0ml) được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan (20ml), và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc từ huyền phù, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,24g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,01-2,11 (1H, m), 3,88 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 4,14 (3H, s), 4,12-4,17 (2H, m), 7,12-7,15 (2H, m), 7,72 (2H, br s), 8,13 (1H, br s), 8,40-8,51 (5H, m).

(5) N-{4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

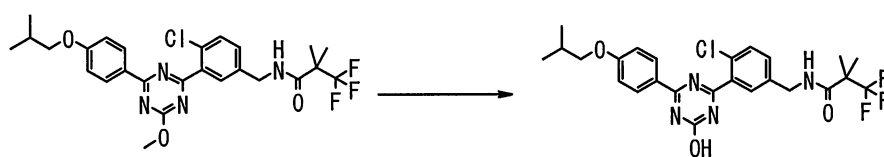


Trong điều kiện khí quyển agron, bổ sung vào dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,065g, 0,14mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,033g, 0,22mmol) và axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,034g, 0,22mmol) trong N,N-dimetylfocmamt (0,70ml) được bổ sung WSC·HCl (0,042g, 0,22mmol) và

triethylamin (0,030ml, 0,22mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,034g, 0,22mmol), WSC·HCl (0,042g, 0,22mmol), HOBT·H<sub>2</sub>O (0,033g, 0,22mmol) và triethylamin (0,030ml, 0,22mmol), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=3/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,068g, hiệu suất 86%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (6H, br s), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,21 (1H, br s), 6,97-7,01 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,53-8,55 (2H, m).

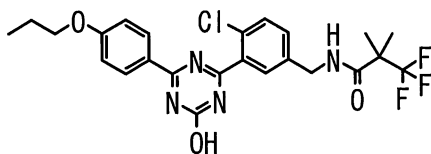
(6) N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-isobutoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-109)



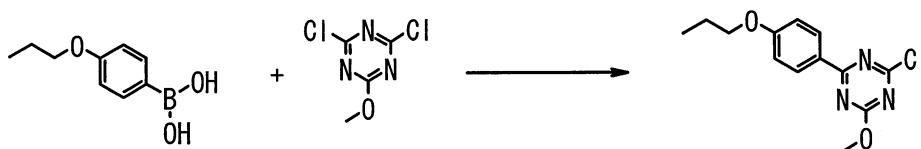
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,066g, 0,12mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (1,1ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,18ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% (0,55ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,057g, hiệu suất 88%). Huyền phù của hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,030g) trong axetonitril (0,60ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng tinh thể (0,011g).

Ví dụ bào chế 13

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-122)



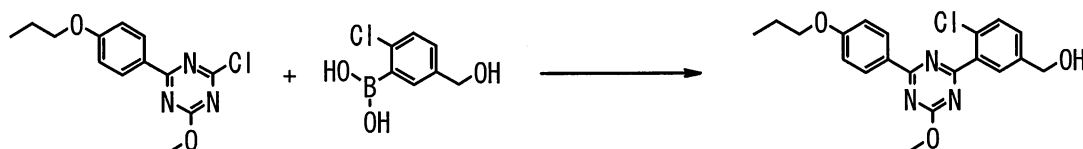
(1) 2-clo-4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 4-propoxyaxit phenylboronic (1,0g, 5,6mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (2,0g, 11mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,65g, 0,56mmol) trong toluen (25ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (8,4ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=20/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,1g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,83-1,87 (2H, m), 4,02 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,14 (3H, s), 6,96-6,99 (2H, m), 8,43-8,45 (2H, m).

(2) {4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol

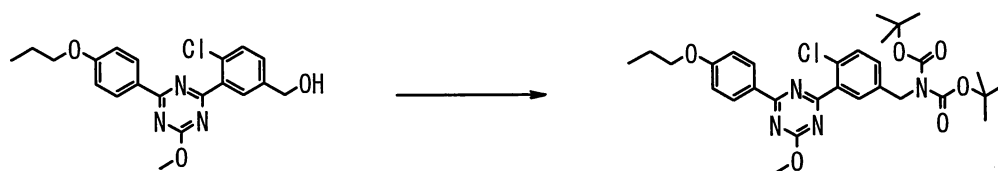


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin (0,75g, 2,7mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,60g, 3,2mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,22g, 0,27mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ

2M (5,4ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được phân chia, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: clorofom/etyl axetat=10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,95g, hiệu suất 91%).

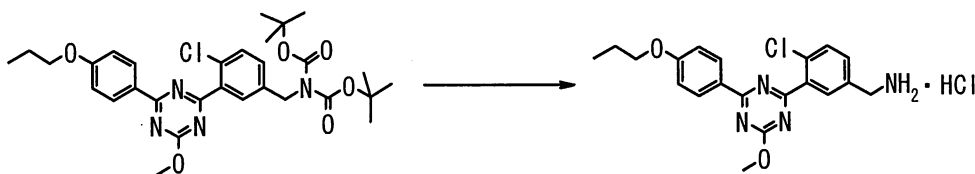
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,77 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz), 1,84-1,87 (2H, m), 4,02 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 7,00 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,45 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz), 8,55 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz).

(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbammat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,95g, 2,5mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (13ml) được bổ sung trietylamin (0,45ml, 3,2mmol) và metansulfonyl clorua (0,23ml, 3,0mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Bổ sung vào dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylfocmamt (13ml) được bổ sung xesi cacbonat (2,4g, 7,4mmol) và di-tert-butyl iminodicacboxylat (0,64g, 3,0mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, hiệu suất 90%).

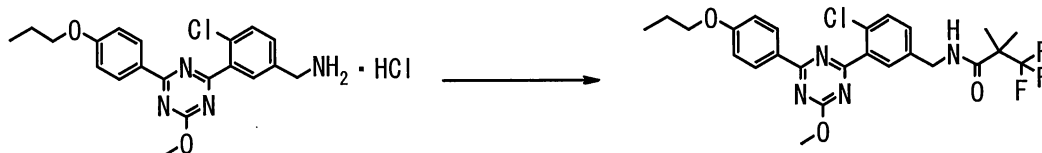
(4) 4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, tert-butyl N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbammat (1,3g, 2,2mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1,4-dioxan (2,0ml) và n-hexan (5,0ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 45 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc từ huyền phù, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,68g, hiệu suất 73%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1,00 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,73-1,83 (2H, m), 4,06 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 4,12-4,18 (2H, m), 4,14 (3H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 8,13 (1H, br s), 8,44 (3H, br s), 8,45-8,50 (2H, m).

(5) N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

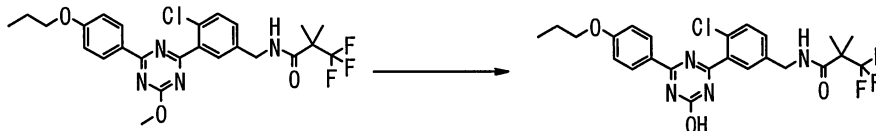


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,10g, 0,24mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBt· $\text{H}_2\text{O}$  (0,054g, 0,36mmol) và WSC·HCl (0,068g, 0,36mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,056g, 0,36mmol) và trietylamin (0,099ml, 0,71mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=10/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,096g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1,00 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,39 (6H, s), 1,73-1,83 (2H, m), 4,05 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 4,11 (3H, s), 4,39 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,44

(1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,42-8,47 (2H, m), 8,66 (1H, t, J = 5,9 Hz).

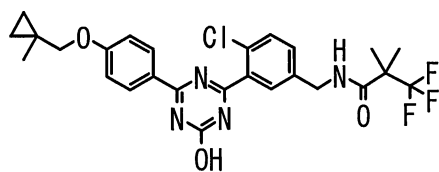
(6) N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-122)



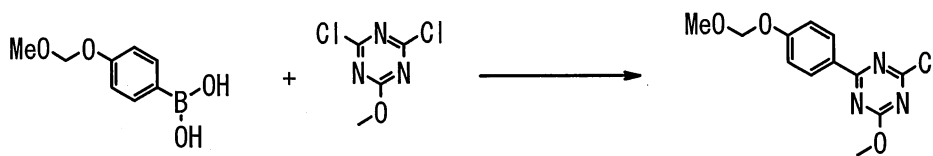
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,094g, 0,18mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (0,94ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 4M (0,27ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,54ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,069g, hiệu suất 75%). Huyền phù của hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,050g) trong axeton (1,0ml) được hòa tan bằng cách đun nóng trong điều kiện ngược dòng, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc ở nhiệt độ trong phòng và được sấy khô để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng tinh thể (0,012g).

Ví dụ bào chế 14

Tổng hợp N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[4-(1-metylxyclopropylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-128)



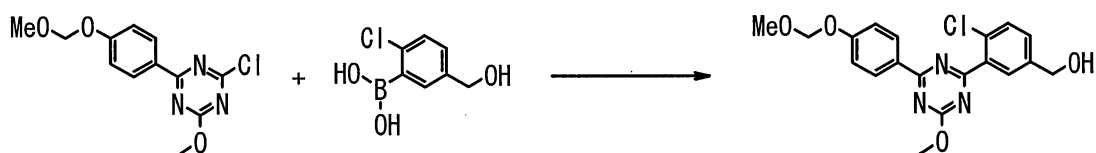
(1) 2-clo-4-metoxi-6-(4-metoxymetoxiphenyl)-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của axit 4-(metoxymetoxi)phenylboronic (1,0g, 5,5mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin

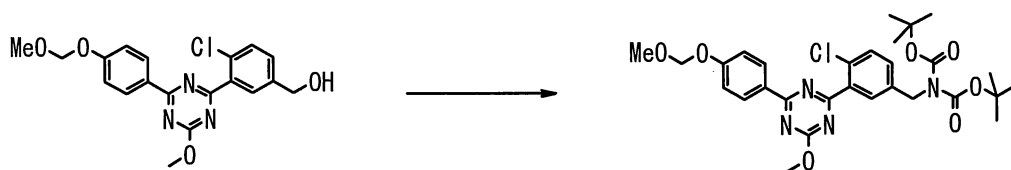
(2,0g, 11mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,64g, 0,55mmol) trong toluen (25ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (8,3ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=20/1 - 10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, hiệu suất 84%).

(2) {4-clo-3-[4-metoxy-6-(4-metoxymetoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-metoxy-6-(4-metoxymetoxypheyl)-1,3,5-triazin (1,3g, 4,4mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,99g, 5,3mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,36g, 0,44mmol) trong 1,4-dioxan (25ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (8,8ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: clorofom/etyl axetat=10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,98g, hiệu suất 56%).

(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-metoxy-6-(4-metoxymetoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycacbonyl)cacbammat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-metoxy-6-(4-metoxymetoxypheyl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,78g, 2,0mmol) thu

được ở mức (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (7,8ml) được bổ sung triethylamin (0,36ml, 2,6mmol) và metansulfonyl clorua (0,19ml, 2,4mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Bổ sung vào dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimethylformamid (10ml) được bổ sung xesi cacbonat (2,0g, 6,0mmol) và di-tert-butyl iminodicarboxylat (0,53g, 2,4mmol), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,80g, hiệu suất 68%).

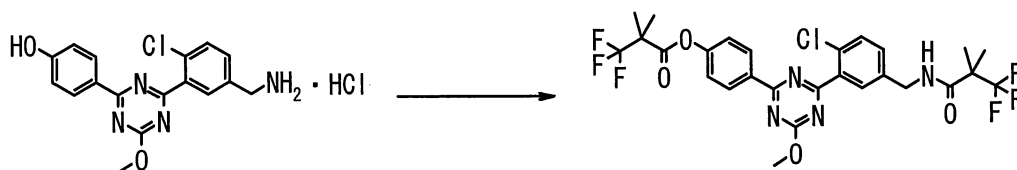
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1,42 (18H, s), 3,41 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,77 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,18-7,23 (2H, m), 7,45 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,3$  Hz), 7,65 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,43-8,47 (2H, m).

(4) 4-[4-(5-aminometyl-2-clophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenol hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, tert-butyl N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-metoxymetoxiphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycacbonyl)cacbammat (0,40g, 0,68mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan (3,0ml), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 45 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng sản phẩm thô (0,26g).

(5) 4-(4-{2-clo-5-[(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionylamino)metyl]phenyl}-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm sản phẩm thô (0,10g) của 4-[4-(5-aminometyl-2-clophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenol hydroclorua thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,061g, 0,40mmol) và WSC·HCl (0,076g, 0,40mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,066g, 0,40mmol) và trietylamin (0,11ml, 0,79mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: clorofom /etyl axetat=10/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,090g).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,39 (6H, s), 1,59 (6H, s), 4,15 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,39-7,47 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,55-8,60 (2H, m), 8,66 (1H, t, J = 6,0 Hz).

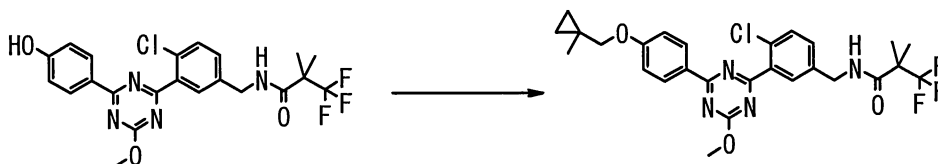
(6) N-{4-clo-3-[4-(4-hydroxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-(4-{2-clo-5-[(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionylamino)metyl]phenyl}-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionat (0,070g, 0,15mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (0,70ml) được bổ sung dung dịch natri metoxit/metanol nồng độ 5M (0,032ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH=2 bằng axit clohydric nồng độ 2N trong điều kiện nhiệt độ nước đá. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: clorofom /etyl axetat=4/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,036g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 1,38 (6H, s), 4,10 (3H, s), 4,39 (2H, d,  $J = 6,2$  Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,42 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,34-8,39 (2H, m), 8,65 (1H, t,  $J = 6,2$  Hz), 10,38 (1H, br s).

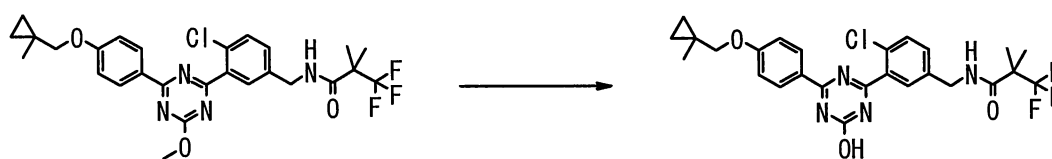
(7) N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[4-(1-metylxcyclopropylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-hydroxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,036g, 0,075mmol) thu được ở mục (6) nêu ở trên, 1-metylxcyclopropanmetanol (0,0087ml, 0,090mmol) và triphenylphosphin (0,024g, 0,090mmol) trong tetrahydrofuran (0,50ml) được bổ sung dung dịch dietyl azodicacboxylat/toluen nồng độ 1,9M (0,051ml, 0,098mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và dung dịch dietyl azodicacboxylat/toluen nồng độ 1,9M (0,028ml, 0,053mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng (chất tách: clorofom /etyl axetat=19/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,029g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 0,42 (2H, dd,  $J = 5,6, 4,0$  Hz), 0,56 (2H, dd,  $J = 5,4, 4,2$  Hz), 1,20 (3H, s), 1,39 (6H, s), 3,88 (2H, s), 4,11 (3H, s), 4,39 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,09-7,14 (2H, m), 7,43 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,85 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,41-8,46 (2H, m), 8,66 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz).

(8) N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[4-(1-metylxcyclopropylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-128)

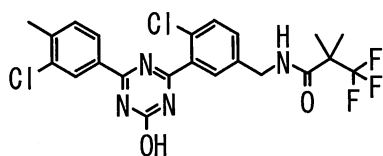


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[4-(1-metylxcyclopropylmetoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,028g, 0,051mmol) thu được ở mục (7) nêu ở trên trong

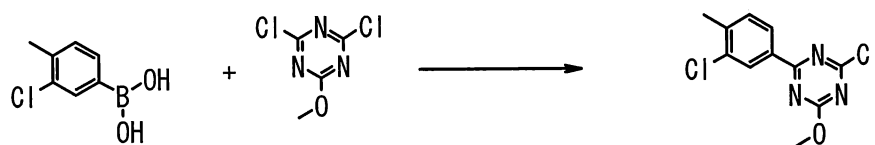
metanol (0,28ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,077ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric nồng độ 2N (0,16ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,019g, hiệu suất 69%).

Ví dụ bào chế 15

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-129)



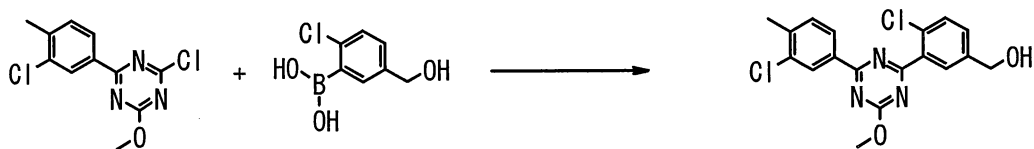
(1)2-clo-4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của axit 3-clo-4-metylphenylboronic (0,47g, 2,8mmol), 2,4-diclo-6-metoxy-1,3,5-triazin (1,0g, 5,6mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,32g, 0,28mmol) trong toluen (5,0ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (4,2ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=97/3 - 94/6) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,61g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,47 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,37 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 8,28 (1H, dd,  $J = 8,0, 1,8$  Hz), 8,47 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz).

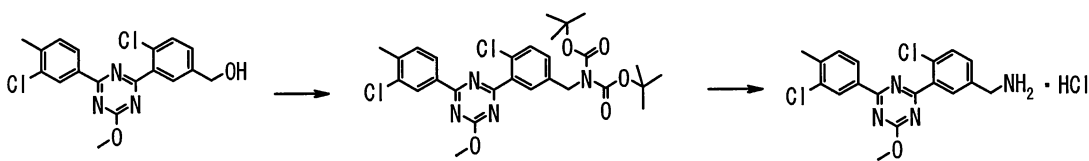
(2){4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,61g, 2,3mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,51g, 2,7mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan sản phẩm cộng (0,19g, 0,23mmol) trong 1,4-dioxan (6,0ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước nồng độ 2M (4,5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=8/2 - 6/4) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,61g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,81 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 2,47 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,78 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,37 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,2$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,38 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,8$  Hz), 8,57 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz).

(3)4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua

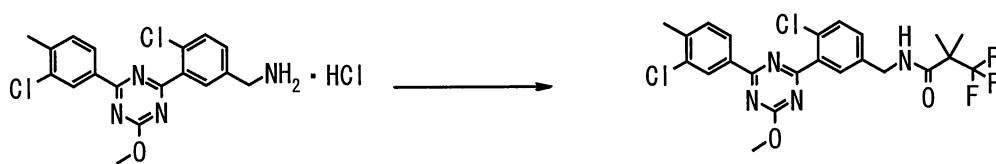


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,61g, 1,6mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (6,0ml) được bổ sung trietylamin (0,29ml, 2,1mmol) và metansulfonyl clorua (0,15ml, 1,9mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimethylfocmami (6,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (1,6g, 4,8mmol) và di-tert-butyl iminodicacboxylat (0,42g, 1,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng

này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=95/5 - 80/20). Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm sản phẩm được tinh chế trong 1,4-dioxan (2,0ml) được bổ sung dung dịch hydro clorua/1,4-dioxan nồng độ 4M (8,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,67g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 2,46 (3H, s), 4,12-4,21 (5H, m), 7,62 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,73-7,75 (2H, m), 8,17 (1H, br s), 8,38 (1H, dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz), 8,47 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 8,48 (3H, br s).

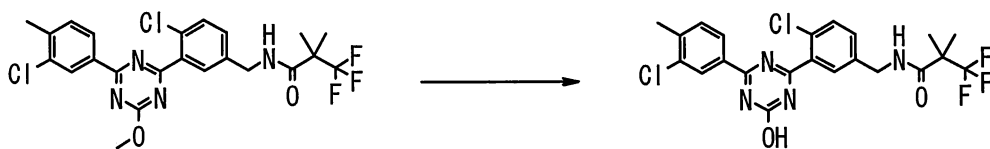
(4)N-{4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,070g, 0,17mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,039g, 0,26mmol) và WSC·HCl (0,049g, 0,26mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,70ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,037g, 0,24mmol) và trietylamin (0,071ml, 0,51mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=9/1 - 8/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,072g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (6H, s), 2,47 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,56 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 6,24 (1H, br s), 7,34-7,39 (2H, m), 7,52 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,38 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz).

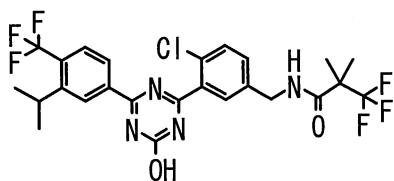
(5)N-{4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-129)



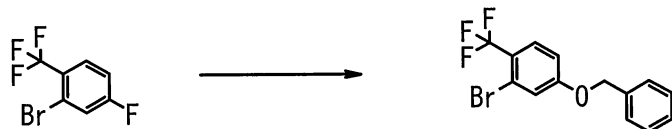
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(3-clo-4-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,072g, 0,14mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên trong metanol (0,70ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,28ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric nồng độ 2N (0,56ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,057g, hiệu suất 82%).

Ví dụ bào chế 16

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-130)



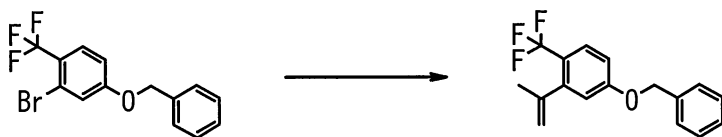
(1) 4-benzyloxy-2-bromo-1-triflometylbenzen



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-bromo-4-flo-1-triflometylbenzen (1,5g, 6,2mmol) và natri hydrua (0,74g, 60% trọng lượng trong thời gian 30 phút) trong N,N-dimetylformamit (15ml) được bổ sung rượu benzylic (0,64ml, 6,2mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=99/1 - 98/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, hiệu suất 69%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,08 (2H, s), 6,93 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,33-7,41 (5H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz).

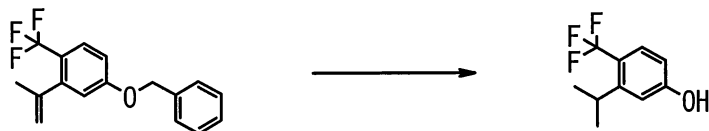
(2) 4-benzyloxy-2-isopropenyl-1-triflometylbenzen



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-benzyloxy-2-bromo-1-triflometylbenzen (1,3g, 3,9mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong 1,4-dioxan (13ml) được bổ sung 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (0,99g, 5,9mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan sản phẩm cộng (0,32g, 0,39mmol) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (5,9ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=99/1 - 97/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,1g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,04 (3H, s), 4,88 (1H, br s), 5,08 (2H, s), 5,18 (1H, br s), 6,82 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz), 6,89 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,54 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz).

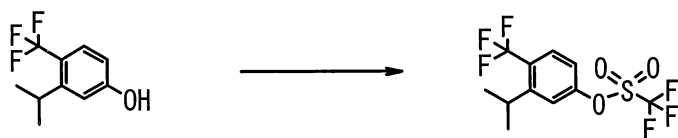
(3) 3-isopropenyl-4-triflometylphenol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-benzyloxy-2-isopropenyl-1-triflometylbenzen (1,2g, 3,9mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (12ml) được bổ sung 10% trọng lượng paladi cacbon (0,23g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí quyển hydro 1 atmtphe trong thời gian 5 giờ. Trong điều kiện khí quyển nitơ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được tách rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,76g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 3,24-3,35 (1H, m), 5,04 (1H, br s), 6,66 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz), 6,87 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz).

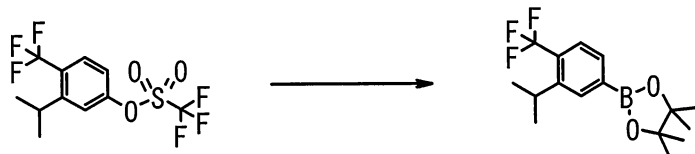
(4) 3-isopropyl-4-triflometylphenyl triflometansulfonat



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 3-isopropyl-4-triflometylphenol (0,77g, 3,8mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên trong clorofom (8,0ml) được bổ sung triethylamin (0,58ml, 4,1mmol) và triflometansulfonic anhydrit (0,67ml, 4,0mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và clorofom, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=98/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,78g, hiệu suất 62%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 3,34-3,46 (1H, m), 7,19 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 7,34 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz).

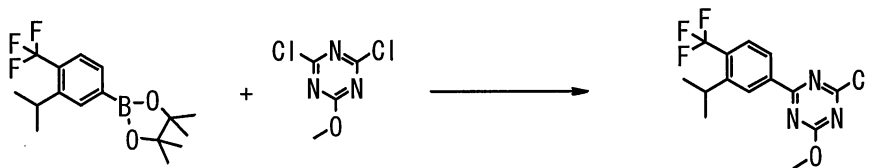
(5) 2-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 3-isopropyl-4-triflometylphenyl triflometansulfonat (0,78g, 2,3mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên trong DMSO (8,0ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (0,71g, 2,8mmol), kali axetat (0,68g, 7,0mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,095g, 0,12mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=98/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,48g, hiệu suất 66%).

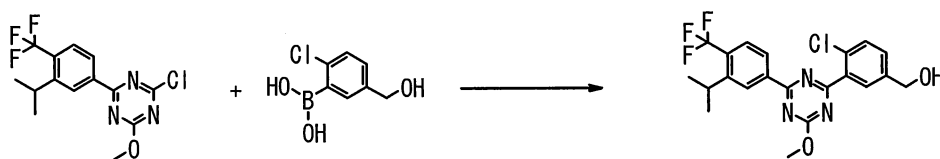
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d,  $J = 7,0$  Hz), 1,36 (12H, s), 3,29-3,40 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,68 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,88 (1H, br s).

(6) 2-clo-4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 2-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (0,48g, 1,5mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên, 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,69g, 3,8mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,13g, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (5,0ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,1ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ  $100^\circ\text{C}$  trong thời gian 1 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=97/3 - 94/6) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,36g, hiệu suất 71%).

(7) {4-clo-3-[4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol

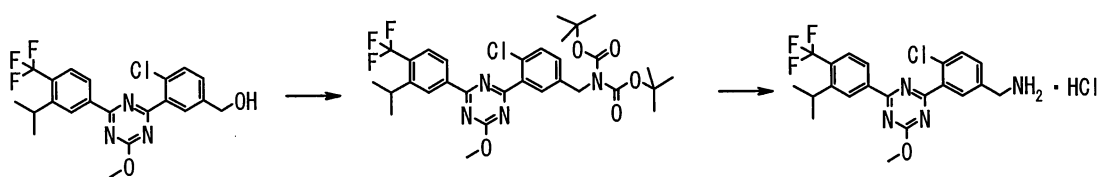


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,36g, 1,1mmol) thu được ở mục (6) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,25g, 1,3mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,089g, 0,11mmol) trong 1,4-dioxan (3,6ml) được bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (2,2ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ  $100^\circ\text{C}$  trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất

thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=8/2 - 1/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,30g, hiệu suất 62%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,79 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,37-3,48 (1H, m), 4,24 (3H, s), 4,79 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,49 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,47 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,73 (1H, br s).

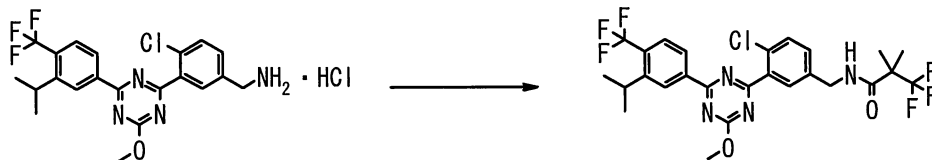
(8)4-clo-3-[4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,30g, 0,68mmol) thu được ở mục (7) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (3,0ml) được bổ sung triethylamin (0,12ml, 0,89mmol) và metansulfonyl clorua (0,063ml, 0,82mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylfocmamit (3,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (0,67g, 2,0mmol) và di-tert-butyl iminodicarboxylat (0,18g, 0,82mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=95/5 - 80/20). Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch (1,0ml) của sản phẩm được tinh chế trong 1,4-dioxan được bổ sung dung dịch hydro clorua/1,4-dioxan nồng độ 4M (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,24g, hiệu suất 74%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 1,33 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 3,28-3,40 (1H, m), 4,13-4,22 (5H, m), 7,73 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,20 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,35 (3H, br s), 8,48 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,70 (1H, s).

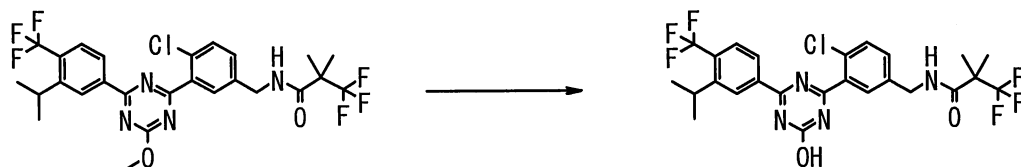
(9) N-{4-clo-3-[4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,080g, 0,17mmol) thu được ở mục (8) nêu ở trên,  $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,039g, 0,26mmol) và  $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$  (0,049g, 0,26mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,80ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,037g, 0,24mmol) và trietylamin (0,071ml, 0,51mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=19/1 - 8/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,077g, hiệu suất 79%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (6H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,44 (6H, br s), 3,37-3,49 (1H, m), 4,23 (3H, s), 4,56 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 6,25 (1H, br s), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,3$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,74 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,96 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,46 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,72 (1H, br s).

(10) N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-130)

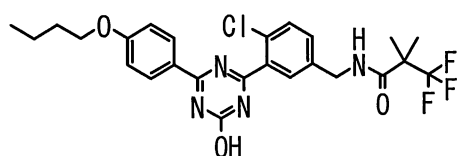


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(3-isopropyl-4-triflometylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,077g, 0,13mmol) thu được ở mục (9) nêu ở trên trong metanol (0,80ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 4M (0,27ml) ở nhiệt độ

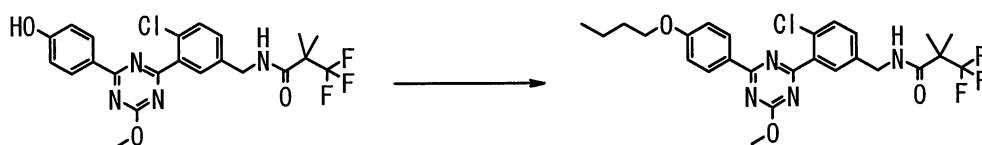
trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,54ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,066g, hiệu suất 88%).

Ví dụ bào chế 17

Tổng hợp N-{3-[4-(4-butoxyphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-131)



(1) N-{3-[4-(4-butoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-hydroxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,10g, 0,21mmol) thu được trong [Ví dụ bào chế 14] (6) nêu ở trên, n-butanol (0,023ml, 0,25mmol) và triphenylphosphin (0,066g, 0,25mmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung bis(2-metoxietyl) azodicacboxylat (0,059g, 0,25mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-butanol (0,019ml, 0,21mmol), triphenylphosphin (0,055g, 0,21mmol) và bis(2-metoxietyl) azodicacboxylat (0,049g, 0,21mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=1/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,096g, hiệu suất 85%).

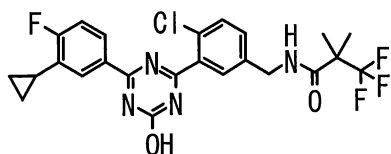
(2) N-{3-[4-(4-butoxyphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-131)



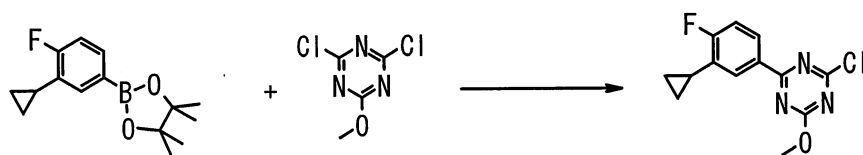
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{3-[4-(4-butoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionamid (0,096g, 0,18mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong metanol (0,96ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 4M (0,27ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,54ml) và nước và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,086g, hiệu suất 93%).

Ví dụ bào chế 18

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionamid (các ví dụ 1-135)



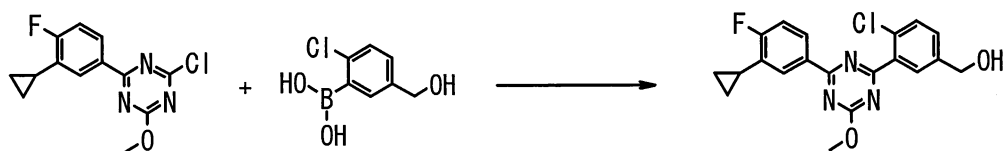
(1) 2-clo-4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của 2-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (0,59g, 2,2mmol), 2,4-diclo-6-methoxy-1,3,5-triazin (0,81g, 4,5mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,18g, 0,22mmol) trong 1,4-dioxan (3,0ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,4ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được

ting chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=25/1 - 20/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này ở dạng sản phẩm thô (0,44g).

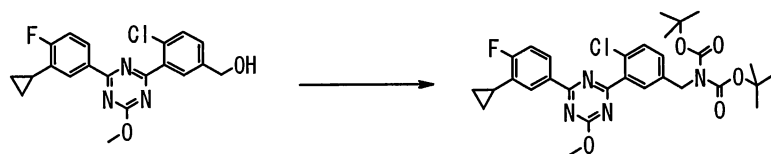
(2) {4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm sản phẩm thô (0,44g) của 2-clo-4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,31g, 1,6mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,11g, 0,13mmol) trong 1,4-dioxan (5,4ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 2M (2,7ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=5/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,32g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,83-0,88 (2H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 1,79 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 2,10-2,19 (1H, m), 4,20 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,13 (1H, t,  $J = 9,2$  Hz), 7,47 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,01 (1H, br s), 8,20 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 8,38-8,41 (1H, m).

(3) tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacbammat

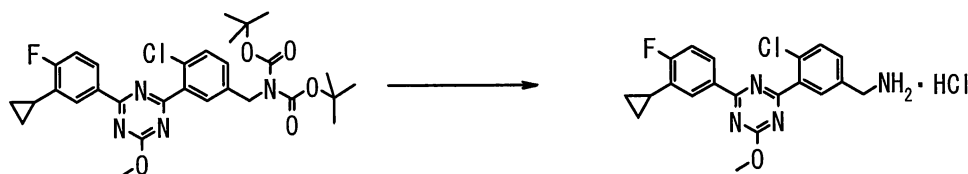


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,32g, 0,82mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (3,3ml) được bổ sung triethylamin (0,15ml, 1,1mmol) và metansulfonyl clorua (0,076ml, 0,98mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimethylformamid (3,3ml) được bổ sung xesi cacbonat (0,80g, 2,5mmol) và di-tert-butyl iminodicarboxylat (0,21g, 0,98mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên magiê sulfat, được lọc để loại bỏ magiê sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=7/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,40g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,84-0,88 (2H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 1,47 (18H, s), 2,09-2,18 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,11 (1H, dd,  $J = 9,7, 8,6$  Hz), 7,40 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,2$  Hz), 7,49 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,19 (1H, dd,  $J = 7,5, 2,2$  Hz), 8,36-8,41 (1H, m).

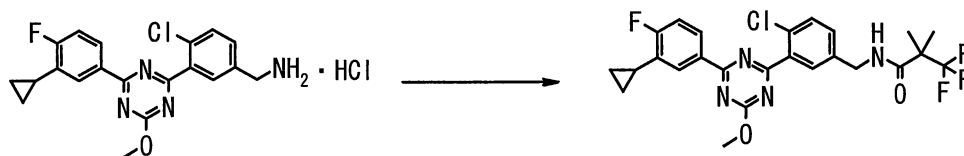
(4) 4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, tert-butyl N-{4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-N-(tert-butoxycarbonyl)cacamat(0,40g, 0,68mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (3,3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (35ml), và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,26g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 0,78-0,83 (2H, m), 1,05-1,10 (2H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 4,16 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,39 (1H, dd,  $J = 9,9, 8,7$  Hz), 7,71 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,13 (1H, dd,  $J = 7,7, 2,1$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,35-8,37 (4H, m).

(5) N-{4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydrochlorua (0,070g, 0,17mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên, HOBT·H<sub>2</sub>O (0,033g, 0,22mmol) và WSC·HCl (0,041g, 0,22mmol) trong N,N-dimethylfocmami (2,0ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,034g, 0,22mmol) và trietylamin (0,069ml, 0,48mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=5/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,082g, hiệu suất 94%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,82-0,87 (2H, m), 1,01-1,05 (2H, m), 1,43 (6H, s), 2,10-2,16 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,21 (1H, br s), 7,11 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,90 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,36-8,40 (1H, m).

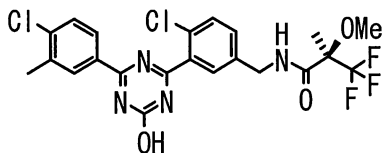
(6) N-{4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-135)



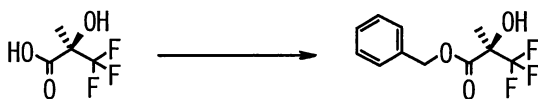
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(3-xyclopropyl-4-flophenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,082g, 0,16mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong metanol (1,8ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 4M (0,24ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước 10% (1,0ml) và nước, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,065g, hiệu suất 81%).

Ví dụ bào chế 19

Tổng hợp (R)-N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (các ví dụ 1-136)



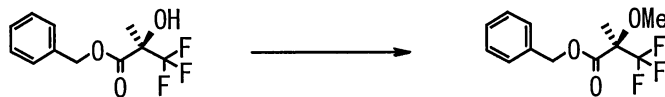
(1) benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropionat



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của (R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropionic axit (2,2g, 14mmol) và kali cacbonat (2,3g, 16mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được bổ sung benzyl bromua (1,8ml, 15mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=6/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,0g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,60 (3H, s), 3,78 (1H, s), 5,31 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m).

(2) benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionat

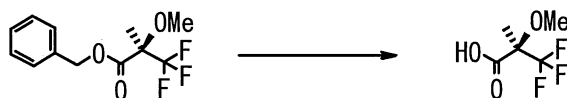


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropionat (3.4g, 14mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong N,N-dimetylformamit (40ml) được bổ sung natri hydrua (0,60g, 60% trọng lượng chất phân tán dầu) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung methyl iodua (1,3ml, 20mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat,

được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=15/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,8g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (3H, s), 3,40 (3H, s), 5,26 (2H, s), 7,31-7,37 (5H, m).

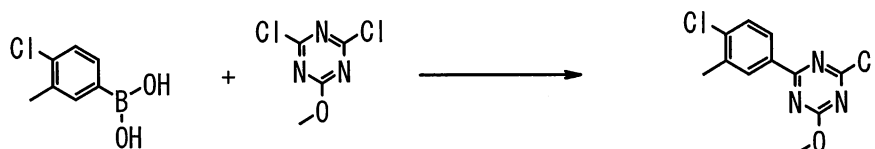
(3) Axit (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionic



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionat (2,8g, 11mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong etyl axetat (50ml) được bổ sung 10% trọng lượng paladi cacbon (0,23g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí hydro 1 atm ở trong thời gian 5 giờ. Trong điều kiện khí quyển nitơ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được tách rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,4g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68 (3H, s), 3,54 (3H, s).

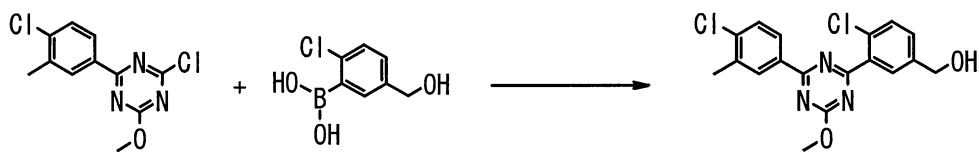
(4) 2-clo-4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của axit 4-clo-3-metylphenylboronic (0,47g, 2,8mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (1,0g, 5,6mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,32g, 0,28mmol) trong toluen (5,0ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 2M (4,2ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=98/2 - 95/5) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,50g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,47 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,47 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 8,26 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz), 8,36 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

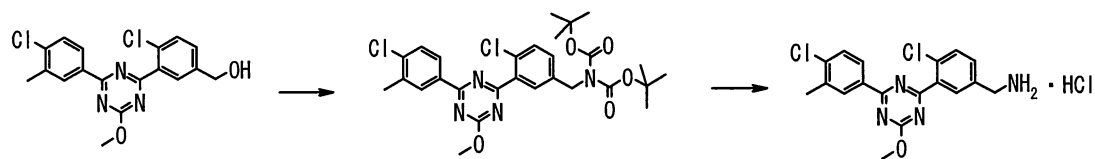
## (5) {4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin (0,50g, 1,3mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,30g, 1,6mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,11g, 0,13mmol) trong 1,4-dioxan (5,0ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 2M (2,6ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=8/2 - 6/4) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,40g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,79 (1H, t,  $J = 5,3$  Hz), 2,48 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,78 (2H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,37 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz), 8,46 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

## (6) 4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua

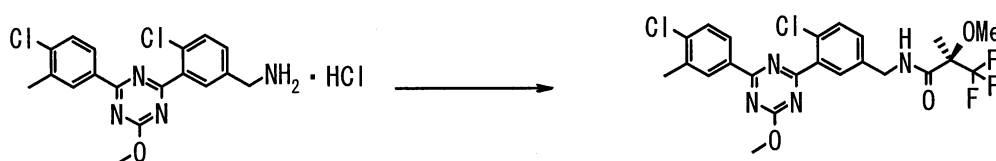


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,40g, 1,1mmol) thu được trong mục (5) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (4,0ml) được bổ sung triethylamin (0,19ml, 1,4mmol) và metansulfonyl clorua (0,098ml, 1,3mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Bổ sung vào dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylformamit (2,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (1,0g, 3,2mmol) và di-tert-butyl iminodicacboxylat (0,37g, 1,7mmol) ở nhiệt độ trong

phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=95/5 - 80/20). Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch (2,0ml) của sản phẩm được tinh chế trong 1,4-dioxan được bổ sung dung dịch hydro clorua/1,4-dioxan 4M (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,43g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 2,47 (3H, s), 4,13-4,19 (5H, m), 7,67 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,71-7,76 (2H, m), 8,16 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 8,35 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz), 8,41-8,50 (4H, m).

(7) (R)-N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,070g, 0,17mmol) thu được ở mục (6) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,039g, 0,26mmol) và WSC·HCl (0,049g, 0,26mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,70ml) được bổ sung axit (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionic (0,038g, 0,22mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên và trietylamin (0,071ml, 0,51mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=3/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,058g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,66 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,48 (1H, dd,  $J = 15,1, 5,8$  Hz), 4,63 (1H, dd,  $J = 15,1, 6,5$  Hz), 7,16 (1H, br s), 7,37 (1H, dd,  $J =$

8,3, 2,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz).

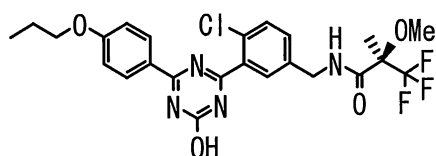
(8) (R)-N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (các ví dụ 1-136)



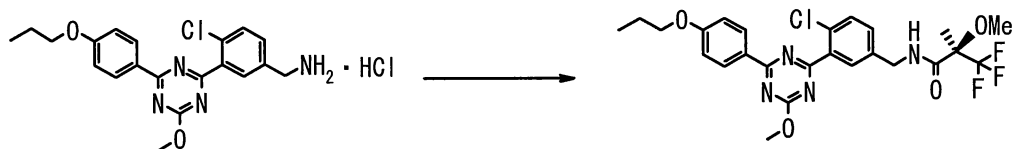
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm (R)-N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-metylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (0,058g, 0,11mmol) thu được ở mục (7) nêu ở trên trong metanol (1,3ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 4M (0,17ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước 10% (0,68ml) và nước, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,051g, hiệu suất 88%).

Ví dụ bào chế 20

Tổng hợp (R)-N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (các ví dụ 1-137)



(1) (R)-N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit

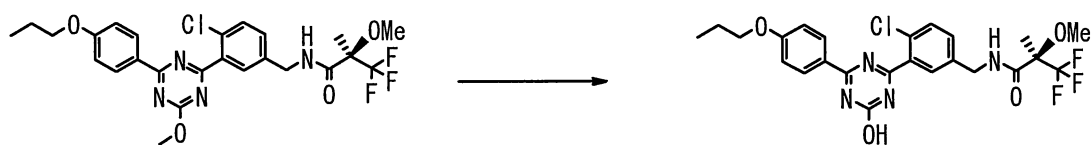


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,80g, 0,19mmol) thu được ở Ví dụ bào chế 13 (4), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,044g, 0,28mmol) và WSC·HCl (0,055g, 0,28mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionic axit (0,046g, 0,27mmol) thu được ở Ví dụ bào chế 19 (3) và

triethylamin (0,080ml, 0,57mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=8/2 - 3/2) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,084g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,66 (3H, br s), 1,81-1,90 (2H, m), 3,45 (3H, br s), 4,02 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,50 (1H, dd,  $J = 15,0, 5,8$  Hz), 4,59 (1H, dd,  $J = 15,0, 6,3$  Hz), 6,97-7,02 (2H, m), 7,14 (1H, br s), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,51 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,52-8,56 (2H, m).

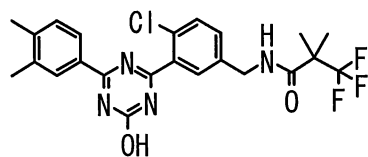
(2) (R)-N-{4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (các ví dụ 1-137)



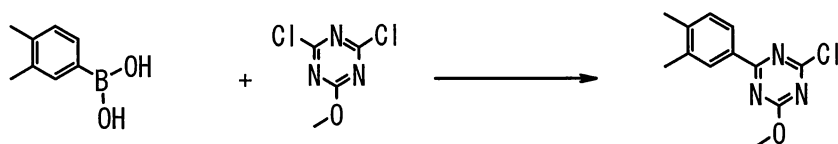
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm (R)-N-{4-clo-3-[4-metoxi-6-(4-propoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (0,084g, 0,16mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong metanol (0,80ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,30ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ  $65^\circ\text{C}$  trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric nồng độ 2N (0,60ml) và nước, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,072g, hiệu suất 89%).

Ví dụ bào chế 21

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(3,4-dimetylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-150)



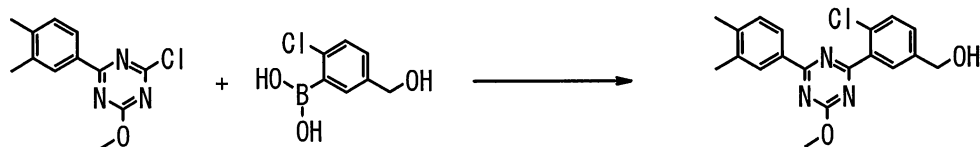
(1) 2-clo-4-(3,4-dimetylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của axit 3,4-dimethylbenzenboronic (0,42g, 2,8mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (1,0g, 5,6mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,32g, 0,28mmol) trong toluen (8,4ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat nồng độ 2M (4,2ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=20/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,64g, 92%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,35 (6H, s), 4,16 (3H, s), 7,26 (3H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,22 (1H, dd,  $J = 7,8, 2,1$  Hz), 8,25 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

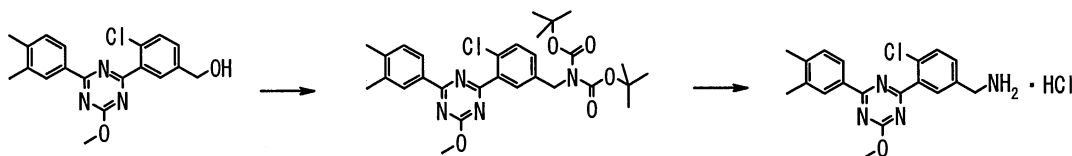
(2) {4-clo-3-[4-(3,4-dimethylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-(3,4-dimethylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (0,64g, 2,6mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (0,57g, 3,1mmol) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,21g, 0,26mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat nồng độ 2M (5,1ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=5/3) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,54g, hiệu suất 59%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,87 (1H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,76 (2H, d,  $J = 5,0$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,45 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,99 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 8,33 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,35 (1H, br s).

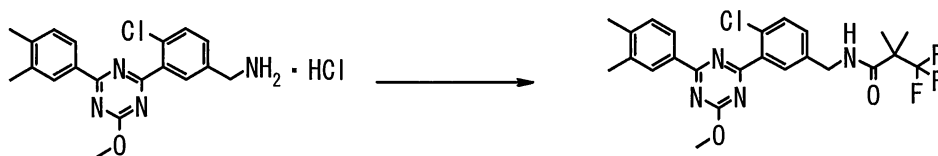
(3) 4-clo-3-[4-(3,4-dimetylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(3,4-dimetylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (0,54g, 1,5mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (5,5ml) được bổ sung trietylamin (0,28ml, 2,0mmol) và metansulfonyl clorua (0,14ml, 1,8mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp. Bổ sung vào dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylformamit (5,5ml) được bổ sung xesi cacbonat (1,5g, 4,6mmol) và di-tert-butyl iminodiacboxylat (0,40g, 1,8mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=7/1). Trong điều kiện khí quyển agron, sản phẩm được tinh chế được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (6,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,56g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,12-4,19 (5H, m), 7,38 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,69-7,75 (2H, m), 8,12 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz), 8,26 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz), 8,29 (1H, br s), 8,44 (3H, br s).

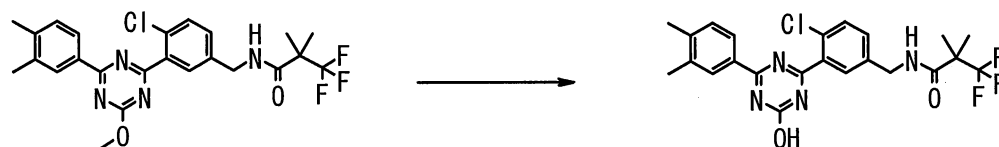
(4) N-{4-clo-3-[4-(3,4-dimetylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(3,4-dimethylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,070g, 0,18mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,035g, 0,23mmol) và WSC·HCl (0,044g, 0,23mmol) trong N,N-dimetylfocmami (2,0ml) được bổ sung axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,036g, 0,23mmol) và trietylamin (0,075ml, 0,54mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=2/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,075g, hiệu suất 85%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,22 (1H, br s), 7,27 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 8,35 (1H, br s).

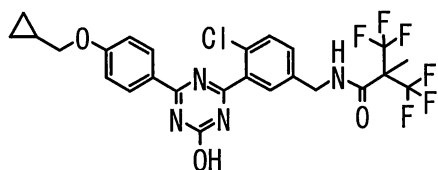
(5) N-{4-clo-3-[4-(3,4-dimethylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-150)



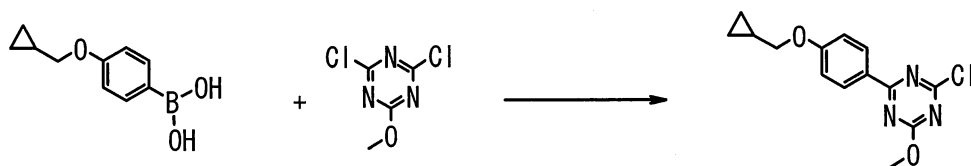
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(3,4-dimethylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,075g, 0,15mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên trong metanol (1,8ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,23ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% (1,0ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,063g, hiệu suất 86%).

Ví dụ bào chế 22

Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metyl-2-triflometylpropionamit (các ví dụ 1-169)



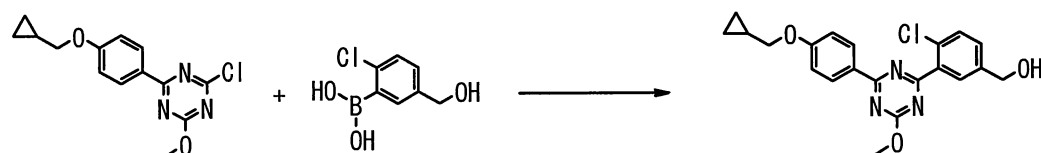
(1) 2-clo-4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Trong điều kiện khí quyển agron, huyền phù của axit 4-(xyclopropylmethoxy)benzenboronic (2,5g, 13mmol), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (4,7g, 26mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,5g, 1,3mmol) trong toluen (25ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat nồng độ 2M (20ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=90/10 - 80/20) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,0g, 79%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,36-0,41 (2H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 1,25-1,36 (1H, m), 3,90 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,14 (3H, s), 6,96-7,00 (2H, m), 8,42-8,47 (2H, m).

(2) {4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol

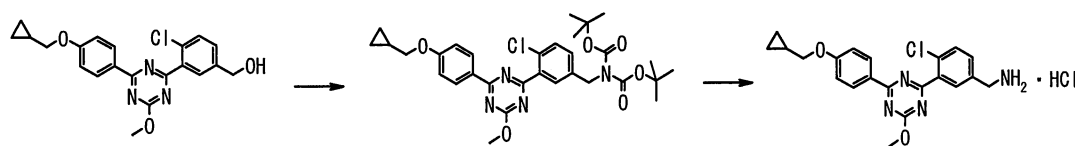


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 2-clo-4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (3,0g, 10mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic (2,3g, 12mmol) và sản phẩm

cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan (0,84g, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat nồng độ 2M (21ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=8/2 - 1/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,9g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,37-0,41 (2H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 1,27-1,36 (1H, m), 1,76 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,90 (2H, d,  $J = 6,7$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,46 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,9$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz), 8,53-8,57 (2H, m).

(3) 4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmetoxyphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua

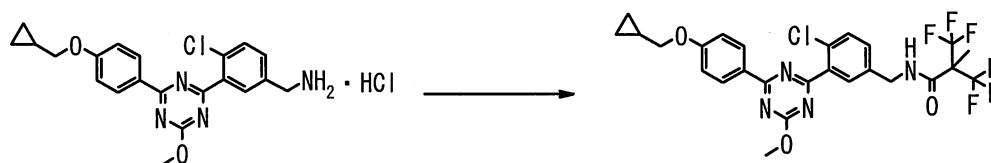


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm {4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmetoxyphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (2,9g, 7,3mmol) thu được ở mục (2) nêu ở trên trong tetrahydrofuran (29ml) được bổ sung triethylamin (1,3ml, 9,5mmol) và metansulfonyl clorua (0,68ml, 8,7mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Dung dịch bao gồm phần còn lại trong N,N-dimetylformamit (29ml) được bổ sung xesi cacbonat (7,1g, 22mmol) và di-tert-butyl iminodicarboxylat (1,9g, 8,7mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=95/5 - 70/30). Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch (9,3ml) của sản phẩm được tinh chế trong 1,4-dioxan được bổ sung dung dịch hydro clorua 4M/1,4-dioxan (37ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat, và chất rắn được thu thập bằng cách lọc,

và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,1g, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 0,34-0,39 (2H, m), 0,57-0,63 (2H, m), 1,21-1,32 (1H, m), 3,95 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz), 4,11-4,18 (5H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,70-7,74 (2H, m), 8,13 (1H, br s), 8,42-8,53 (5H, m).

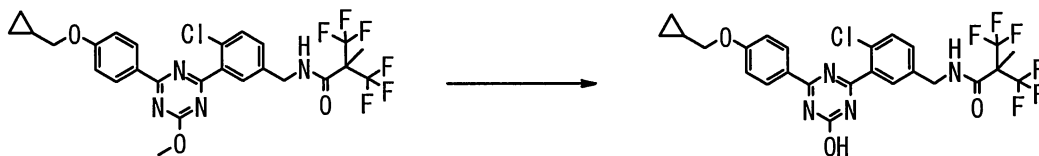
(4) N-{4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metyl-2-triflometylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,080g, 0,18mmol) thu được ở mục (3) nêu ở trên, HOBt·H<sub>2</sub>O (0,037g, 0,24mmol) và WSC·HCl (0,046g, 0,24mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,0ml) được bổ sung axit 2,2-bis(triflometyl)propionic (0,050g, 0,24mmol) và trietylamin (0,077ml, 0,55mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HOBt·H<sub>2</sub>O (0,037g, 0,24mmol), WSC·HCl (0,046g, 0,24mmol), axit 2,2-bis(triflometyl)propionic (0,050g, 0,24mmol) và trietylamin (0,077ml, 0,55mmol), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HOBt·H<sub>2</sub>O (0,037g, 0,24mmol), WSC·HCl (0,046g, 0,24mmol), axit 2,2-bis(triflometyl)propionic (0,050g, 0,24mmol) và trietylamin (0,077ml, 0,55mmol), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=3/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,045g, hiệu suất 41%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,36-0,41 (2H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 1,26-1,35 (2H, m), 1,70 (3H, s), 3,90 (2H, d,  $J = 6,7$  Hz), 4,19 (3H, s), 4,61 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 6,49 (1H, br s), 6,98-7,02 (2H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,52-8,56 (2H, m).

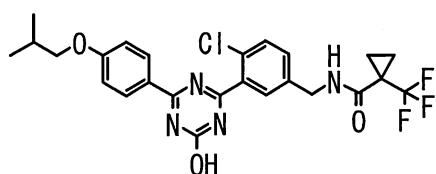
(5) N-{4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metyl-2-triflometylpropionamit (các ví dụ 1-169)



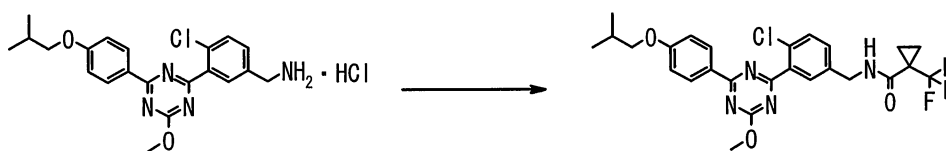
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-xyclopropylmethoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2-metyl-2-triflometylpropionamit (0,045g, 0,076mmol) thu được trong mục (4) nêu ở trên trong metanol (0,70ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,11ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% (0,50ml) và nước, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,039g, hiệu suất 89%).

Ví dụ bào chế 23

Tổng hợp 4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxcyclopropancoxylic (các ví dụ 1-178)



(1) 4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxcyclopropancoxylic

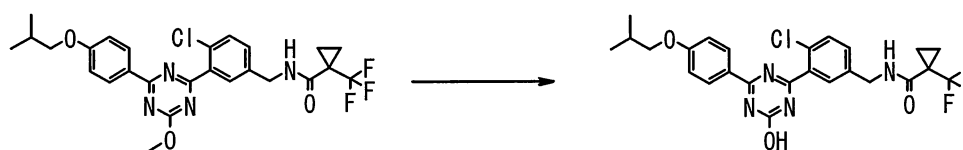


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm 4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (0,10g, 0,23mmol) thu được ở Ví dụ bào chế 12 (4), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,049g, 0,32mmol) và WSC·HCl (0,061g, 0,32mmol) trong N,N-dimetylfocmamt (0,75ml) được bổ sung

1-triflometylxyclopropan-1-cacboxylic axit (0,050g, 0,32mmol) và trietylamin (0,064ml, 0,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=2/1, sau đó là clorofom/etyl axetat=9/1) để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,068g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1,01 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,23-1,27 (2H, m), 1,30-1,36 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 3,87 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 4,12 (3H, s), 4,37 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,43 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,85 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,43-8,47 (2H, m), 8,50 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz).

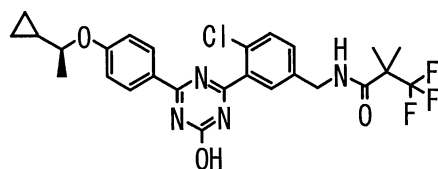
(2) 4-clo-3-[4-hydroxy-6-(4-isobutoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometyl-xyclopropanacboxylic (các ví dụ 1-178)



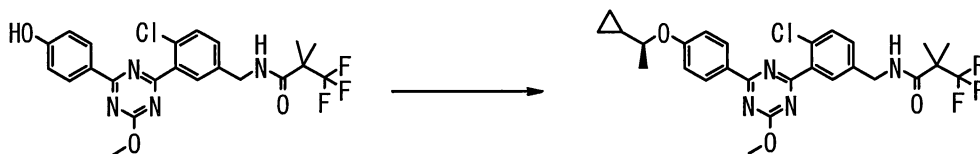
Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm axit 1-triflometylxyclopropanacboxylic 4-clo-3-[4-(4-isobutoxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit (0,065g, 0,12mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 4M (0,12ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,24ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,060g, hiệu suất 94%).

Ví dụ bào chế 24

Tổng hợp N-(4-clo-3-{4-[4-((S)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-184)



(1) N-(4-clo-3-{4-[4-((S)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-hydroxyphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,080g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ bào chế 14 (6) nêu ở trên, (1R)-1-xyclopropylethan-1-ol (0,029g, 0,33mmol) và triphenylphosphin (0,087g, 0,33mmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung bis(2-metoxietyl)azodicacboxylat (0,078g, 0,33mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=2/1) để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,079g, hiệu suất 86%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,28-0,36 (1H, m), 0,38-0,45 (1H, m), 0,53-0,63 (2H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,41 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,44 (6H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,54 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 6,20 (1H, br s), 6,95-7,00 (2H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz), 7,51 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz), 8,50-8,55 (2H, m).

(2) N-(4-clo-3-{4-[4-((S)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-184)

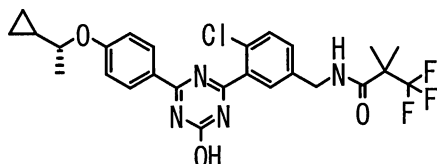


Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-(4-clo-3-{4-[4-((S)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,079g, 0,14mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong metanol (1,3ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,22ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10%

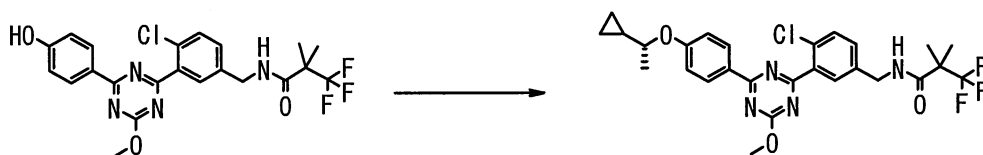
(0,90ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,072g, hiệu suất 93%).

Ví dụ bào chế 25

Tổng hợp N-(4-clo-3-{4-[4-((R)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-185)



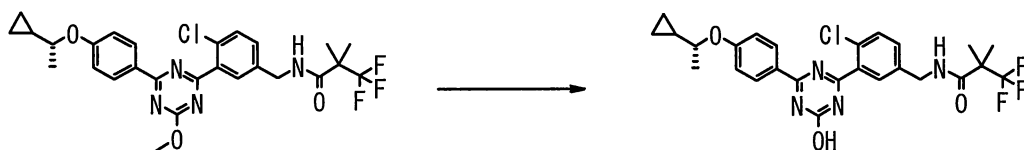
(1) N-(4-clo-3-{4-[4-((R)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-{4-clo-3-[4-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,080g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ bào chế 14 (6) nêu ở trên, (1S)-1-xyclopropylethan-1-ol (0,029g, 0,33mmol) và triphenylphosphin (0,087g, 0,33mmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung bis(2-methoxyetyl) azodicacboxylat (0,078g, 0,33mmol) trong điều kiện nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được phân đoạn. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel (chất tách: n-hexan/etyl axetat=2/1) để được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,038g, hiệu suất 41%).

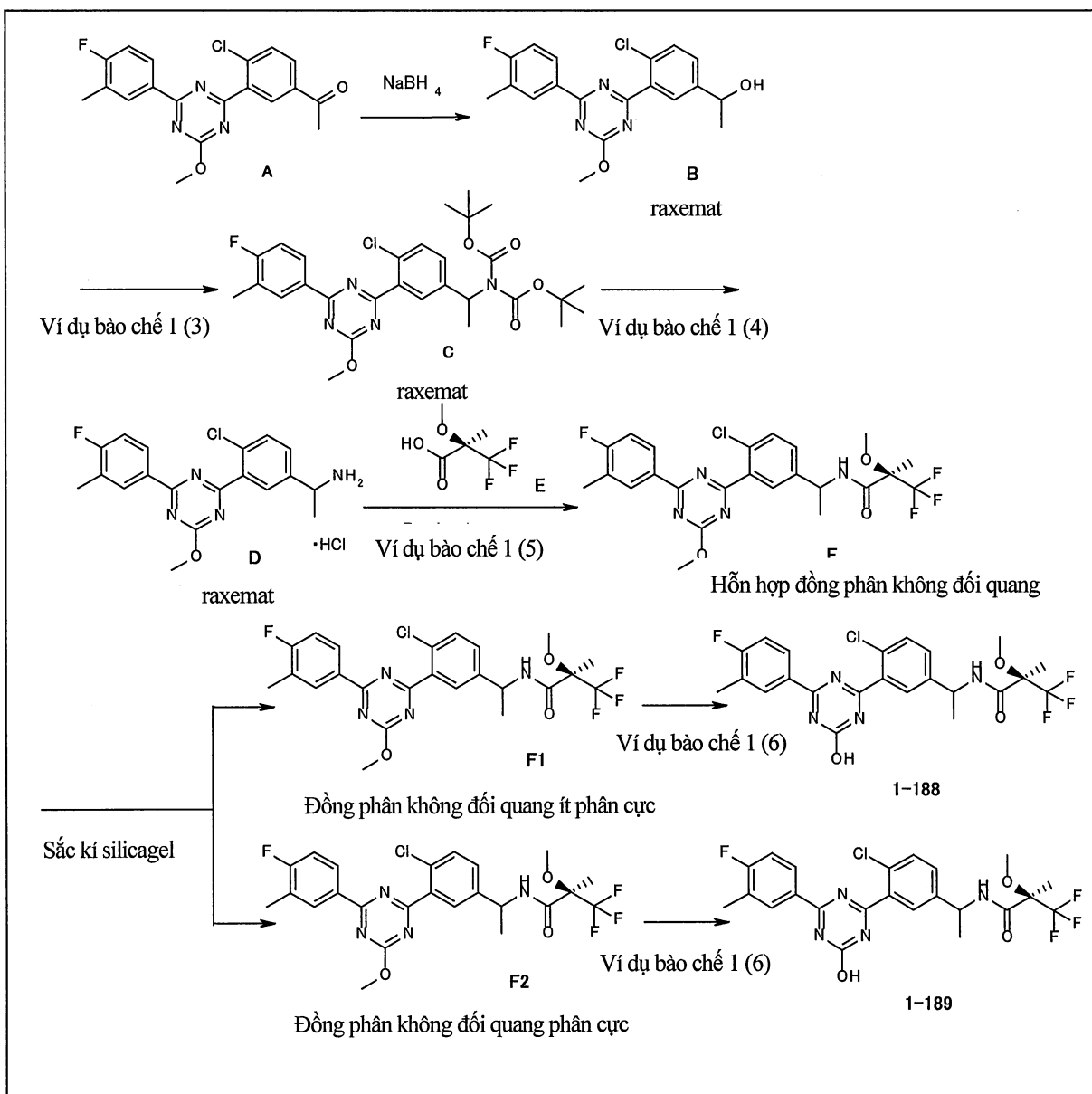
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,28-0,36 (1H, m), 0,38-0,45 (1H, m), 0,53-0,63 (2H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,41 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,44 (6H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,54 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 6,20 (1H, br s), 6,95-7,00 (2H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz), 7,51 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 1,9$  Hz), 8,50-8,55 (2H, m).

(2) N-(4-clo-3-{4-[4-((R)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (các ví dụ 1-185)



Trong điều kiện khí quyển agron, dung dịch bao gồm N-(4-clo-3-{4-[4-((R)-1-xyclopropyletoxy)phenyl]-6-metoxý-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (0,038g, 0,069mmol) thu được ở mục (1) nêu ở trên trong metanol (0,62ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước nồng độ 4M (0,10ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric trong nước nồng độ 10% (0,42ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu thập bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,034g, hiệu suất 91%).

Hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 1-1 đến ví dụ 1-267, từ ví dụ 2-1 đến ví dụ 2-130, và từ ví dụ 3-1 đến ví dụ 3-23 thu được theo các phương pháp sản xuất nêu ở trên. Các công thức cấu tạo và các thông tin về đặc tính của các hợp chất ví dụ được biểu hiện ở các bảng từ bảng 1-1 đến bảng 1-34, từ bảng 2-1 đến bảng 2-15, và từ bảng 3-1 đến bảng 3-3, trong các bảng, các lưu ý như sau.



Lưu ý 1 (các ví dụ 1-188, 1-189)

Sử dụng 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin, axit 4-flo-3-metyl phenylboronic thay cho axit 4-(2,2-dimetylpropoxy) phenylboronic, và axit 5-axetyl-2-clo phenylboronic thay cho axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic, và bằng phương pháp tương tự như ở ví dụ bào chế 1 (1) và (2), hợp chất A được thu được.

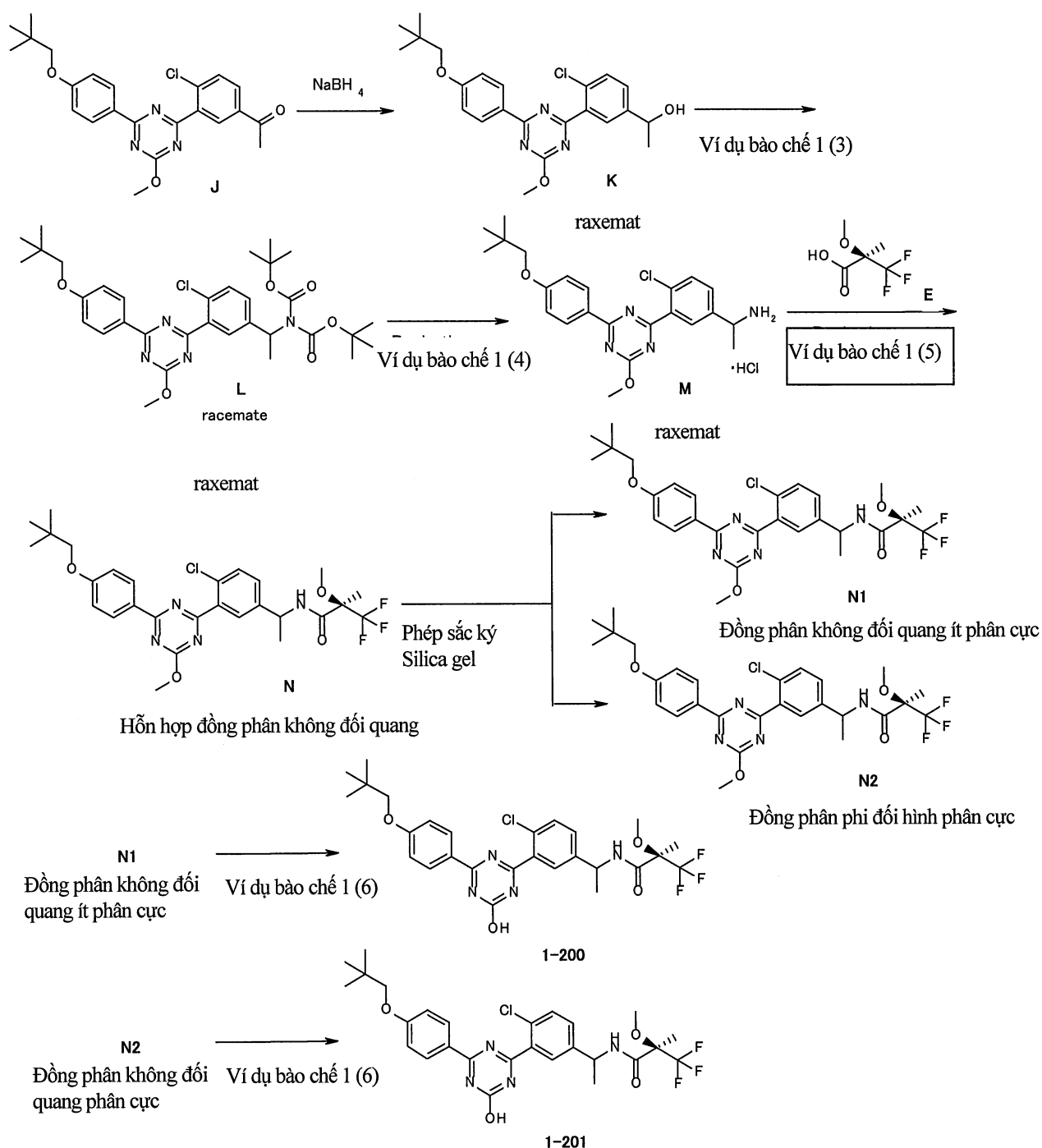
Hợp chất raxemic B được thu được bằng cách khử nhóm cacbonyl của hợp chất A bằng natri borohydrua.

Hợp chất raxemic D được thu được bằng cách xử lý hợp chất B theo cách giống như ở ví dụ bào chế 1 (3) và (4).

Hợp chất F ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang được thu được bằng cách cho hợp chất racemic D phản ứng với hợp chất đồng phân đối hình tinh khiết E.

Hợp chất F1 mà là chất đồng phân không đối quang ít phân cực (Merck TLC Silicagel 60G F254 25 Glassplates, chất tách: n-hexan/ethyl axetat=2/1) và hợp chất F2 mà là chất đồng phân không đối quang phân cực được thu được bằng cách tinh chế hợp chất F bằng phép sắc ký cột silicagel. Mặc dù hợp chất F1 và hợp chất F2 là các chất đồng phân lập thể duy nhất, cấu trúc tuyệt đối của cacbon bất đối xứng ở vị trí benzyl không được xác định.

Hợp chất theo các ví dụ 1-188 được thu được bằng cách thủy phân hợp chất F1 theo cách giống như ở ví dụ bào chế 1 (6). Tương tự, hợp chất theo các ví dụ 1-189 được thu được từ hợp chất F2, mặc dù hợp chất theo các ví dụ 1-188 và hợp chất theo các ví dụ 1-189 là các chất đồng phân lập thể duy nhất, cấu trúc tuyệt đối của cacbon bất đối xứng ở vị trí benzyl không được xác định.



Lưu ý 2 (các ví dụ 1-200, 1-201)

Sử dụng 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin, axit 4-(2,2-dimetylpropoxy)phenylboronic, và axit 5-axetyl-2-clo phenylboronic thay cho axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboronic, và bằng phương pháp tương tự như ở ví dụ bào chế 1 (1) và (2), hợp chất J được thu được.

Hợp chất raxemic K được thu được bằng cách khử nhóm cacbonyl của hợp chất J bằng natri borohydrua.

Hợp chất raxemic M được thu được bằng cách xử lý hợp chất K theo cách giống như ở ví dụ bào chế 1 (3) và (4).

Hợp chất N ở dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang được thu được bằng cách cho hợp chất raxemic M phản ứng với hợp chất đồng phân đối hình tinh khiết E.

Hợp chất N được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel theo cách giống như ở lưu ý 1, bằng phương pháp tương tự như ở ví dụ bào chế 1 (6), hợp chất theo các ví dụ 1-200 được thu được từ hợp chất N1 là chất đồng phân không đối quang ít phân cực (Merck TLC Silicagel 60G F254 25 Glassplates, chất tách: n-hexan/ethyl axetat=2/1), và hợp chất theo các ví dụ 1-201 được thu được từ hợp chất N2 là chất đồng phân không đối quang phân cực. Mặc dù hợp chất theo các ví dụ 1-200 và 1-201 là các chất đồng phân lập thể duy nhất, cấu trúc tuyệt đối của cacbon bất đối xứng ở vị trí benzyl không được xác định.

Lưu ý 3 (các ví dụ 1-256, 1-257)

Mặc dù chúng là các chất đồng phân lập thể duy nhất, hình dạng có liên quan của chúng không được xác định.

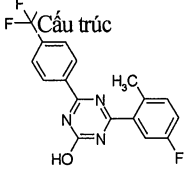
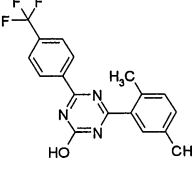
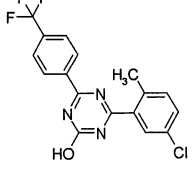
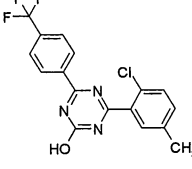
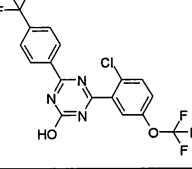
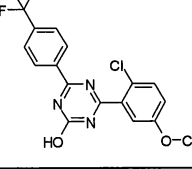
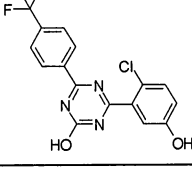
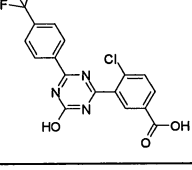
Lưu ý 4 (các ví dụ 1-266)

Mặc dù nó là một chất đồng phân lập thể, cấu trúc có liên quan của nhóm tert-butyl không được xác định.

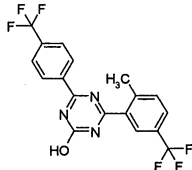
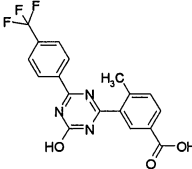
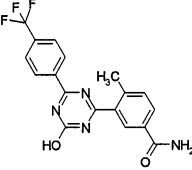
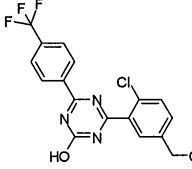
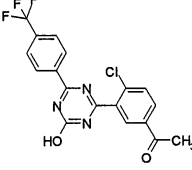
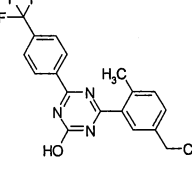
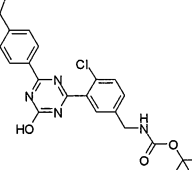
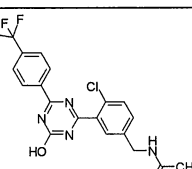
Lưu ý 5 (các ví dụ 1-267)

Mặc dù nó là một chất đồng phân lập thể, cấu trúc có liên quan của nhóm metoxy không được xác định.

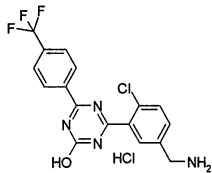
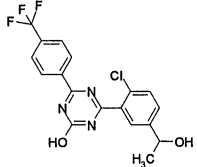
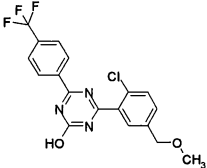
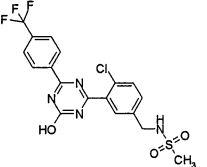
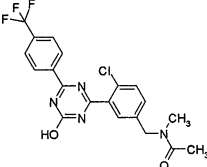
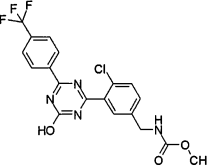
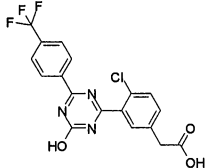
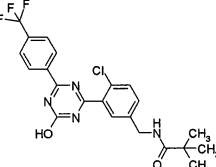
Bảng 1-1

| Ví dụ | Structure                                                                                         | NMR                                                                                                                                                                                                                    | MS(M+H) | MS(M-H) | Lưu ý |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------|
| 1-1   |  <p>Cấu trúc</p> | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,50 (3H, s), 7,38 (1H, td, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 5,3 Hz), 7,56-7,65 (1H, br m), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,33 (1H, br s). | 350     | 348     |       |
| 1-2   |                  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,35 (3H, s), 2,50 (3H, s), 7,30 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, br s), 7,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,17 (1H, br s).    | 346     | 344     |       |
| 1-3   |                  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,50 (3H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,81 (1H, br s), 7,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,33 (1H, s).               | 366     | 364     |       |
| 1-4   |                 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,38 (3H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, br s), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,49 (1H, br s).                  | 366     | 364     |       |
| 1-5   |                | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,67 (1H, br s).                 | 436     | 434     |       |
| 1-6   |                | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 3,83 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,52 (1H, br s).   | 382     | 380     |       |
| 1-7   |                | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,01 (1H, dd, J = 8,6, 2,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,17 (1H, s), 13,46 (1H, br s).              | 368     | 366     |       |
| 1-8   |                | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,53 (2H, br s).                 | 396     | 394     |       |

Bảng 1-2

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-9  |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,63 (3H, s), 7,66 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,88 (1H, dd, $J$ = 8,3, 1,7 Hz), 7,95 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,11 (1H, br s), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,41 (1H, br s).                                                                    | 400 | 398 |  |
| 1-10 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,61 (3H, s), 7,54 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,04 (1H, dd, $J$ = 7,9, 1,8 Hz), 8,30 (1H, br s), 8,55 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,23 (2H, br s).                                                                    | 376 | 374 |  |
| 1-11 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,59 (3H, s), 7,46 (1H, br s), 7,50 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,00 (1H, dd, $J$ = 7,9, 1,8 Hz), 8,01 (1H, br s), 8,24 (1H, br s), 8,56 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,28 (1H, s).                                     | 375 | 373 |  |
| 1-12 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4,58 (2H, d, $J$ = 5,5 Hz), 5,45 (1H, t, $J$ = 5,6 Hz), 7,56 (1H, dd, $J$ = 8,2, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,74 (1H, br s), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,53 (1H, br s).                          | 382 | 380 |  |
| 1-13 |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,65 (3H, s), 7,84 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,16 (1H, dd, $J$ = 8,4, 2,2 Hz), 8,38 (1H, d, $J$ = 2,2 Hz), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,65 (1H, s).                                                            | 394 | 392 |  |
| 1-14 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,22 (3H, t, $J$ = 7,7 Hz), 2,50 (3H, s), 2,66 (2H, q, $J$ = 7,6 Hz), 7,32 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,37 (1H, dd, $J$ = 7,8, 1,7 Hz), 7,55 (1H, br s), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,55 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,19 (1H, br s).            | 360 | 358 |  |
| 1-15 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,39 (9H, s), 4,20 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,66 (1H, br s), 7,93 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).                                                          | 481 | 479 |  |
| 1-16 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,89 (3H, s), 4,32 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,49 (1H, dd, $J$ = 8,3, 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, $J$ = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,46 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 8,53 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s). | 423 | 421 |  |

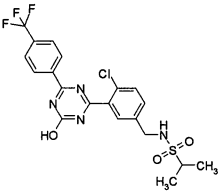
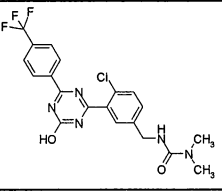
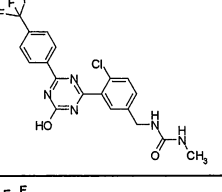
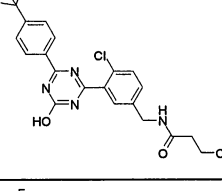
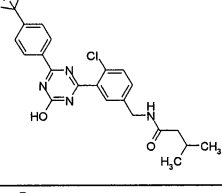
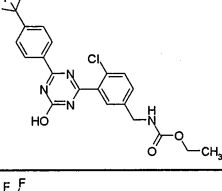
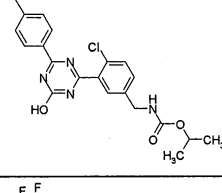
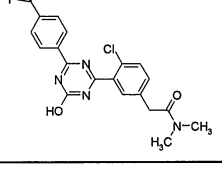
Bảng 1-3

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-17 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4,13 (2H, br s), 7,72-7,77 (2H, m), 7,93-7,97 (3H, m), 8,39 (3H, br s), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,67 (1H, s).                                                                                                                        | 381 | 379 |  |
| 1-18 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,36 (3H, d, $J$ = 6,4 Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,42 (1H, d, $J$ = 4,2 Hz), 7,57-7,62 (2H, m), 7,77 (1H, br s), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 13,52 (1H, br s).                                                  | 396 | 394 |  |
| 1-19 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,34 (3H, s), 4,50 (2H, s), 7,57 (1H, dd, $J$ = 8,3, 2,1 Hz), 7,65 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, $J$ = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,54 (1H, br s).                                           | 396 | 394 |  |
| 1-20 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,93 (3H, s), 4,25 (2H, d, $J$ = 6,4 Hz), 7,60 (1H, dd, $J$ = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,70 (1H, t, $J$ = 6,4 Hz), 7,78 (1H, d, $J$ = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,58 (1H, br s). | 459 | 457 |  |
| 1-21 |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,07 (1,0H, s), 2,08 (2,0H, s), 2,82 (1,0H, s), 2,96 (2,0H, s), 4,56 (1,3H, s), 4,64 (0,7H, s), 7,47 (1,0H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,61-7,68 (2,0H, m), 7,94 (2,0H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,53 (2,0H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,56 (1,0H, s).           | 437 | 435 |  |
| 1-22 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,56 (3H, s), 4,26 (2H, d, $J$ = 6,2 Hz), 7,50 (1H, dd, $J$ = 8,5, 2,1 Hz), 7,63 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, $J$ = 2,0 Hz), 7,80 (1H, t, $J$ = 6,2 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).    | 439 | 437 |  |
| 1-23 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,71 (2H, s), 7,53 (1H, dd, $J$ = 8,3, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,71 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 12,53 (1H, br s), 13,54 (1H, br s).                                       | 410 | 408 |  |
| 1-24 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 4,32 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, $J$ = 8,3, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,65 (1H, d, $J$ = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,18 (1H, t, $J$ = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s). | 465 | 463 |  |

Bảng 1-4

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     |  |
|------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-25 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,09 (3H, s), 5,16 (2H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,57 (1H, br s).                                                                                  | 424 | 422 |  |
| 1-26 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,59 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,50 (2H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01-8,06 (1H, br m), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).                                                   | 423 | 421 |  |
| 1-27 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,16 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).      | 437 | 435 |  |
| 1-28 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,04 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,38-2,48 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,37 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).             | 451 | 449 |  |
| 1-29 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,11-1,40 (5H, m), 1,57-1,76 (5H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s). | 491 | 489 |  |
| 1-30 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,44-1,82 (8H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).                    | 477 | 475 |  |
| 1-31 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,02 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,23 (2H, d, J = 6,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,57 (1H, br s).      | 473 | 471 |  |
| 1-32 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,31 (9H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,60-7,66 (3H, m), 7,76 (1H, br s), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,58 (1H, br s).                                                                                                                      | 501 | 499 |  |

Bảng 1-5

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-33 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,14-3,20 (1H, m), 4,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, t, J = 6,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,58 (1H, br s).                                       | 487 | 485 |  |
| 1-34 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2,81 (6H, s), 4,28 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, br s).                                                                      | 452 | 450 |  |
| 1-35 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2,56 (3H, d, J = 4,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,90 (1H, q, J = 4,6 Hz), 6,52 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).                                | 438 | 436 |  |
| 1-36 |   | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (2H, sextet, J = 7,4 Hz), 2,13 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,55 (1H, br s). | 451 | 449 |  |
| 1-37 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,96-2,06 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,42 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).                                       | 465 | 463 |  |
| 1-38 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,01 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,25 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).                                | 453 | 451 |  |
| 1-39 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,17 (6H, d, J = 6,2 Hz), 4,24 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,73-4,80 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, br s).                                                                        | 467 | 465 |  |
| 1-40 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2,85 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,80 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, br s).                                                                                              | 437 | 435 |  |

Bảng 1-6

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |     |  |
|------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-41 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,25 (9H, s), 3,47 (2H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).                                                                                          | 465 | 463 |  |
| 1-42 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,51-1,71 (4H, m), 1,83-1,92 (4H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 4,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,58 (1H, br s).                                      | 513 | 511 |  |
| 1-43 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,13 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,56-7,58 (3H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 8,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,1 Hz), 13,34 (1H, br s).                                                                                                       | 397 | 395 |  |
| 1-44 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,13 (9H, s), 1,62-1,65 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, br s), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,25 (1H, br s). | 439 | 437 |  |
| 1-45 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2,51 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,29 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,65 (1H, br s), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,22 (1H, br s).                                                                        | 362 | 360 |  |
| 1-46 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,13 (9H, s), 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41-7,46 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, br s), 8,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,26 (1H, br s).                                                                  | 439 | 437 |  |
| 1-47 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,88 (3H, s), 2,50 (3H, s), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,59 (1H, br s), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,26 (1H, br s).                                                          | 403 | 401 |  |
| 1-48 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,13 (9H, s), 2,50 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,34-7,35 (2H, br m), 7,57 (1H, br s), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,24 (1H, br s).                                                                                              | 445 | 443 |  |

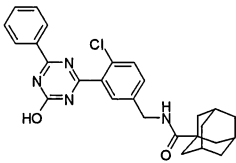
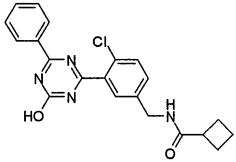
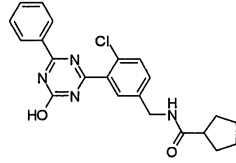
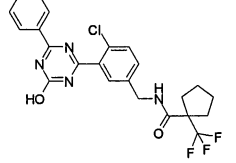
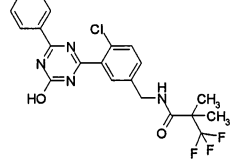
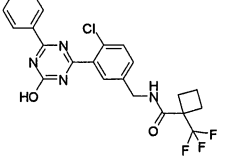
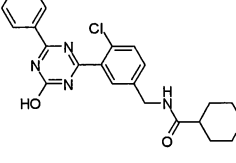
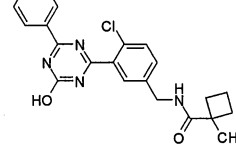
Bảng 1-7

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |
|------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1-49 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, br s), 8,16-8,20 (3H, m), 13,30 (1H, br s).                                  | 439 | 437 |
| 1-50 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 (9H, s), 1,61-1,65 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,43-7,50 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, br s), 8,16-8,18 (3H, m), 13,30 (1H, s).                                                                            | 439 | 437 |
| 1-51 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (9H, s), 1,88-1,92 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, br s), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,25 (1H, br s). | 439 | 437 |
| 1-52 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,06 (3H, s), 1,14-1,49 (8H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,52-7,59 (3H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 8,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,31 (1H, br s).                                                                       | 437 | 435 |
| 1-53 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,26 (6H, s), 3,15 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,46 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,31 (1H, br s).                                                                                               | 413 | 411 |
| 1-54 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,12 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,57-8,63 (2H, m), 13,51 (1H, br s).                                                              | 465 | 463 |
| 1-55 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,53 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, s), 8,15-8,19 (3H, m), 13,31 (1H, br s).                                                                                               | 425 | 423 |
| 1-56 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,28 (6H, s), 3,17 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,48 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,55 (1H, br s).                                                             | 481 | 479 |

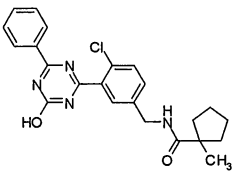
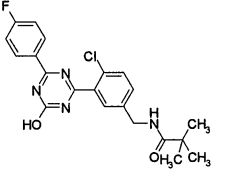
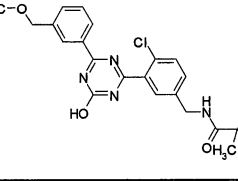
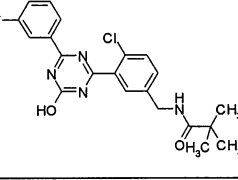
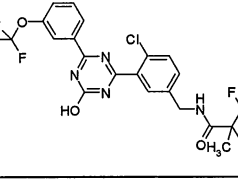
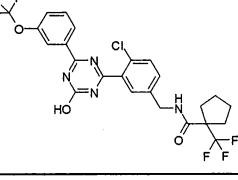
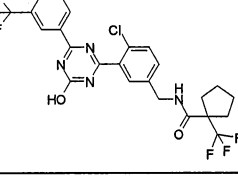
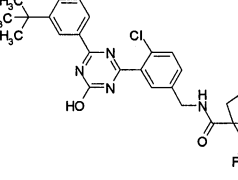
Bảng 1-8

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |  |
|------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-57 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 1,34 (9H, s), 4,31 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,15-8,18 (2H, m), 8,38 (1H, s), 13,33 (1H, br s).                                                      | 453 | 451 |  |
| 1-58 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0,72 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,08 (6H, s), 1,49 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 4,32 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,15 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,59-8,63 (2H, m), 13,54 (1H, s). | 479 | 477 |  |
| 1-59 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,37 (6H, s), 4,36 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,81 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,58-8,66 (3H, m), 13,53 (1H, br s).                                                                                        | 519 | 517 |  |
| 1-60 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 4,31 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,18 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,46 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 13,45 (1H, br s).                                                                               | 481 | 479 |  |
| 1-61 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 4,31 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63-7,73 (3H, m), 8,18 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, dt, $J = 7,4, 1,5$ Hz), 13,50 (1H, br s).                                                                            | 481 | 479 |  |
| 1-62 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,12 (9H, s), 1,34 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,09 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,30 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,57 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,16 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 13,30 (1H, br s).            | 441 | 439 |  |
| 1-63 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 2,41 (3H, s), 4,31 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,17 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 13,24 (1H, br s).                                                                 | 411 | 409 |  |
| 1-64 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,14 (9H, s), 2,40 (3H, s), 4,32 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,41-7,51 (3H, m), 7,60 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,11-8,20 (3H, m), 13,30 (1H, br s).                                                                                                                                           | 411 | 409 |  |

Bảng 1-9

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-65 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,60-1,71 (6H, m), 1,79-1,83 (6H, m), 1,94-1,98 (3H, m), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,10 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 13,34 (1H, br s).                                                      | 475 | 473 |  |
| 1-66 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,72-1,94 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 3,03-3,11 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,54-7,69 (5H, m), 8,28 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,3 Hz), 13,34 (1H, br s).                                                | 395 | 393 |  |
| 1-67 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,46-1,81 (8H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40 (1H, t, J = 6,1 Hz), 13,34 (1H, br s).                                  | 409 | 407 |  |
| 1-68 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,50-1,68 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,29-2,36 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,67 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,69 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,33 (1H, br s).                     | 477 | 475 |  |
| 1-69 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,35 (1H, br s).                                                          | 451 | 449 |  |
| 1-70 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,77-1,94 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,45-2,57 (2H, m), 4,39 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,68 (2H, m), 8,33 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,32 (1H, br s).                     | 463 | 461 |  |
| 1-71 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,08-1,42 (5H, m), 1,57-1,77 (5H, m), 2,13-2,21 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54-7,60 (3H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 8,33-8,35 (3H, m), 13,34 (1H, br s).                                                                                 | 423 | 421 |  |
| 1-72 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,35 (3H, s), 1,63-1,76 (3H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 8,18 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 13,35 (1H, br s). | 409 | 407 |  |

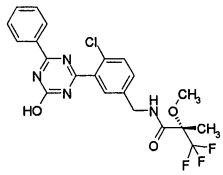
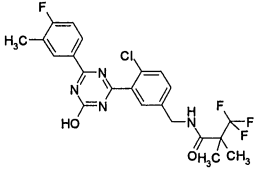
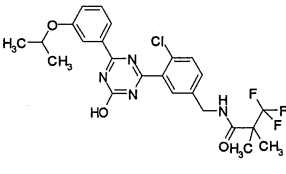
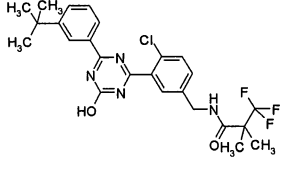
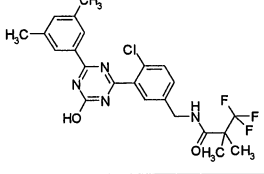
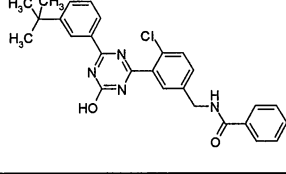
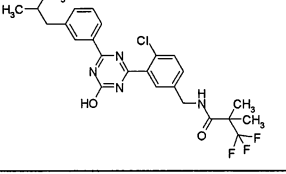
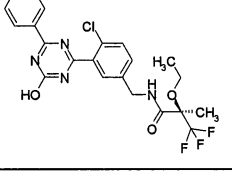
Bảng 1-10

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-73 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,19 (3H, s), 1,35-1,43 (2H, m), 1,51-1,62 (4H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 4,32 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 7,54-7,60 (3H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 8,20 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 8,34 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 13,34 (1H, br s).                                                                     | 423 | 421 |  |
| 1-74 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,12 (9H, s), 4,30 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 8,16 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 13,33 (1H, br s).                                      | 415 | 413 |  |
| 1-75 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 3,32 (3H, s), 4,31 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,50 (2H, s), 7,43 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,63 (1H, s), 8,18 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,30 (1H, s), 13,34 (1H, br s).                                                          | 441 | 439 |  |
| 1-76 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,14 (9H, s), 4,32 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz), 7,52 (1H, td, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 7,59-7,63 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,05 (1H, dt, $J = 9,8, 2,0$ Hz), 8,16-8,20 (2H, m), 13,43 (1H, br s).                                                                                      | 415 | 413 |  |
| 1-77 |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 7,69 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,63 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 13,52 (1H, br s).                                                                                 | 535 | 533 |  |
| 1-78 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,48-1,71 (4H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 4,39 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz), 7,59-7,75 (4H, m), 8,22 (1H, br s), 8,35-8,39 (1H, m), 8,72 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 13,51 (1H, br s).                                                                                              | 561 | 559 |  |
| 1-79 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,50-1,69 (4H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 4,39 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,60-7,66 (2H, m), 7,82 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,59-8,65 (2H, m), 8,71 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 13,54 (1H, br s).                                                       | 545 | 543 |  |
| 1-80 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,34 (9H, s), 1,49-1,69 (4H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 4,38 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,71 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 13,35 (1H, br s). | 533 | 531 |  |

Bảng 1-11

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |     |  |
|------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-81 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,37 (6H, s), 2,32 (3H, d, $J$ = 1,2 Hz), 4,36 (2H, d, $J$ = 5,9 Hz), 7,50-7,43 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,64 (1H, br s), 7,99 (1H, d, $J$ = 10,9 Hz), 8,08 (1H, dd, $J$ = 7,8, 1,5 Hz), 8,63 (1H, t, $J$ = 5,9 Hz), 13,36 (1H, s).                                                                                                                      | 483 | 481 |  |
| 1-82 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (9H, s), 1,31 (6H, d, $J$ = 6,0 Hz), 4,31 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 4,72-4,82 (1H, m), 7,06 (2H, d, $J$ = 8,9 Hz), 7,42 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 8,17 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 8,29 (2H, d, $J$ = 8,9 Hz), 13,12 (1H, br s).                                                                                                 | 455 | 453 |  |
| 1-83 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,17 (6H, d, $J$ = 6,3 Hz), 1,34 (9H, s), 4,23 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 4,72-4,80 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,65-7,73 (3H, m), 8,15 (1H, d, $J$ = 7,7 Hz), 8,38 (1H, s), 13,33 (1H, br s).                                                                                                                                               | 455 | 453 |  |
| 1-84 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,27 (6H, s), 1,34 (9H, s), 3,16 (3H, s), 4,33 (2H, d, $J$ = 6,3 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, $J$ = 8,1 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 8,14 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, t, $J$ = 6,3 Hz), 13,32 (1H, br s).                                                                                                          | 469 | 467 |  |
| 1-85 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,36 (3H, t, $J$ = 7,0 Hz), 1,51-1,69 (4H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 4,10 (2H, q, $J$ = 7,0 Hz), 4,38 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,20 (1H, dd, $J$ = 8,3, 2,4 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,46 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, $J$ = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz), 7,89-7,96 (1H, m), 8,71 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s). | 521 | 519 |  |
| 1-86 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,02 (9H, s), 1,37 (6H, s), 3,73 (2H, s), 4,35 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 7,08 (2H, d, $J$ = 9,1 Hz), 7,40 (1H, dd, $J$ = 8,3, 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, $J$ = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, $J$ = 1,9 Hz), 8,29 (2H, d, $J$ = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, $J$ = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).                                                                                                   | 537 | 535 |  |
| 1-87 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,53-7,71 (5H, m), 8,34 (2H, d, $J$ = 7,5 Hz), 9,04 (1H, t, $J$ = 6,3 Hz), 13,35 (1H, br s).                                                                                                                                                                                              | 467 | 465 |  |
| 1-88 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,00 (6H, d, $J$ = 6,8 Hz), 1,38 (6H, s), 1,99-2,10 (1H, m), 3,83 (2H, d, $J$ = 6,4 Hz), 4,37 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,23 (1H, dd, $J$ = 8,2, 2,6 Hz), 7,41-7,49 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84-7,88 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 8,64 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s).                                                     | 523 | 521 |  |

Bảng 1-12

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-89 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,71 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,35 (1H, br s).                                                                                                        | 467 | 465 |  |
| 1-90 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,32 (1H, br s).                              | 483 | 481 |  |
| 1-91 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,66-4,72 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,42-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84-7,86 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,32 (1H, br s). | 509 | 507 |  |
| 1-92 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,34 (9H, s), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,37-8,39 (1H, m), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s).     | 507 | 505 |  |
| 1-93 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 2,35 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,96 (2H, s), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,27 (1H, br s).                                                                          | 479 | 477 |  |
| 1-94 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,33 (9H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,45-7,50 (3H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,89-7,91 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,37 (1H, s), 9,15 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, br s).                   | 473 | 471 |  |
| 1-95 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,82-1,94 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,50 (3H, m), 7,59-7,67 (2H, m), 8,12-8,20 (2H, m), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,31 (1H, br s).                                                      | 507 | 505 |  |
| 1-96 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,46-3,54 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,70 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,86 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,35 (1H, br s).                                               | 481 | 479 |  |

Bảng 1-13

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |  |
|-------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-97  |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,46-3,54 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,70 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,86 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,35 (1H, br s).                                                                   | 481 | 479 |  |
| 1-98  |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,24 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,35-7,40 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,26 (1H, br s).                                                                               | 493 | 491 |  |
| 1-99  |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,86 (2H, q, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, s), 7,93-7,95 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,35 (1H, br s). | 549 | 547 |  |
| 1-100 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,36 (6H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,29-2,36 (2H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,37-7,48 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,18 (1H, s), 8,61 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,31 (1H, br s).        | 505 | 503 |  |
| 1-101 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,25 (9H, s), 1,84-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,45 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,24 (1H, br s).                                     | 453 | 451 |  |
| 1-102 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,58-1,69 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,46 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14-8,18 (2H, m), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).                                         | 493 | 491 |  |
| 1-103 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,46 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,60-7,75 (4H, m), 8,22 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,52 (1H, br s).                                                                                                              | 551 | 549 |  |
| 1-104 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (3H, s), 1,58-1,69 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 8,13-8,19 (2H, m), 9,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,31 (1H, br s).                                              | 509 | 507 |  |

Bảng 1-14

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     |  |
|-------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-105 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 2,34 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,67 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,38 (1H, br s).                                             | 499 | 497 |  |
| 1-106 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 2,32 (3H, d, J = 1,3 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, s), 8,19-8,25 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,33 (1H, br s).                          | 499 | 497 |  |
| 1-107 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (6H, s), 2,94-3,06 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,41-7,68 (5H, m), 8,13-8,19 (1H, m), 8,22 (1H, br s), 8,64 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,33 (1H, br s).                                                                                                | 493 | 491 |  |
| 1-108 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,25 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,54 (3H, s), 2,94-3,07 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,31-4,46 (2H, m), 7,42-7,71 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,22 (1H, br s), 9,04 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).                                                                                  | 509 | 507 |  |
| 1-109 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,37 (6H, s), 2,07-2,00 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,13 (1H, br s). | 523 | 521 |  |
| 1-110 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 2,70 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,54 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,19 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).                                             | 479 | 477 |  |
| 1-111 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 2,40 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41-7,50 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,11-8,18 (2H, m), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).                                                                                                        | 465 | 463 |  |
| 1-112 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 2,42 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,61 (2H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,39 (1H, br s).                                  | 499 | 497 |  |

Bảng 1-15

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |     |  |
|-------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-113 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,89 (2H, q, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,24 (1H, br s).                                           | 549 | 547 |  |
| 1-114 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (6H, s), 1,63 (2H, q, J = 6,6 Hz), 1,79 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,59 (1H, t, J = 6,0 Hz). | 537 | 535 |  |
| 1-115 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 2,55 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,26 (1H, s).                                                                            | 497 | 495 |  |
| 1-116 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,37 (6H, s), 1,94-1,80 (4H, m), 2,11-2,04 (2H, m), 2,77-2,69 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 8,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s). | 535 | 533 |  |
| 1-117 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,27 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,38 (6H, s), 3,19-3,28 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,33 (1H, dd, J = 7,5, 2,2 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,36 (1H, br s).                                      | 511 | 509 |  |
| 1-118 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (6H, s), 1,56-1,67 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,66 (2H, m), 8,21-8,30 (2H, m), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,34 (1H, br s).                                            | 511 | 509 |  |
| 1-119 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 2,01 (3H, t, J = 19,0 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,46 (1H, br s).                                          | 515 | 513 |  |
| 1-120 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,37 (6H, s), 2,04-2,10 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,49-8,53 (2H, m), 8,56-8,62 (1H, m).                              | 591 | 589 |  |

Bảng 1-16

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |  |
|-------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-121 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,23 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,54 (3H, s), 2,70 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (1H, s), 8,13-8,19 (2H, m), 9,03 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 13,31 (1H, br s).                                                                               | 495 | 493 |  |
| 1-122 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0,99 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,38 (6H, s), 1,76 (2H, m), 4,04 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,36 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,62 (1H, s), 8,29 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,63 (1H, s), 13,14 (1H, s).                                         | 509 | 507 |  |
| 1-123 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,00 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,54 (3H, s), 1,98-2,12 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,86 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,30-4,45 (2H, m), 7,09 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,66 (1H, br s), 8,30 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 9,03 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 13,14 (1H, br s).           | 539 | 537 |  |
| 1-124 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,21 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,38 (6H, s), 2,71 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,37 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 9,3$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 7,59-7,66 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,30 (1H, dd, $J = 7,7, 2,2$ Hz), 8,65 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 13,35 (1H, br s).                              | 497 | 495 |  |
| 1-125 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,75-2,00 (2H, m), 2,28-2,43 (5H, m), 2,45-2,61 (2H, m), 4,40 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (1H, br s), 8,19-8,32 (2H, m), 8,81 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 13,33 (1H, br s).                                                   | 495 | 493 |  |
| 1-126 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,46 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, br s), 7,94 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,53 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,04 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 13,56 (1H, br s).                                                                                | 535 | 533 |  |
| 1-127 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,20-1,39 (4H, m), 2,32 (3H, s), 4,35 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,18-8,31 (2H, m), 8,48 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 13,32 (1H, br s).                                                                              | 481 | 479 |  |
| 1-128 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0,41 (2H, dd, $J = 5,8, 4,0$ Hz), 0,55 (2H, dd, $J = 5,2, 4,0$ Hz), 1,19 (3H, s), 1,38 (6H, s), 3,87 (2H, s), 4,36 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,63 (1H, s), 8,29 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,64 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 13,14 (1H, s). | 535 | 533 |  |

Bảng 1-17

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |     |  |
|-------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-129 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,39 (6H, s), 2,43 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,39 (1H, br s).                                     | 499 | 497 |  |
| 1-130 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,55 (1H, br s).                         | 561 | 559 |  |
| 1-131 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (6H, s), 1,45 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 3,17 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,08 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,44 (1H, s), 7,60 (m, s), 8,31 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,64 (1H, s), 13,14 (1H, s).                                      | 523 | 521 |  |
| 1-132 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (6H, s), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (aH, brs), 7,60 (2H, brs), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,13 (1H, s).                                                                    | 495 | 493 |  |
| 1-133 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,34 (2H, m), 0,57 (2H, m), 1,23 (1H, m), 1,37 (6H, s), 3,92 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, s), 7,42 (1H, s), 7,59 (2H, s), 8,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,13 (1H, s).                                                                    | 521 | 519 |  |
| 1-134 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, s), 8,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 10,46 (1H, s).                                                                                      | 467 | 465 |  |
| 1-135 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,74-0,87 (2H, m), 1,01-1,09 (2H, m), 1,38 (6H, s), 2,07-2,15 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J = 7,4, 1,9 Hz), 8,15-8,21 (1H, m), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s). | 509 | 507 |  |
| 1-136 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,58-7,68 (3H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,39 (1H, br s).                                                                       | 515 | 513 |  |

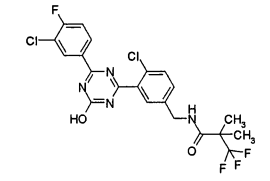
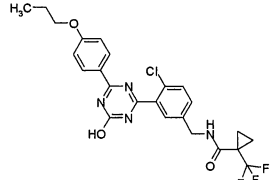
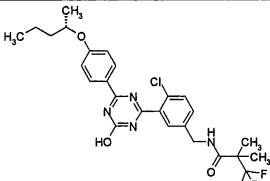
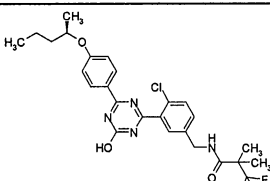
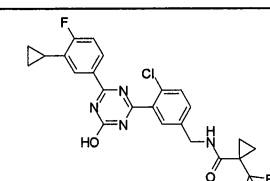
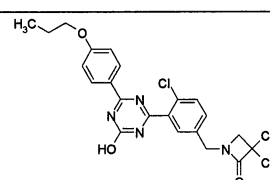
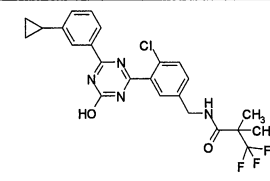
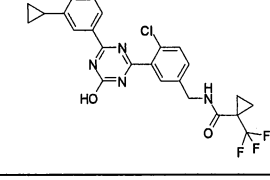
Bảng 1-18

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |  |
|-------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-137 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 0,99 (3H, t, $J$ = 7,4 Hz), 1,54 (3H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,04 (2H, t, $J$ = 6,6 Hz), 4,32-4,43 (2H, m), 7,07 (2H, d, $J$ = 9,0 Hz), 7,42 (1H, dd, $J$ = 8,3, 1,9 Hz), 7,58 (1H, d, $J$ = 8,3 Hz), 7,65 (1H, d, $J$ = 1,9 Hz), 8,29 (2H, d, $J$ = 9,0 Hz), 9,03 (1H, t, $J$ = 6,6 Hz), 13,15 (1H, br s). | 525 | 523 |  |
| 1-138 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,54 (3H, s), 2,01 (3H, t, $J$ = 19,0 Hz), 3,36 (3H, s, $J$ = 8,8 Hz), 4,38 (2H, dd, $J$ = 6,3, 2,8 Hz), 7,44 (1H, dd, $J$ = 8,4, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, $J$ = 2,1 Hz), 7,73 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,42 (2H, d, $J$ = 8,4 Hz), 9,03 (1H, t, $J$ = 6,3 Hz), 13,47 (1H, s).                     | 531 | 529 |  |
| 1-139 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 3,86 (3H, s), 4,37 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,10 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, $J$ = 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, $J$ = 8,6 Hz), 7,64 (1H, s), 8,32 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 13,15 (1H, s).                                                                                          | 481 | 479 |  |
| 1-140 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, d, $J$ = 6,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 4,77 (1H, m), 7,06 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,29 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, $J$ = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).                                                              | 509 | 507 |  |
| 1-141 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 1,66 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,07 (2H, m), 4,36 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 4,81 (1H, m), 6,98 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,62 (1H, s), 8,28 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, $J$ = 5,8 Hz), 13,14 (1H, s).                                                | 521 | 519 |  |
| 1-142 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 2,83 (2H, td, $J$ = 11,3, 5,5 Hz), 4,33 (2H, t, $J$ = 5,8 Hz), 4,37 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 7,12 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,32 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 8,64 (1H, d, $J$ = 6,0 Hz), 13,18 (1H, s).                                                                     | 563 | 561 |  |
| 1-143 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,38 (3H, s), 1,39 (6H, s), 4,18 (2H, s), 4,32 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 4,37 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 4,51 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 7,15 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, $J$ = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, $J$ = 7,7 Hz), 7,64 (1H, s), 8,33 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, $J$ = 5,8 Hz), 13,17 (1H, s).                    | 551 | 549 |  |
| 1-144 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 3,32 (3H, s), 3,69 (2H, t, $J$ = 4,4 Hz), 4,21 (2H, t, $J$ = 4,4 Hz), 4,37 (2H, d, $J$ = 5,8 Hz), 7,11 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, $J$ = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, $J$ = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 8,31 (2H, d, $J$ = 8,8 Hz), 8,63 (1H, d, $J$ = 5,8 Hz), 13,15 (1H, s).                                  | 525 | 523 |  |

Bảng 1-19

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |  |
|-------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-145 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,80 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,21 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,17 (1H, s). | 565 | 563 |  |
| 1-146 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 1,84 (3H, t, J = 2,2 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,87 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,17 (1H, s).                                                                   | 519 | 517 |  |
| 1-147 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 2,53 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,34 (1H, s), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,53 (1H, br s).                                                                      | 533 | 531 |  |
| 1-148 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,54 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,33-4,44 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,35 (1H, s), 9,04 (1H, t, J = 6,4 Hz), 13,53 (1H, br s).                                                               | 549 | 547 |  |
| 1-149 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,22-1,36 (4H, m), 2,53 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, s), 8,47 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,53 (1H, br s).                                                                 | 531 | 529 |  |
| 1-150 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,32 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58-7,67 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,12 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,23 (1H, br s).                                                                                               | 479 | 477 |  |
| 1-151 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,54 (3H, s), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 8,20-8,26 (1H, m), 8,29 (1H, dd, J = 7,6, 2,3 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,35 (1H, br s).                          | 513 | 511 |  |
| 1-152 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1,19-1,27 (5H, m), 1,32-1,37 (2H, m), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,21-8,26 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J = 7,5, 2,0 Hz), 8,48 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,34 (1H, br s).                                   | 495 | 493 |  |

Bảng 1-20

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-153 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.39 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.66 (3H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J = 7.4, 2.1 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.48 (0H, br s).                                                                                                                               | 503 | 501 |  |
| 1-154 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.27 (2H, m), 1.31-1.37 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.47 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).          | 507 | 505 |  |
| 1-155 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.37 (6H, s), 1.43 (2H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.67 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.62 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s). | 537 | 535 |  |
| 1-156 |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.36 (6H, s), 1.43 (2H, m), 1.51-1.60 (1H, m), 1.65 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.62 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, s). | 537 | 535 |  |
| 1-157 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.77-0.83 (2H, m), 1.02-1.08 (2H, m), 1.22-1.27 (2H, m), 1.31-1.36 (2H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).           | 507 | 505 |  |
| 1-158 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21 (6H, s), 1.76 (2H, m), 3.03 (2H, s), 4.04 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.40 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 13.14 (1H, s).                                                                        | 453 | 451 |  |
| 1-159 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.72-0.77 (2H, m), 0.97-1.04 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.99-2.07 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.34-7.45 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                         | 491 | 489 |  |
| 1-160 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.72-0.78 (2H, m), 0.98-1.04 (2H, m), 1.21-1.27 (2H, m), 1.31-1.36 (2H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.30 (1H, br s).                                                 | 489 | 487 |  |

Bảng 1-21

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |  |
|-------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-161 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.32-1.38 (9H, m), 2.55 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br s), 8.61 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.08 (1H, br s).                                                                                                   | 509 | 507 |  |
| 1-162 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, q, J = 5.1 Hz), 0.57-0.60 (2H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 1.54 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.37 (2H, dd, J = 5.9, 2.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.02 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.14 (1H, br s).                  | 537 | 535 |  |
| 1-163 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.57-0.61 (2H, m), 1.22-1.35 (5H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.15 (1H, br s).                                         | 519 | 517 |  |
| 1-164 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.05 (2H, m), 1.10 (2H, m), 1.38 (6H, s), 4.20 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.18 (1H, s).                                                                                         | 589 | 587 |  |
| 1-165 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.77-0.82 (2H, m), 1.01-1.07 (2H, m), 1.54 (3H, s), 2.07-2.15 (1H, m), 3.35 (3H, s), 4.31-4.44 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 9.02 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.31 (1H, br s).                                             | 525 | 523 |  |
| 1-166 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.19-1.31 (7H, m), 2.59 (2H, q, J = 12.1 Hz), 3.93 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.35 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).                                | 535 | 533 |  |
| 1-167 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.11-0.16 (2H, m), 0.41-0.48 (2H, m), 0.79-0.90 (1H, m), 1.38 (6H, s), 1.65 (2H, q, J = 6.5 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.15 (1H, br s). | 535 | 533 |  |
| 1-168 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.32-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.01 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.19-1.30 (1H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 8.25-8.32 (3H, m), 13.13 (1H, br s).       | 493 | 491 |  |

Bảng 1-22

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |  |
|-------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-169 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.32-0.38 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m), 1.20-1.29 (1H, m), 1.74 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).                                        | 575 | 573 |  |
| 1-170 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.20-1.31 (1H, m), 1.57-1.90 (6H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.31-4.33 (2H, br m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s). | 529 | 527 |  |
| 1-171 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 0.79 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.54 (5H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.14 (1H, br s).         | 481 | 479 |  |
| 1-172 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99-1.33 (5H, m), 1.38 (6H, s), 1.62-1.86 (6H, m), 3.89 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.15 (1H, br s).                                         | 563 | 561 |  |
| 1-173 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.11 (6H, s), 1.17 (6H, s), 1.20-1.29 (2H, m), 3.93 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.14 (1H, br s).        | 507 | 505 |  |
| 1-174 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.51 (3H, s), 7.49-7.46 (3H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.46 (1H, s).                                                                                                                                            | 389 | 387 |  |
| 1-175 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.36 (2H, td, J = 5.2, 3.9 Hz), 0.56-0.60 (2H, m), 1.23-1.30 (1H, m), 1.38 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 8.61 (1H, t, J = 5.8 Hz).                    | 535 | 533 |  |

Bảng 1-23

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     |  |
|-------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-176 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.30 (2H, td, J = 5.3, 4.0 Hz), 0.56 (2H, ddd, J = 9.2, 5.3, 3.1 Hz), 1.22-1.27 (1H, m), 1.38 (6H, s), 2.29 (6H, s), 3.69 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.02 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.18 (1H, br s).                                 | 549 | 547 |  |
| 1-177 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.54 (3H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.55 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.36 (3H, s), 4.31-4.45 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.26 (1H, br s).                                                       | 523 | 521 |  |
| 1-178 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.39 (4H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.15 (1H, br s).                                                | 521 | 519 |  |
| 1-179 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.94 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.27-1.36 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.41-1.49 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.13 (1H, br s). | 577 | 575 |  |
| 1-180 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.37 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.55-1.64 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.27 (1H, br s).                                                    | 507 | 505 |  |
| 1-181 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.7 Hz), 1.26-1.37 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.55-1.64 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.27 (1H, br s).                                             | 523 | 521 |  |
| 1-182 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (6H, t, J = 6.0 Hz), 1.37 (6H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.02 (1H, d, J = 2.4 Hz).                                       | 524 | 522 |  |
| 1-183 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.24 (6H, s), 2.32 (3H, d, J = 1.3 Hz), 2.59 (2H, q, J = 12.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.32 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                    | 497 | 495 |  |

Bảng 1-24

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |   |
|-------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|
| 1-184 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0.29-0.39 (2H, m), 0.47-0.55 (2H, m), 1.08-1.17 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.38 (6H, s), 4.10-4.18 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.13 (1H, br s). | 535 | 533 |   |
| 1-185 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0.29-0.39 (2H, m), 0.47-0.55 (2H, m), 1.08-1.17 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.38 (6H, s), 4.10-4.18 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.13 (1H, br s). | 535 | 533 |   |
| 1-186 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1.37 (6H, s), 2.28 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.59 (1H, t, J = 6.0 Hz).                                                    | 505 | 503 |   |
| 1-187 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1.02 (9H, s), 3.75 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.13 (1H, br s).                                                                                         | 400 | 398 |   |
| 1-188 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.33 (3H, s), 5.02-5.10 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.60 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.18-8.24 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 13.32 (1H, s).                                                                              | 513 | 511 | 1 |
| 1-189 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.54 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, s), 8.19-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 13.33 (1H, br s).                                     | 513 | 511 | 1 |
| 1-190 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 0.33-0.37 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 1.21-1.30 (1H, m), 2.85 (3H, br s), 2.90 (3H, br s), 3.94 (2H, d, J = 7.1 Hz), 5.13 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56-7.67 (2H, br m), 7.78 (1H, br s), 8.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.15 (1H, br s).                                                                 | 455 | 453 |   |
| 1-191 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1.30-1.40 (9H, m), 1.44-1.55 (3H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.63-2.70 (1H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, t, J = 6.0 Hz).                                                       | 557 | 555 |   |

Bảng 1-25

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |  |
|-------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-192 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, dt, J = 7.9, 2.8 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 1.21-1.30 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.33 (1H, s), 13.31 (1H, s).                                   | 398 | 396 |  |
| 1-193 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.2, 4.1 Hz), 0.56-0.62 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.14 (1H, s). | 397 | 395 |  |
| 1-194 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, q, J = 4.8 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.24 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.63-8.67 (1H, m), 13.19 (1H, s).  | 411 | 409 |  |
| 1-195 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.57-0.61 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.30 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.16 (1H, s).              | 425 | 423 |  |
| 1-196 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 1.51 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.15 (1H, br s).                                                                                     | 551 | 549 |  |
| 1-197 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 3.34 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.14 (1H, br s).                                                            | 414 | 412 |  |
| 1-198 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.65 (2H, td, J = 6.6, 5.1 Hz), 3.75 (2H, s), 4.69 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, br s).                                  | 414 | 412 |  |
| 1-199 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 2.89 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.25 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, s).                               | 428 | 426 |  |

Bảng 1-26

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |   |
|-------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|
| 1-200 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.45 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.49 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.14 (1H, br s).                                                                                       | 567 | 565 | 2 |
| 1-201 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.47 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.54 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.02-5.11 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 8.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.15 (1H, br s).                                             | 567 | 565 | 2 |
| 1-202 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.48 (6H, s), 4.29 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.03 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.33 (1H, br s).                                                      | 459 | 457 |   |
| 1-203 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.00 (9H, t, $J = 16.5$ Hz), 1.29 (6H, s), 2.80 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.30 (4H, s), 3.34 (3H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.73 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.00 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 13.10 (1H, br s). | 551 | 549 |   |
| 1-204 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.89 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.02 (9H, s), 1.81-1.91 (1H, m), 3.25 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.75 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 13.12 (1H, s).                                                              | 456 | 454 |   |
| 1-205 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (9H, s), 1.28-1.37 (2H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.31 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 13.09 (1H, s).                                           | 426 | 424 |   |
| 1-206 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.51 (6H, s), 1.84-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.05 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 8.26 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.26 (1H, br s).                                                                                  | 521 | 519 |   |
| 1-207 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.01 (9H, s), 3.75 (2H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.55 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 13.21 (1H, br s).                                                                                            | 434 | 432 |   |

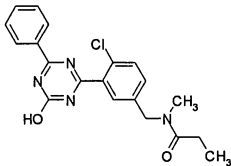
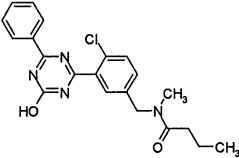
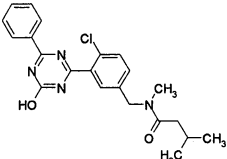
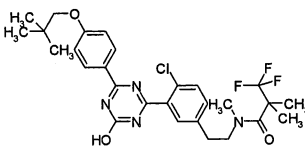
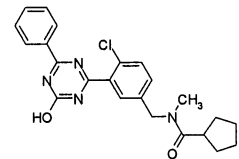
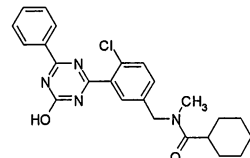
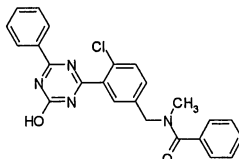
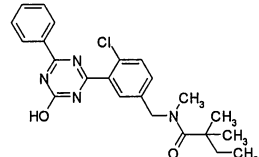
Bảng 1-27

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |  |
|-------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-208 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (9H, s), 1.39 (6H, s), 3.74 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.23 (1H, br s).         | 571 | 569 |  |
| 1-209 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.07 (9H, s), 1.12 (3H, t, J = 5.8 Hz), 1.48 (9H, br s), 3.27 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.48 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, br s), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, s), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).                              | 527 | 525 |  |
| 1-210 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, dt, J = 19.7, 7.2 Hz), 3.76 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.74 (2H, s), 7.97 (1H, s), 8.33 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.05 (2H, s).                                | 427 | 425 |  |
| 1-211 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.00-1.32 (5H, m), 1.51 (6H, s), 1.61-1.85 (6H, m), 3.05 (3H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.65 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 8.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 13.14 (1H, br s).                  | 577 | 575 |  |
| 1-212 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 3.24 (2H, q, J = 9.5 Hz), 3.75 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.11 (1H, s).                                                                       | 481 | 479 |  |
| 1-213 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.30-1.41 (3H, m), 1.44-1.56 (9H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 3.05 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 8.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.36 (1H, br s). | 571 | 569 |  |
| 1-214 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 1.09 (6H, s), 2.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.40 (1H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, br s).                                 | 442 | 440 |  |
| 1-215 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 1.10 (6H, s), 2.81 (2H, s), 3.17 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.10 (1H, s).                  | 456 | 454 |  |

Bảng 1-28

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |  |
|-------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-216 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.00 (9H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.73 (2H, s), 3.82-3.88 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.08 (1H, s).                                        | 428 | 426 |  |
| 1-217 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 1.20 (9H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.11 (1H, br s).                                                                           | 497 | 495 |  |
| 1-218 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.81 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.95 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 13.11 (1H, br s).                                                                           | 469 | 467 |  |
| 1-219 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.30-1.40 (3H, m), 1.46-1.55 (3H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 1.80-1.90 (3H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 3.25 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.53 (2H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.33 (1H, br s). | 476 | 474 |  |
| 1-220 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.51 (6H, s), 3.06 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.7 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                                                                             | 465 | 463 |  |
| 1-221 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.24 (9H, s), 3.02 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                                                                       | 465 | 463 |  |
| 1-222 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (1.8H, d, J = 6.7 Hz), 1.04 (4.2H, d, J = 6.7 Hz), 2.84 (0.9H, s), 2.84-2.88 (0.3H, m), 2.90-2.97 (0.7H, m), 3.01 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.71 (0.6H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).               | 397 | 395 |  |
| 1-223 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.79 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 13.17 (1H, br s).                                                                                      | 533 | 531 |  |

Bảng 1-29

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-224 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.97-1.05 (3H, m), 2.34-2.43 (2H, m), 2.85 (0.9H, s), 2.96 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.65 (0.6H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54-7.69 (5H, m), 8.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.35 (1H, br s).                                                                                  | 383 | 381 |  |
| 1-225 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.84-0.93 (3H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.84 (0.9H, s), 2.96 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.66 (0.6H, s), 7.41-7.46 (1H, m), 7.54-7.69 (5H, m), 8.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                        | 397 | 395 |  |
| 1-226 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.87-0.93 (6H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.22-2.28 (2H, m), 2.84 (0.9H, s), 2.97 (2.1H, s), 4.58 (1.4H, s), 4.66 (0.6H, s), 7.40-7.46 (1H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 8.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 13.34 (1H, br s).                                            | 411 | 409 |  |
| 1-227 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.43 (6H, s), 2.88 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.74 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 13.11 (1H, br s). | 565 | 563 |  |
| 1-228 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.46-1.86 (8H, m), 2.83 (0.9H, s), 2.96-3.10 (1H, m), 3.01 (2.1H, s), 4.57 (1.4H, s), 4.72 (0.6H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 13.33 (1H, br s).                                                      | 423 | 421 |  |
| 1-229 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.10-1.43 (5H, m), 1.58-1.77 (5H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 2.81 (0.9H, s), 3.01 (2.1H, s), 4.56 (1.4H, s), 4.70 (0.6H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.59-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 13.34 (1H, br s).                                            | 437 | 435 |  |
| 1-230 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.87-2.97 (3H, m), 4.54 (0.8H, s), 4.75 (1.2H, s), 7.39-7.51 (5.4H, m), 7.54-7.61 (2.6H, m), 7.62-7.70 (2.4H, m), 7.74-7.83 (0.6H, m), 8.35 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 13.35 (1H, br s).                                                                                                | 431 | 429 |  |
| 1-231 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.79 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.19 (6H, s), 1.64 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.02 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 13.33 (1H, br s).                                                          | 425 | 423 |  |

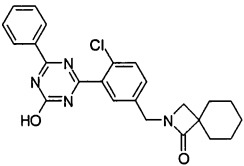
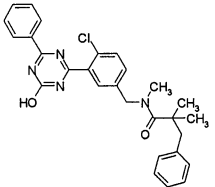
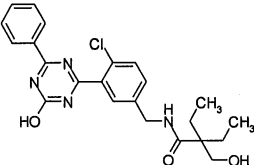
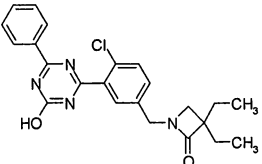
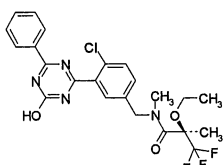
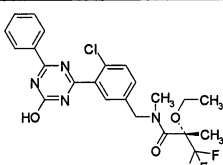
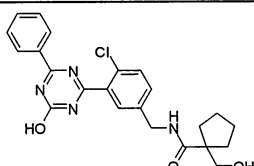
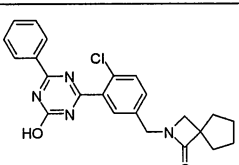
Bảng 1-30

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |     |  |
|-------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-232 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.88 (6H, d, $J$ = 6.7 Hz), 1.35 (9H, s), 1.84-1.95 (1H, m), 2.55 (2H, d, $J$ = 7.4 Hz), 2.90 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J$ = 8.1 Hz), 7.41 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 8.26 (2H, d, $J$ = 8.1 Hz), 13.24 (1H, br s). | 467 | 465 |  |
| 1-233 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.75-0.84 (6H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.47-1.60 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.88 (0.9H, s), 3.03 (2.1H, s), 4.61 (1.4H, s), 4.72 (0.6H, s), 7.41-7.47 (1H, m), 7.56 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.33 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 13.35 (1H, br s).          | 425 | 423 |  |
| 1-234 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.37 (6H, s), 2.78 (0.6H, br s), 3.14 (3H, s), 3.23 (2.4H, br s), 4.59 (1.6H, s), 5.09 (0.4H, br s), 7.45 (1H, d, $J$ = 7.9 Hz), 7.56 (2H, t, $J$ = 7.9 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.33 (2H, d, $J$ = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).                                        | 427 | 425 |  |
| 1-235 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.12 (3H, t, $J$ = 6.8 Hz), 1.50 (6H, s), 3.42 (2H, br s), 3.75 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J$ = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 8.30 (2H, d, $J$ = 8.8 Hz), 13.14 (1H, s).                    | 565 | 563 |  |
| 1-236 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.21 (6H, s), 3.04 (2H, s), 4.41 (2H, s), 7.48 (1H, d, $J$ = 8.6 Hz), 7.57 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz), 7.64-7.71 (3H, m), 8.35 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                                   | 395 | 393 |  |
| 1-237 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.48 (6H, s), 2.45 (3H, br s), 4.55 (2H, br s), 7.18 (1H, t, $J$ = 7.2 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.53-7.68 (5H, m), 8.35 (2H, d, $J$ = 8.1 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                  | 473 | 471 |  |
| 1-238 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.56-1.67 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 3.02 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.55 (2H, t, $J$ = 8.0 Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 8.34 (2H, d, $J$ = 8.0 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                        | 491 | 489 |  |
| 1-239 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.23 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.43 (2H, s), 4.63 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.54-7.70 (5H, m), 8.34 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 13.36 (1H, br s).                                                                                                   | 441 | 439 |  |

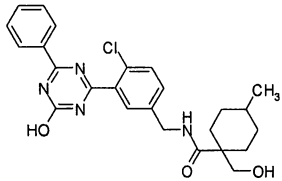
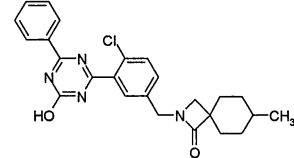
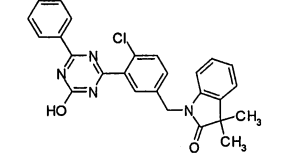
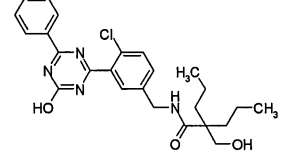
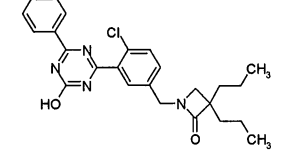
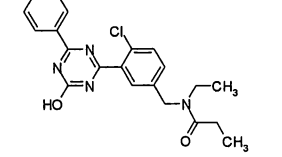
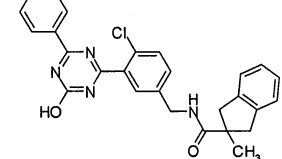
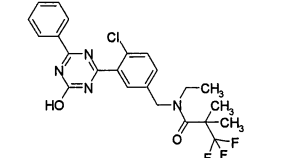
Bảng 1-31

|       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |  |
|-------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-240 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.07 (6H, s), 1.83 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.44 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                      | 409 | 407 |  |
| 1-241 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.15 (6H, s), 1.64-1.69 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.53 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.33 (1H, br s).                                          | 423 | 421 |  |
| 1-242 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.61 (3H, s), 2.82 (0.6H, br s), 3.23 (2.4H, s), 3.37 (3H, s), 4.64 (1.6H, s), 4.87-5.12 (0.4H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                  | 481 | 479 |  |
| 1-243 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.61 (3H, s), 2.82 (0.6H, br s), 3.23 (2.4H, s), 3.37 (3H, s), 4.64 (1.6H, s), 4.87-5.12 (0.4H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                  | 481 | 479 |  |
| 1-244 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.18-1.31 (3H, m), 1.46-1.59 (3H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 13.36 (1H, br s).                        | 505 | 503 |  |
| 1-245 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15-1.25 (8H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 3.02 (3H, s), 4.61 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.34 (1H, br s).                                          | 439 | 437 |  |
| 1-246 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.88 (0.9H, s), 3.04-3.22 (6.1H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 4.62 (1.4H, s), 4.80 (0.6H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.35 (1H, br s).                                                            | 471 | 469 |  |
| 1-247 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.14-1.36 (5H, m), 1.38-1.50 (3H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.37 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.75 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.09 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.32 (1H, br s). | 453 | 451 |  |

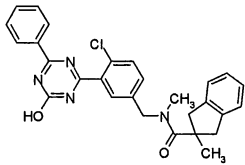
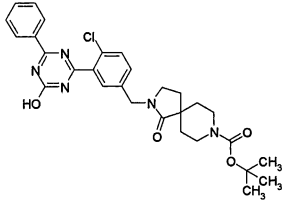
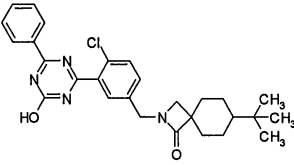
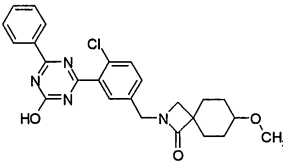
Bảng 1-32

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 1-248 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.26-1.37 (3H, m), 1.42-1.50 (1H, m), 1.59-1.71 (6H, m), 3.02 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                 | 435 | 433 |  |
| 1-249 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.21 (6H, s), 2.94 (2H, s), 3.11 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.06-7.10 (2H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.55 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.59-7.67 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 13.35 (1H, br s).                                     | 453 | 451 |  |
| 1-250 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.71 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.51 (4H, q, J = 7.4 Hz), 3.47 (2H, d, J = 4.0 Hz), 4.34 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.62 (1H, br s), 7.48 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.3 Hz), 13.34 (1H, br s).                | 441 | 439 |  |
| 1-251 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.87 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.52-1.63 (4H, m), 3.01 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.64-7.72 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.35 (1H, br s).                                                                                   | 423 | 421 |  |
| 1-252 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (0.6H, br s), 1.17 (2.4H, t, J = 6.9 Hz), 1.62 (3H, s), 2.81 (0.6H, s), 3.25 (2.4H, s), 3.54-3.67 (2H, m), 4.63 (1.6H, s), 4.90-5.17 (0.4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s). | 495 | 493 |  |
| 1-253 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (0.6H, br s), 1.17 (2.4H, t, J = 6.9 Hz), 1.62 (3H, s), 2.81 (0.6H, s), 3.25 (2.4H, s), 3.54-3.67 (2H, m), 4.63 (1.6H, s), 4.90-5.17 (0.4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s). | 495 | 493 |  |
| 1-254 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.51-1.55 (6H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.99 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 8.12 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.7 Hz), 13.34 (1H, br s).                                    | 439 | 437 |  |
| 1-255 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.53-1.68 (4H, m), 1.77-1.89 (4H, m), 3.17 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.64-7.69 (3H, m), 8.35 (2H, d, J = 7.6 Hz).                                                                                                      | 421 | 419 |  |

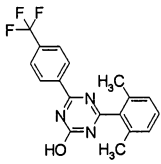
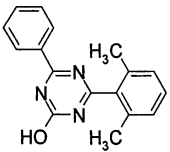
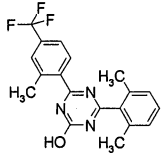
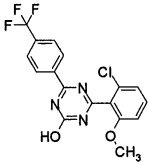
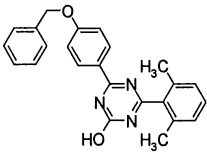
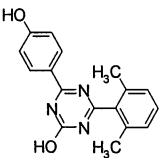
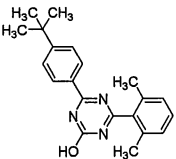
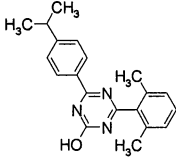
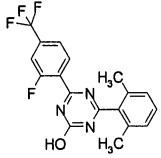
Bảng 1-33

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |     |   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|
| 1-256 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.69 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.85-0.98 (2H, m), 1.06-1.28 (3H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 3.28 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.73 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 8.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.34 (1H, br s). | 467 | 465 | 3 |
| 1-257 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.33-1.46 (3H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.94 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                              | 449 | 447 | 3 |
| 1-258 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.32 (1H, br s).               | 457 | 455 |   |
| 1-259 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.77 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.03-1.19 (4H, m), 1.36-1.50 (4H, m), 3.46 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.62 (1H, br s), 7.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 8.12 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.35 (1H, br s).                                       | 469 | 467 |   |
| 1-260 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.84 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.14-1.29 (2H, m), 1.30-1.58 (6H, m), 3.02 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.57 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.64-7.70 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.36 (1H, br s).                                                                                 | 451 | 449 |   |
| 1-261 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.96-1.06 (3.9H, m), 1.10 (2.1H, t, J = 7.2 Hz), 2.31 (0.6H, q, J = 7.2 Hz), 2.42 (1.4H, q, J = 7.2 Hz), 3.29-3.35 (2H, m), 4.56 (1.4H, s), 4.63 (0.6H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54-7.69 (5H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                 | 397 | 395 |   |
| 1-262 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.28 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 15.7 Hz), 3.36 (2H, d, J = 15.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.52-7.62 (4H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.41 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).               | 471 | 469 |   |
| 1-263 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.13 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.50 (6H, s), 3.42 (2H, br s), 4.66 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                                                      | 479 | 477 |   |

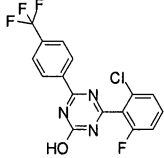
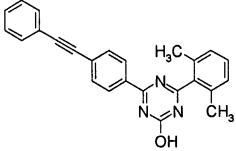
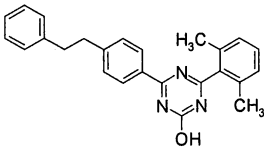
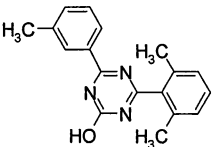
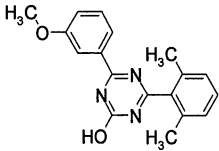
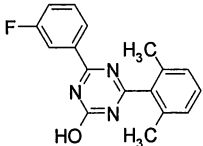
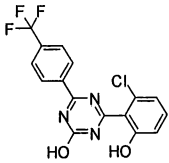
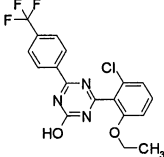
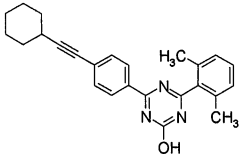
Bảng 1-34

|       |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---|
| 1-264 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.31 (3H, s), 2.91 (2H, d, J = 16.0 Hz), 3.04 (3H, br s), 3.51 (2H, d, J = 16.0 Hz), 4.66 (2H, br s), 7.11-7.15 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 8.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).          | 485 | 483 |   |
| 1-265 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.34-1.42 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.53-1.63 (2H, m), 1.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.86-3.00 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.78-3.87 (2H, m), 4.46 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.7 Hz), 13.34 (1H, br s). | 550 | 548 |   |
| 1-266 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.83 (9H, s), 0.90-0.99 (1H, m), 1.41-1.67 (6H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.92 (2H, s), 4.38 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                   | 491 | 489 | 4 |
| 1-267 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.48-1.65 (4H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.23-3.29 (1H, m), 4.40 (2H, s), 7.48 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.63-7.70 (3H, m), 8.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 13.34 (1H, br s).                                | 465 | 463 | 5 |

Bảng 2-1

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | NMR                                                                                                                                                                                                                                              | MS(M+H) | MS(M-H) | Lưu ý |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------|
| 2-1   |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.24 (6H, s), 7.21 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.35 (1H, br s).                                                | 346     | 344     |       |
| 2-2   |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.34 (6H, s), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 8.52 (2H, dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 11.87 (1H, s).                   | 278     | 276     |       |
| 2-3   |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.32 (6H, s), 2.72 (3H, s), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 11.29 (1H, s).                                                         | 360     | 358     |       |
| 2-4   |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3.84 (3H, s), 7.25 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.59 (1H, br s).                                                | 382     | 380     |       |
| 2-5   |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.22 (6H, s), 5.22 (2H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 8.28-8.32 (2H, m), 12.98 (1H, br s).                                                   | 384     | 382     |       |
| 2-6   |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.20 (6H, s), 6.86 (2H, dt, $J = 9.4, 2.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.19 (2H, dt, $J = 9.5, 2.3$ Hz), 10.32 (1H, br s), 12.87 (1H, br s).                  | 294     | 292     |       |
| 2-7   |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.22 (6H, s), 7.20 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 13.08 (1H, br s).                                  | 334     | 332     |       |
| 2-8   |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.23 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.22 (6H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.09 (1H, br s). | 320     | 318     |       |
| 2-9   |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.24 (6H, s), 7.19 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 8.24 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 13.42 (1H, br s).                   | 364     | 362     |       |

Bảng 2-2

|      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |     |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-10 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7.50 (1H, t, $J$ = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.67-7.73 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J$ = 8.1 Hz), 8.51 (2H, d, $J$ = 8.1 Hz), 13.90 (1H, br s).                                                                                                       | 370 | 368 |  |
| 2-11 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.24 (6H, s), 7.20 (2H, d, $J$ = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, $J$ = 7.7 Hz), 7.45-7.47 (3H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.71 (2H, dd, $J$ = 6.9, 2.0 Hz), 8.37 (2H, dd, $J$ = 6.9, 2.0 Hz), 13.20 (1H, br s).                                                          | 378 | 376 |  |
| 2-12 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.22 (6H, s), 2.89-3.00 (4H, m), 7.16-7.29 (7H, m), 7.33 (1H, d, $J$ = 7.7 Hz), 7.38 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.24 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.09 (1H, br s).                                                                                                  | 382 | 380 |  |
| 2-13 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.23 (6H, s), 2.39 (3H, s), 7.20 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, $J$ = 7.6 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 8.11-8.18 (2H, m), 13.14 (1H, br s).                                                                                                                | 292 | 290 |  |
| 2-14 |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.23 (6H, s), 3.83 (3H, s), 7.18-7.24 (3H, m), 7.36 (1H, t, $J$ = 7.8 Hz), 7.45 (1H, t, $J$ = 7.8 Hz), 7.83-7.86 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J$ = 7.8 Hz), 13.17 (1H, br s).                                                                                    | 308 | 306 |  |
| 2-15 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.23 (6H, s), 7.21 (2H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, $J$ = 7.6 Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.19 (1H, dt, $J$ = 7.9, 1.3 Hz), 13.27 (1H, br s).                                                                         | 296 | 294 |  |
| 2-16 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 6.97 (1H, dd, $J$ = 8.1, 0.7 Hz), 7.05 (1H, dd, $J$ = 8.1, 0.7 Hz), 7.39 (1H, t, $J$ = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 10.74 (1H, br s), 13.38 (1H, br s).                                                                | 368 | 366 |  |
| 2-17 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.20 (3H, t, $J$ = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, $J$ = 7.0 Hz), 7.21 (2H, d, $J$ = 8.3 Hz), 7.55 (1H, t, $J$ = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, $J$ = 8.3 Hz), 8.50 (2H, d, $J$ = 8.3 Hz), 13.53 (1H, br s).                                                                  | 396 | 394 |  |
| 2-18 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.31-1.40 (3H, m), 1.45-1.54 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.67-2.71 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J$ = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, $J$ = 7.7 Hz), 7.51 (2H, dd, $J$ = 6.7, 1.9 Hz), 8.29 (2H, dd, $J$ = 6.7, 1.9 Hz), 13.16 (1H, br s). | 384 | 382 |  |

Bảng 2-3

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |     |  |
|------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-19 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.29 (3H, s), 7.38-7.41 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.61 (1H, br s).                                                                                                                   | 366 | 364 |  |
| 2-20 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55-1.63 (2H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.22 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.54 (1H, br s).                                            | 410 | 408 |  |
| 2-21 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.18 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.49 (1H, br s).                                            | 410 | 408 |  |
| 2-22 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 3.59-3.62 (2H, br m), 4.09 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.81 (1H, br s), 7.24 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.49 (1H, s).                                                     | 412 | 410 |  |
| 2-23 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.71-1.77 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.45 (1H, br s), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s). | 426 | 424 |  |
| 2-24 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.23 (6H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.21 (1H, br s).                                                                                                     | 296 | 294 |  |
| 2-25 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.23 (6H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.21 (1H, br s).                                                                                                     | 312 | 310 |  |
| 2-26 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.22 (6H, s), 2.40 (3H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.32-7.37 (3H, m), 8.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 13.08 (1H, br s).                                                                                                                        | 292 | 290 |  |
| 2-27 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.22 (6H, s), 3.85 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.98 (1H, s).                                                                                          | 308 | 306 |  |

Bảng 2-4

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |     |  |
|------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-28 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.24 (6H, s), 7.21 (2H, d, $J$ = 7.7 Hz), 7.37 (1H, t, $J$ = 7.7 Hz), 7.80 (1H, t, $J$ = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, $J$ = 7.9 Hz), 8.57 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J$ = 7.9 Hz), 13.33 (1H, br s).                                             | 346 | 344 |  |
| 2-29 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.22 (6H, s), 5.19 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J$ = 7.5 Hz), 7.27-7.42 (5H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 13.17 (1H, br s).                                                                                                    | 384 | 382 |  |
| 2-30 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.22 (6H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J$ = 7.7 Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 9.69 (1H, s), 13.12 (1H, br s).                                                                                                    | 294 | 292 |  |
| 2-31 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.76 (3H, t, $J$ = 7.4 Hz), 1.22-1.31 (2H, m), 1.53-1.60 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J$ = 6.2 Hz), 7.23 (2H, dd, $J$ = 8.4, 2.2 Hz), 7.56 (1H, t, $J$ = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s). | 424 | 422 |  |
| 2-32 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 5.24 (2H, s), 7.35-7.24 (7H, m), 7.57 (1H, t, $J$ = 8.3 Hz), 7.93 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 8.52 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 13.66 (1H, br s).                                                                                                | 458 | 456 |  |
| 2-33 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.80 (6H, d, $J$ = 6.7 Hz), 1.82-1.92 (1H, m), 3.83 (2H, d, $J$ = 6.0 Hz), 7.20 (2H, dd, $J$ = 8.3, 3.5 Hz), 7.54 (1H, t, $J$ = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s).                    | 424 | 422 |  |
| 2-34 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3.12 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J$ = 4.5 Hz), 4.18 (2H, t, $J$ = 4.5 Hz), 7.24 (2H, dd, $J$ = 8.3, 3.8 Hz), 7.55 (1H, t, $J$ = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.54 (1H, br s).                         | 426 | 424 |  |
| 2-35 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3.83 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J$ = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, $J$ = 8.8 Hz), 7.37-7.32 (1H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.61-7.53 (1H, m), 8.28 (2H, d, $J$ = 8.8 Hz), 13.17 (1H, s).                            | 420 | 418 |  |
| 2-36 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4.90 (2H, q, $J$ = 8.7 Hz), 7.38 (2H, dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz), 7.64 (1H, t, $J$ = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 8.51 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 13.68 (1H, br s).                                                                   | 450 | 448 |  |

Bảng 2-5

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |     |  |
|------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-37 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99-1.10 (2H, m), 1.13-1.30 (3H, m), 1.61-1.83 (6H, m), 2.20 (6H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.26 (2H, d, J = 9.1 Hz), 12.95 (1H, br s). | 390 | 388 |  |
| 2-38 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.20 (6H, s), 4.70-4.76 (1H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.94 (1H, br s).                                       | 336 | 334 |  |
| 2-39 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.84-1.94 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.54 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 8.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 13.09 (1H, br s).                                              | 334 | 332 |  |
| 2-40 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.22 (6H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).                                | 322 | 320 |  |
| 2-41 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.22 (6H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.98 (1H, br s).             | 336 | 334 |  |
| 2-42 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.01-2.08 (1H, m), 2.22 (6H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).             | 350 | 348 |  |
| 2-43 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (6H, s), 5.66 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.96 (1H, br s). | 398 | 396 |  |
| 2-44 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.19 (6H, s), 5.66 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.96 (1H, br s). | 398 | 396 |  |
| 2-45 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.32 (2H, s), 7.34-7.27 (4H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.55-8.51 (3H, m), 13.74 (1H, s).                                                                     | 459 | 457 |  |

Bảng 2-6

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |     |  |
|------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-46 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.23-1.32 (1H, m), 1.35-1.57 (5H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.22 (6H, s), 4.47-4.51 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).                                                                                     | 376 | 374 |  |
| 2-47 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.94 (6H, d, J = 4.2 Hz), 1.26-1.35 (2H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.22 (6H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).                                                           | 404 | 402 |  |
| 2-48 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.23 (6H, s), 5.31 (2H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.32-7.43 (4H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.7 Hz), 13.22 (1H, br s).                                                                                                                                 | 418 | 416 |  |
| 2-49 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.22 (2H, s), 7.07 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.63 (1H, s). | 486 | 484 |  |
| 2-50 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.30-1.38 (2H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.29-2.36 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).                                                                              | 376 | 374 |  |
| 2-51 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.81-1.94 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.70-2.78 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).                                                                                                 | 362 | 360 |  |
| 2-52 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.22 (6H, s), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.7 Hz), 13.19 (1H, br s).                                                                                                | 356 | 354 |  |
| 2-53 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.18 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.04 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.16-7.09 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57-7.49 (1H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.63 (1H, s).                                                                               | 472 | 470 |  |
| 2-54 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.23 (6H, s), 2.80 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.20 (1H, br s).                                                                                                | 340 | 338 |  |

Bảng 2-7

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |     |  |
|------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-55 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.11 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.17-7.06 (3H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 13.64 (1H, br s).                                                    | 472 | 470 |  |
| 2-56 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.22 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.62 (1H, br s).                                             | 472 | 470 |  |
| 2-57 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.34-1.23 (2H, m), 1.62-1.38 (6H, m), 1.72-1.63 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m), 2.00-1.88 (1H, m), 2.22 (6H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).                | 404 | 402 |  |
| 2-58 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (9H, s), 2.22 (6H, s), 3.74 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).                                                                                                             | 364 | 362 |  |
| 2-59 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.24 (6H, s), 5.46 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.31-7.41 (4H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 8.53 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.13 (1H, br s).                                                                               | 385 | 383 |  |
| 2-60 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.30 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.67 (1H, br s).                            | 459 | 457 |  |
| 2-61 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.33 (2H, s), 7.23-7.32 (4H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.3 Hz), 8.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.72 (1H, br s).                                                                                                                      | 459 | 457 |  |
| 2-62 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.00 (9H, s), 3.73 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.08 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.30-7.20 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53-8.49 (1H, m), 13.27 (1H, br s).                                       | 477 | 475 |  |
| 2-63 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (9H, s), 1.46 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.74 (2H, s), 5.60 (1H, q, J = 6.2 Hz), 7.04-7.11 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.0 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.32 (1H, br s). | 491 | 489 |  |

Bảng 2-8

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |  |
|------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-64 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (9H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.74 (2H, s), 5.60 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.13-7.02 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.1, 5.2 Hz), 7.48-7.36 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.32 (1H, br s).                                     | 491 | 489 |  |
| 2-65 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (9H, s), 1.40 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.74 (2H, s), 5.62 (1H, q, J = 6.2 Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.21-7.41 (6H, m), 8.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.21 (1H, br s).                                                                                                                                                   | 490 | 488 |  |
| 2-66 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.04 (1H, td, J = 13.3, 6.6 Hz), 3.86 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.31 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.57-7.48 (1H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 13.29 (1H, br s).                  | 463 | 461 |  |
| 2-67 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.09-2.02 (1H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.61 (1H, q, J = 6.2 Hz), 7.14-7.04 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.25 (1H, m), 7.48-7.37 (2H, m), 7.73 (1H, td, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.32 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 13.33 (1H, br s). | 477 | 475 |  |
| 2-68 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.02 (9H, s), 3.74 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.51 (1H, br s), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.78 (2H, d, J = 4.9 Hz), 13.19 (1H, br s).                                                                                                      | 478 | 476 |  |
| 2-69 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.31-1.42 (4H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 2.21 (6H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).                                                                                   | 364 | 362 |  |
| 2-70 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.48 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.21 (6H, s), 4.06 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).                                                                                   | 350 | 348 |  |
| 2-71 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.63 (2H, q, J = 6.6 Hz), 1.72-1.82 (1H, m), 2.21 (6H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.96 (1H, br s).                                                                            | 364 | 362 |  |
| 2-72 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.5 Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.31 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 3.7 Hz), 13.25 (1H, br s).                                                  | 477 | 475 |  |

Bảng 2-9

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |     |  |
|------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-73 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.69 (4H, m), 2.22 (6H, s), 4.36-4.42 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.97 (1H, br s).                                                                                                                                              | 364 | 362 |  |
| 2-74 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.31-0.35 (2H, m), 0.55-0.59 (2H, m), 1.20-1.27 (1H, m), 2.21 (6H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 12.95 (1H, br s).                                                                                                                           | 348 | 346 |  |
| 2-75 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.94-1.80 (4H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 2.76-2.69 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.29 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56-7.48 (1H, m), 7.71-7.66 (1H, m), 8.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.52-8.50 (1H, m), 13.28 (1H, br s).                                                                         | 475 | 473 |  |
| 2-76 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.40-1.31 (3H, m), 1.54-1.45 (3H, m), 1.73-1.65 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 2.73-2.66 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.31-7.25 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.57-7.51 (3H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.6 Hz), 13.53 (1H, br s).                                                                   | 497 | 495 |  |
| 2-77 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.30-0.99 (5H, m), 1.83-1.60 (6H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.29 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.55-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 13.27 (1H, br s).                                                                              | 503 | 501 |  |
| 2-78 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.31 (2H, m), 1.60-1.51 (1H, m), 1.72-1.63 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31-7.24 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.28 (1H, br s). | 477 | 475 |  |
| 2-79 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.33 (2H, m), 1.61-1.51 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31-7.24 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.72-7.68 (1H, m), 8.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 13.28 (1H, br s).              | 477 | 475 |  |
| 2-80 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.31 (2H, s), 7.30-7.25 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.47-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.62-7.57 (2H, m), 7.73-7.67 (3H, m), 8.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.0 Hz), 13.56 (1H, br s).                                                                                                                                  | 491 | 489 |  |

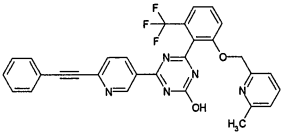
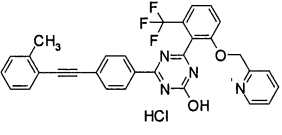
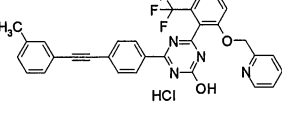
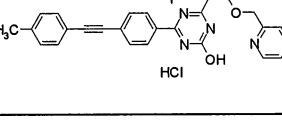
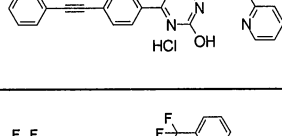
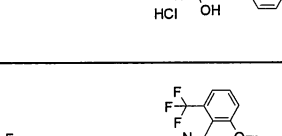
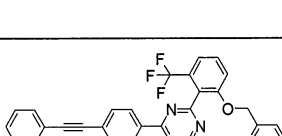
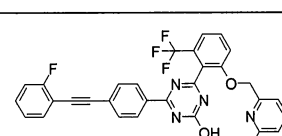
Bảng 2-10

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |  |
|------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-81 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.76-1.54 (6H, m), 2.04-1.95 (2H, m), 2.95-2.88 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.34-7.25 (4H, m), 7.58-7.51 (3H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.54-8.52 (1H, m), 13.53 (1H, br s).                                                                                                                   | 483 | 481 |  |
| 2-82 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.81-0.76 (2H, m), 0.96-0.90 (2H, m), 1.64-1.55 (1H, m), 5.31 (2H, s), 7.33-7.25 (4H, m), 7.58-7.50 (3H, m), 7.70 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 13.52 (1H, br s).                                                                                                            | 455 | 453 |  |
| 2-83 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.31-1.40 (3H, m), 1.45-1.54 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 5.44 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.51-7.56 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.94 (1H, s), 13.52 (1H, br s).                                                                                        | 565 | 563 |  |
| 2-84 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.94 (6H, d, J = 4.2 Hz), 1.35-1.25 (2H, m), 1.49-1.40 (2H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.89-1.79 (2H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 5.30 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.56-7.48 (1H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.6 Hz), 13.28 (1H, s). | 517 | 515 |  |
| 2-85 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.38 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.40 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61-7.57 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88-7.84 (1H, m), 8.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 4.4 Hz).                                                                                            | 491 | 489 |  |
| 2-86 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.65 (1H, q, J = 6.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 6.9, 5.4 Hz), 7.50-7.41 (5H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.81-7.73 (3H, m), 8.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.2 Hz).                                                                          | 505 | 503 |  |
| 2-87 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.53 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42-7.35 (2H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.64-7.56 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 8.37 (2H, d, J = 8.8 Hz).                                                                                                               | 505 | 503 |  |
| 2-88 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5.50 (0.90H, s), 5.60 (1.10H, s), 7.43-7.30 (5.45H, m), 7.69-7.54 (5.00H, m), 7.90-7.78 (2.00H, m), 8.05 (0.45H, d, J = 7.9 Hz), 8.71-8.60 (2.55H, m), 8.88 (0.55H, d, J = 4.2 Hz), 11.44 (0.45H, s), 14.69 (0.55H, br s).                                                                                                      | 482 | 480 |  |
| 2-89 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.38-0.32 (2H, m), 0.62-0.56 (2H, m), 1.30-1.20 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.32 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.36-7.24 (4H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.29 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.6 Hz).                                                                         | 461 | 459 |  |

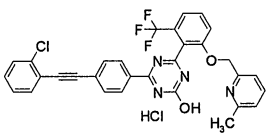
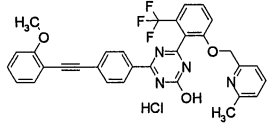
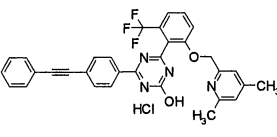
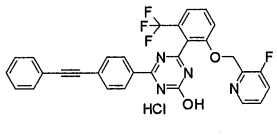
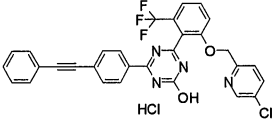
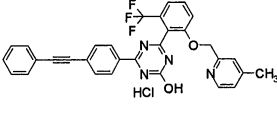
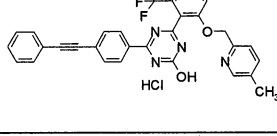
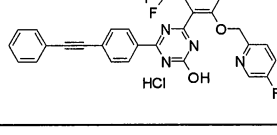
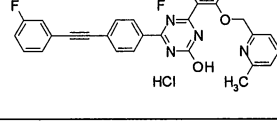
Bảng 2-11

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |     |  |
|------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-90 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.32-0.35 (2H, m), 0.55-0.59 (2H, m), 1.20-1.25 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.98 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.15 (1H, br s).                  | 455 | 453 |  |
| 2-91 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.76-1.53 (6H, m), 2.05-1.93 (2H, m), 2.95-2.88 (1H, m), 5.36 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 0.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43-7.36 (2H, m), 7.59-7.50 (3H, m), 7.81 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, dq, J = 5.0, 0.8 Hz).                                  | 483 | 481 |  |
| 2-92 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.41-1.30 (3H, m), 1.56-1.45 (3H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.89-1.80 (2H, m), 2.74-2.65 (1H, m), 5.37 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.0, 0.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.40 (2H, m), 7.59-7.52 (3H, m), 7.85 (1H, td, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.59-8.58 (1H, m).         | 497 | 495 |  |
| 2-93 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.33-0.37 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.23-1.30 (1H, m), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.23 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.35 (7H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.41 (1H, br s).                                               | 461 | 459 |  |
| 2-94 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.31 (9H, s), 5.38 (2H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.41 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 5.0, 0.8 Hz).                                                  | 471 | 469 |  |
| 2-95 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.38 (2H, s), 7.39-7.34 (2H, m), 7.46-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.57 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82-7.76 (2H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9 Hz).                                                                       | 525 | 523 |  |
| 2-96 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.25 (2H, s), 7.36-7.24 (8H, m), 7.46 (1H, ddd, J = 7.8, 4.9, 1.0 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.65 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).                                              | 491 | 489 |  |
| 2-97 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.40 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.95-7.87 (2H, m), 8.40 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.66 (1H, dq, J = 5.0, 0.9 Hz). | 492 | 490 |  |
| 2-98 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.48 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48-7.45 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.64-7.59 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82-7.72 (4H, m), 8.35 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).                                                                      | 539 | 537 |  |

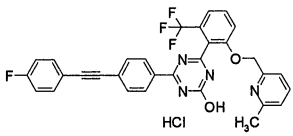
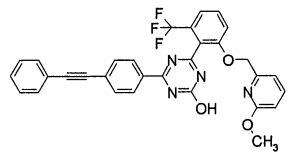
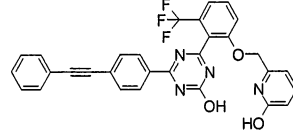
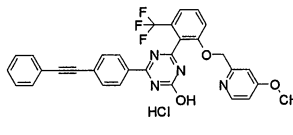
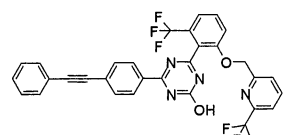
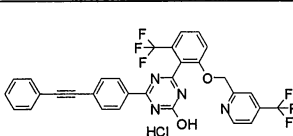
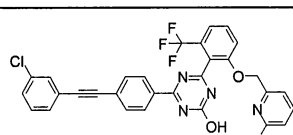
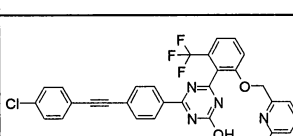
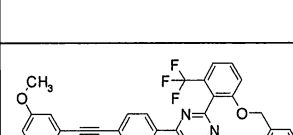
Bảng 2-12

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-99  |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.41 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.51-7.45 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66-7.64 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 9.40-9.39 (1H, m), 13.78 (1H, br s). | 540 | 538 |  |
| 2-100 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.50 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.29-7.24 (1H, m), 7.35 (2H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 7.43-7.39 (2H, m), 7.56 (2H, dd, J = 7.7, 4.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.86-7.78 (2H, m), 8.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.59-8.57 (1H, m).                                                    | 539 | 537 |  |
| 2-101 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.34 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.43-7.39 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.87-7.78 (2H, m), 8.35 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.59 (1H, d, J = 4.4 Hz).                                      | 539 | 537 |  |
| 2-102 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.35 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42-7.37 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.85-7.77 (2H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).                                            | 539 | 537 |  |
| 2-103 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.39 (2H, s), 7.39-7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.72 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.83-7.75 (3H, m), 7.89-7.85 (2H, m), 8.39 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9 Hz).                                                                                            | 593 | 591 |  |
| 2-104 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.40 (2H, s), 7.40-7.36 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84-7.76 (5H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.37 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 8.57 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).                                                             | 593 | 591 |  |
| 2-105 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.40 (2H, s), 7.41-7.36 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.77 (8H, m), 8.37 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.9 Hz).                                                                                                                                        | 593 | 591 |  |
| 2-106 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.40 (2H, s), 7.41-7.36 (2H, m), 7.51-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.64-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84-7.79 (3H, m), 8.10 (1H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 8.57 (1H, dq, J = 4.9, 0.9 Hz).                                                           | 543 | 541 |  |
| 2-107 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.54 (3H, s), 5.45 (2H, s), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.44-7.35 (3H, m), 7.56-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71-7.67 (2H, m), 7.75 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, br s), 8.36 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).                                                | 557 | 555 |  |

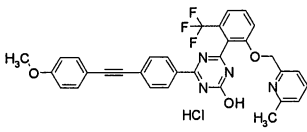
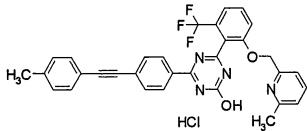
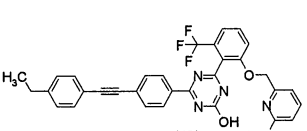
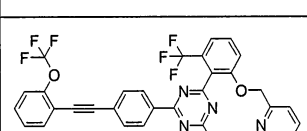
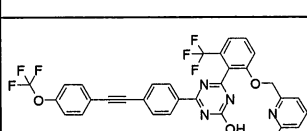
Bảng 2-13

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-108 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.52 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.43 (1H, td, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.48 (1H, td, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76-7.72 (3H, m), 7.81 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.90-7.84 (1H, m), 8.37 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz). | 573 | 571 |  |
| 2-109 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.51 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.00 (1H, td, J = 7.5, 0.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 8.8, 7.1, 1.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.66 (3H, m), 7.85-7.78 (2H, m), 8.34 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).       | 569 | 567 |  |
| 2-110 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.22 (1H, br s), 7.31 (1H, br s), 7.46-7.43 (3H, m), 7.60-7.57 (3H, m), 7.72-7.68 (3H, m), 7.82 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.33 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz).                                                                                                                                      | 553 | 551 |  |
| 2-111 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.42 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 7.54 (1H, t, J = 4.2 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.64-7.73 (3H, m), 7.81 (2H, d, J = 4.2 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.35-8.37 (1H, m).                                                                                                                                                 | 543 | 541 |  |
| 2-112 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.37 (2H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58-7.66 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.3 Hz).                                                                                     | 559 | 557 |  |
| 2-113 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.27 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz).                                                                                                                          | 539 | 537 |  |
| 2-114 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.66-7.75 (4H, m), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, s).                                                                                                                                                      | 539 | 537 |  |
| 2-115 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 5.36 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.65-7.75 (4H, m), 7.79 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 3.0 Hz).                                                                                                                      | 543 | 541 |  |
| 2-116 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.53 (3H, s), 5.44 (2H, s), 7.54-7.30 (6H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.35 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz).                                                                                                                       | 557 | 555 |  |

Bảng 2-14

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |     |  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-117 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.51 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.33-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.65 (3H, m), 7.72 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 7.89-7.78 (2H, m), 8.34 (2H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz).                                                                               | 557 | 555 |  |
| 2-118 |    | 1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35-7.39 (3H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).                                                                   | 555 | 553 |  |
| 2-119 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.10 (2H, s), 6.16-6.32 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.54-7.63 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz).                                                                                                                              | 541 | 539 |  |
| 2-120 |    | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 3.89 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.44-7.49 (3H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 7.84 (1H, t, J = 8.2 Hz), 8.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 6.0 Hz).                                                                                                  | 555 | 553 |  |
| 2-121 |   | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.47 (2H, s), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 8.03 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 13.58 (1H, br s).                                                                                       | 593 | 591 |  |
| 2-122 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 5.47 (2H, s), 7.44-7.51 (4H, m), 7.56-7.63 (3H, m), 7.67-7.74 (4H, m), 7.82 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.83 (1H, d, J = 5.1 Hz).                                                                                                                                   | 593 | 591 |  |
| 2-123 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.50 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59-7.46 (4H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71-7.69 (1H, m), 7.75 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.84-7.78 (2H, m), 8.36 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).                                                     | 573 | 571 |  |
| 2-124 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.49 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53 (2H, dt, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (2H, dt, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.83-7.76 (2H, m), 8.35 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz). | 573 | 571 |  |
| 2-125 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.03 (1H, dq, J = 8.6, 1.2 Hz), 7.19-7.14 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.85-7.77 (2H, m), 8.34 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).       | 569 | 567 |  |

Bảng 2-15

|       |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 2-126 |   | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.49 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.01 (2H, dt, J = 9.5, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57-7.53 (3H, m), 7.70-7.66 (3H, m), 7.80 (2H, t, J = 7.9 Hz), 8.33 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).                                                                                   | 569 | 567 |  |
| 2-127 |   | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.72-7.66 (3H, m), 7.88-7.77 (2H, m), 8.33 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).                                                               | 553 | 551 |  |
| 2-128 |   | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 1.19 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.43 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.72-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, br s), 8.33 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz). | 567 | 565 |  |
| 2-129 |   | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.51 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63-7.48 (4H, m), 7.72-7.67 (3H, m), 7.89-7.77 (3H, m), 8.37 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz).                                                                                                                                        | 623 | 621 |  |
| 2-130 |  | 1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 2.55 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.48-7.43 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.77-7.72 (4H, m), 7.82 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, br s), 8.35 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz).                                                                                      | 623 | 621 |  |

Bảng 3-1

| Ví dụ | Cấu trúc | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS(M+H) | MS(M-H) | Lưu ý |
|-------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------|
| 3-1   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.19 (6H, s), 2.30 (3H, s), 7.01 (2H, s), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.26 (1H, br s).                                                                                                   | 360     | 358     |       |
| 3-2   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3.72 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.41 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.70 (1H, br s).               | 412     | 410     |       |
| 3-3   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.31 (3H, s), 3.71 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.67 (1H, br s).                                                         | 396     | 394     |       |
| 3-4   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.94 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.53 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.66 (1H, br s).               | 410     | 408     |       |
| 3-5   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.91 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.42 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 13.73 (1H, br s). | 453     | 451     |       |
| 3-6   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.17 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.35 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.51 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 13.61 (1H, br s).               | 396     | 394     |       |
| 3-7   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.90 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.37 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.62 (1H, br s). | 437     | 435     |       |
| 3-8   |          | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.16 (9H, s), 2.21 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.09 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.64 (1H, br s). | 479     | 477     |       |

Bảng 3-2

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     |  |
|------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 3-9  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.32 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J$ = 4.9 Hz), 3.88 (2H, t, $J$ = 4.8 Hz), 4.70 (1H, br s), 7.34 (1H, d, $J$ = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, $J$ = 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.56 (1H, br s).                                                                                                          | 426 | 424 |  |
| 3-10 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1.33 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.30 (2H, d, $J$ = 6.0 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.51 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.65 (1H, br s).                                                                                                                                                  | 515 | 513 |  |
| 3-11 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3.79-3.87 (3H, m), 7.28 (1H, dd, $J$ = 9.3, 3.7 Hz), 7.67 (1H, t, $J$ = 9.2 Hz), 7.93 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz), 8.51 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz), 13.68 (1H, br s).                                                                                                                                                                        | 400 | 398 |  |
| 3-12 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3.82 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J$ = 9.0 Hz), 7.24-7.27 (1H, br m), 7.35 (1H, t, $J$ = 7.2 Hz), 7.41 (2H, t, $J$ = 7.3 Hz), 7.47 (2H, d, $J$ = 7.1 Hz), 7.63-7.66 (1H, br m), 8.28 (2H, d, $J$ = 9.0 Hz), 13.26 (1H, br s).                                                                                             | 438 | 436 |  |
| 3-13 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2.36 (3H, s), 5.01 (2H, s), 7.11-7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J$ = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.60 (1H, td, $J$ = 7.7, 1.7 Hz), 7.86 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, $J$ = 4.0 Hz), 8.41 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.61 (1H, br s).                                                        | 473 | 471 |  |
| 3-14 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.88 (6H, d, $J$ = 6.6 Hz), 1.41 (6H, s), 1.83-1.95 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.54 (2H, d, $J$ = 7.3 Hz), 4.33 (2H, d, $J$ = 5.5 Hz), 7.28-7.38 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 8.24 (2H, d, $J$ = 8.2 Hz), 8.52-8.60 (1H, m), 13.35 (1H, br s).                                                                                | 521 | 519 |  |
| 3-15 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.88 (6H, d, $J$ = 6.6 Hz), 1.18 (3H, t, $J$ = 7.1 Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.54 (2H, d, $J$ = 7.1 Hz), 4.02 (2H, q, $J$ = 7.1 Hz), 4.21 (2H, d, $J$ = 5.7 Hz), 7.33 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.46 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 8.24 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz), 13.33 (1H, br s). | 455 | 453 |  |
| 3-16 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J$ = 7.3 Hz), 1.37 (6H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J$ = 7.6 Hz), 4.31 (2H, d, $J$ = 5.7 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.10-8.15 (2H, m), 8.48 (1H, t, $J$ = 5.7 Hz).                                                                                                                | 507 | 505 |  |

Bảng 3-3

|      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |  |
|------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 3-17 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, dt, J = 8.0, 2.9 Hz), 0.59 (2H, ddd, J = 9.1, 5.0, 2.9 Hz), 1.20-1.29 (1H, m), 1.38 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.08 (1H, br s).                                | 535 | 533 |  |
| 3-18 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (6H, s), 1.98-2.10 (1H, m), 2.18 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.52-8.59 (1H, m), 13.23 (1H, br s).                                                           | 537 | 535 |  |
| 3-19 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.2, 4.1 Hz), 0.57-0.62 (2H, m), 1.24-1.27 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.20 (2H, br s).                                                                                                                     | 412 | 410 |  |
| 3-20 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.1, 4.1 Hz), 0.58-0.60 (2H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 13.06 (1H, br s).                                                                                                       | 411 | 409 |  |
| 3-21 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.2, 4.0 Hz), 0.57-0.62 (2H, m), 1.22-1.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.77 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.32 (1H, s), 13.09 (1H, br s).                                                                             | 425 | 423 |  |
| 3-22 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.6, 4.4 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.93 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.30 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.10 (1H, br s).                                                                                         | 439 | 437 |  |
| 3-23 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.35 (2H, td, J = 5.3, 4.0 Hz), 0.57-0.61 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20-1.30 (2H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.46-1.53 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.24 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.37 (1H, t, J = 5.5 Hz), 13.09 (1H, br s). | 467 | 465 |  |

### Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính ức chế enzyme mPGES ở người

Hoạt tính ức chế enzyme mPGES ở người theo sản phẩm thử nghiệm được đánh giá bằng sản phẩm của Xu và cộng sự (XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep 2008, Vol.326, No.3, pages 754-763). Tức là, lượng PGE<sub>2</sub> được sản xuất bởi mPGES-1 của người với sự có mặt của sản phẩm thử nghiệm được xác định bởi phương pháp HTRF (homogeneous time resolved

fluorescence), dựa vào đó hoạt tính ức chế enzym mPGES ở người theo sản phẩm thử nghiệm được xác định.

#### 1) Chuẩn bị mPGES-1 của người biểu hiện tiểu phần vi thể tế bào

Mảnh ADN chứa mPGES-1 của người, mà được bổ sung với trình tự phân cắt nhận biết BamHI ngay trước khi dịch mã codon khởi đầu và trình tự phân cắt nhận biết EcoRI ngay sau khi dịch mã codon kết thúc được khuếch đại bằng phương pháp PCR (Polymease Chain Reaction – phản ứng chuỗi polymeaza) bằng cách sử dụng ADN plasmid biểu hiện mPGES-1 của người (pME-18S/iPGES-1) được chuẩn bị nội bộ làm mẫu. Mảnh ADN được tinh chế được cắt bởi BamHI và EcoRI, và được buộc vào pcDNA3.1(+) (Invitrogen, số mô hình V790-20), được tiêu hóa một cách tương tự bằng BamHI và EcoRI, bằng cách sử dụng kit DNA Ligation ver.2.1 (Takara Bio, số mô hình 6022). ADN plasmid biểu hiện mPGES-1 của người được phân lập từ *Escherichia coli* DH5 $\alpha$  (TOYOBO, số mô hình DNA-903) được biến đổi bằng sản phẩm buộc thu được. Trình tự bazơ của mPGES-1 của người đã nhân bản với vector được xác định bằng phương pháp Dye Terminator method bằng cách sử dụng bộ kit BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, #4337455). Trình tự được xác định được giống với trình tự của vùng dịch mã protein của mPGES-1 của người (mã số nhận biết đặc hiệu: nm\_004878) được đăng ký ở cơ sở dữ liệu tham khảo NCBI.

AND plasmid biểu hiện MPGES-1 của người được truyền vào các tế bào có nguồn gốc từ buồng trứng của chuột Hamster Trung Quốc (FreeStyle CHO-S Cell, Invitrogen, #R800-07) bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển gen (FreeStyle MAX Reagent (Invitrogen, #16447-100)), và được cấy trong điều kiện lắc (8% CO<sub>2</sub>, 37°C) trong môi trường chứa 8mmol/L L-glutamin (GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium, Invitrogen, #12651-022) trong thời gian 48 giờ.

Các tế bào CHO-S được tạo huyền phù trong chất đệm đồng nhất (kali photphat nồng độ 100mmol/L (độ pH = 7,4), Sucroza nồng độ 250mmol/L, EDTA nồng độ 100mmol/L, EDTA hoàn thiện tự do (Roche, #1873580)). Sử dụng máy phá vỡ siêu âm UD-201 (Tomy Seiko), các tế bào lơ lửng được phá vỡ ở đầu ra: 3, chu kỳ làm việc: 50 trong thời gian 30 giây. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách ly tâm (1.000×g, 5 phút, 4°C), và chất nổi trên bề mặt được phân cách (5.000×g, 10 phút, 4°C). Chất nổi trên bề mặt được phân cách tiếp (105.000×g, 60 phút, 4°C). Chất kết tủa thu được được tạo huyền phù trong chất đệm tạo huyền phù lại (kali photphat nồng độ 100mmol/L (pH 7,4), sucroza nồng độ 250mmol/L, EDTA nồng độ 100mmol/L, glyxerol nồng độ 10%) để được tiểu phần vi thể.

Nồng độ protein của tiểu phần vi thể được xác định bởi phương pháp Bradford (kit thử nghiệm Protein, Bio-Rad). Tiểu phần vi thể này được làm lạnh đông nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản ở nhiệt độ  $-80^{\circ}\text{C}$ . mPGES-1 của người trong tiểu phần vi thể được phát hiện bằng Westen Blot sử dụng kháng thể đa clon kháng mPGES-1 của thỏ (ThermoFisher Scientific, #PA1-10264).

## 2) Đánh giá hoạt tính ức chế enzym mPGES ở người

Dung dịch sản phẩm thử nghiệm được pha loãng bằng dung dịch kali photphat nồng độ  $0,1\text{mol/L}$ , pH 7,4 (sau đây được gọi là KPB) hoặc DMSO (Nacalai Tesque, #13407-45) được bổ sung với lượng  $5\mu\text{L/giếng}$  vào tấm đáy hình chữ V có 96 giếng (Corning, #3363). Nồng độ DMSO cuối cùng trong khi phản ứng được đặt là 2%(thể tích/thể tích). Ngoài ra, tiểu phần vi thể của các tế bào CHO-S biểu hiện mPGES-1 của người, mà được pha loãng bằng GSH được khử (dung dịch KPB nồng độ  $12,5\text{mmol/L}$ , SIGMA, #G6529-25G) để nồng độ protein là  $5\mu\text{g/mL}$ , được bổ sung với lượng  $20\mu\text{L/giếng}$ . Lượng tiểu phần vi thể được sử dụng là lượng tiểu phần vi thể nằm trong khoảng lượng PGE2 được sản xuất dưới các điều kiện thử nghiệm được biểu hiện dưới đây và lượng tiểu phần vi thể được sử dụng biểu hiện tuyến tính. Chỗ trống được bổ sung GSH được khử (dung dịch KPB nồng độ  $12,5\text{mmol/L}$ ) với lượng  $20\mu\text{L/giếng}$ . Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, PGH2 (PGH2 được hòa tan trong axeton lạnh đến nồng độ  $100\mu\text{g/mL}$  và được pha loãng bằng D-PBS(-) (Nikken biomedical laboratory, #CM6201) đến nồng độ  $10\mu\text{g/mL}$ , Cayman Chemical, #17020) được bổ sung với lượng  $25\mu\text{L/giếng}$ , và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 giây. Thiếc (II) clorua dihydrat ( $2\text{mg/mL}$  dung dịch axit xitric  $10\text{mmol/L}$ , Wako Pure Chemical Industries, Ltd., #204-01562) được bổ sung với lượng  $50\mu\text{L/giếng}$ , và tấm này được lắc nhẹ nhàng để đình chỉ phản ứng enzym.

Nồng độ của PGE2 trong hỗn hợp phản ứng enzym nêu ở trên được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Prostaglandin E2 (CISbio Bioassays, #62P2APEC) bằng cách thủ công. Theo tiêu chuẩn tham khảo cho đường cong phân tích, PGE2 (Cayman Chemical, #14010) được sử dụng. Sử dụng RUBYstar (BMG Labtech), thời gian sống huỳnh quang ở  $620\text{nm}$  và  $665\text{nm}$  với ánh sáng kích thích ở  $337\text{nm}$  được xác định. Nồng độ PGE2 được ngoại suy từ đường cong phân tích PGE2. Giá trị trung bình của nồng độ PGE2 của các giếng được xử lý một cách lần lượt được sử dụng làm dữ liệu.

Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 (%) của sản phẩm thử nghiệm được tính toán theo công thức 1 sau đây,

Công thức 1:

Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 (%) =  $(PGE2_A - PGE2_X) / (PGE2_A - PGE2_B) \times 100$

PGE2<sub>A</sub>: PGE2 nồng độ của giếng được xử lý bằng tá dược lỏng

PGE2<sub>B</sub>: PGE2 nồng độ của giếng để không

PGE2<sub>X</sub>: PGE2 nồng độ của giếng được xử lý bằng sản phẩm thử nghiệm

Giá trị IC<sub>50</sub> (nồng độ chất ức chế 50%) của sản phẩm thử nghiệm được tính toán theo công thức 2 sau đây,

Công thức 2:

Giá trị IC<sub>50</sub> =  $10^{\{\log_{10}(D/E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E)\}}$

D: nồng độ của sản phẩm thử nghiệm mà biểu hiện hoạt tính không ít hơn sự ức chế 50% giữa hai điểm qua sự ức chế 50%

E: nồng độ của sản phẩm thử nghiệm mà biểu hiện hoạt tính không lớn hơn sự ức chế 50% giữa hai điểm qua sự ức chế 50%

F: hoạt tính ức chế enzym mPGES-1(%) khi nồng độ của sản phẩm thử nghiệm là D

G: hoạt tính ức chế enzym mPGES-1(%) khi nồng độ của sản phẩm thử nghiệm là E

Các kết quả được biểu hiện ở các bảng từ bảng 4-1 đến bảng 4-9,

Bảng 4-1

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 1-1   | 0,813                                                       | 1-18  | 0,114                                                       | 1-35  | 0,022                                                       |
| 1-2   | 0,138                                                       | 1-19  | 0,411                                                       | 1-36  | 0,0007                                                      |
| 1-3   | 0,164                                                       | 1-20  | 0,0016                                                      | 1-37  | 0,0008                                                      |
| 1-4   | 0,025                                                       | 1-21  | 0,988                                                       | 1-38  | 0,0015                                                      |
| 1-5   | 0,672                                                       | 1-22  | 0,0027                                                      | 1-39  | 0,0019                                                      |
| 1-6   | 0,163                                                       | 1-23  | 0,134                                                       | 1-40  | 2,231                                                       |
| 1-7   | 0,652                                                       | 1-24  | 0,0006                                                      | 1-41  | 0,0023                                                      |
| 1-8   | 27,0                                                        | 1-25  | 0,108                                                       | 1-42  | 0,0010                                                      |
| 1-9   | 0,601                                                       | 1-26  | 0,018                                                       | 1-43  | 0,0020                                                      |
| 1-10  | ức chế 5% (ở 30 $\mu\text{M}$ )                             | 1-27  | 0,0010                                                      | 1-44  | 0,0006                                                      |
| 1-11  | Ức chế 42% (ở 30 $\mu\text{M}$ )                            | 1-28  | 0,0006                                                      | 1-45  | 0,138                                                       |
| 1-12  | 0,015                                                       | 1-29  | 0,0011                                                      | 1-46  | 0,0007                                                      |
| 1-13  | 0,397                                                       | 1-30  | 0,0006                                                      | 1-47  | 0,043                                                       |
| 1-14  | 1,413                                                       | 1-31  | 0,0010                                                      | 1-48  | 0,0009                                                      |
| 1-15  | 0,0074                                                      | 1-32  | 0,0007                                                      | 1-49  | 0,0009                                                      |
| 1-16  | 0,010                                                       | 1-33  | 0,0008                                                      | 1-50  | 0,0009                                                      |
| 1-17  | 0,735                                                       | 1-34  | 0,0059                                                      | 1-51  | 0,0010                                                      |

Bảng 4-2

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 1-52  | 0,0006                                                      | 1-69  | 0,0003                                                      | 1-86  | 0,0058                                                      |
| 1-53  | 0,0045                                                      | 1-70  | 0,0007                                                      | 1-87  | 0,0008                                                      |
| 1-54  | 0,0009                                                      | 1-71  | 0,0025                                                      | 1-88  | 0,0012                                                      |
| 1-55  | 0,0011                                                      | 1-72  | 0,0013                                                      | 1-89  | 0,0009                                                      |
| 1-56  | 0,0006                                                      | 1-73  | 0,0006                                                      | 1-90  | 0,0004                                                      |
| 1-57  | 0,0005                                                      | 1-74  | 0,0006                                                      | 1-91  | 0,0004                                                      |
| 1-58  | 0,0005                                                      | 1-75  | 0,0067                                                      | 1-92  | 0,0005                                                      |
| 1-59  | 0,0006                                                      | 1-76  | 0,0017                                                      | 1-93  | 0,0007                                                      |
| 1-60  | 0,0004                                                      | 1-77  | 0,0009                                                      | 1-94  | 0,0046                                                      |
| 1-61  | 0,0007                                                      | 1-78  | 0,0022                                                      | 1-95  | 0,0021                                                      |
| 1-62  | 0,0010                                                      | 1-79  | 0,0012                                                      | 1-96  | 0,081                                                       |
| 1-63  | 0,0005                                                      | 1-80  | 0,0031                                                      | 1-97  | 0,0091                                                      |
| 1-64  | 0,0019                                                      | 1-81  | 0,0006                                                      | 1-98  | 0,0009                                                      |
| 1-65  | 0,0086                                                      | 1-82  | 0,0008                                                      | 1-99  | 0,0007                                                      |
| 1-66  | 0,0041                                                      | 1-83  | 0,011                                                       | 1-100 | 0,0009                                                      |
| 1-67  | 0,0010                                                      | 1-84  | 0,0006                                                      | 1-101 | 0,0058                                                      |
| 1-68  | 0,0003                                                      | 1-85  | 0,0005                                                      | 1-102 | 0,0009                                                      |

Bảng 4-3

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 1-103 | 0,0013                                                      | 1-120 | 0,048                                                       | 1-137 | 0,0005                                                      |
| 1-104 | 0,0015                                                      | 1-121 | 0,0012                                                      | 1-138 | 0,0005                                                      |
| 1-105 | 0,0007                                                      | 1-122 | 0,0013                                                      | 1-139 | 0,0006                                                      |
| 1-106 | 0,0007                                                      | 1-123 | 0,0023                                                      | 1-140 | 0,0005                                                      |
| 1-107 | 0,0012                                                      | 1-124 | 0,0009                                                      | 1-141 | 0,0011                                                      |
| 1-108 | 0,0006                                                      | 1-125 | 0,0008                                                      | 1-142 | 0,0005                                                      |
| 1-109 | 0,0025                                                      | 1-126 | 0,0008                                                      | 1-143 | 0,0010                                                      |
| 1-110 | 0,0009                                                      | 1-127 | 0,0008                                                      | 1-144 | 0,0009                                                      |
| 1-111 | 0,0012                                                      | 1-128 | 0,0013                                                      | 1-145 | 0,0005                                                      |
| 1-112 | 0,0009                                                      | 1-129 | 0,0006                                                      | 1-146 | 0,0004                                                      |
| 1-113 | 0,0009                                                      | 1-130 | 0,009                                                       | 1-147 | 0,0008                                                      |
| 1-114 | 0,0059                                                      | 1-131 | 0,0009                                                      | 1-148 | 0,0017                                                      |
| 1-115 | 0,0006                                                      | 1-132 | 0,0003                                                      | 1-149 | 0,0008                                                      |
| 1-116 | 0,0020                                                      | 1-133 | 0,0005                                                      | 1-150 | 0,0004                                                      |
| 1-117 | 0,0016                                                      | 1-134 | 0,004                                                       | 1-151 | 0,0004                                                      |
| 1-118 | 0,0019                                                      | 1-135 | 0,0005                                                      | 1-152 | 0,0004                                                      |
| 1-119 | 0,0010                                                      | 1-136 | 0,0005                                                      | 1-153 | 0,0005                                                      |

Bảng 4-4

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 1-154 | 0,0005                                                      | 1-171 | 0,0005                                                      | 1-188 | 0,0016                                                      |
| 1-155 | 0,0035                                                      | 1-172 | 0,017                                                       | 1-189 | 1,1                                                         |
| 1-156 | 0,0041                                                      | 1-173 | 0,0054                                                      | 1-190 | 0,047                                                       |
| 1-157 | 0,0007                                                      | 1-174 | 0,0031                                                      | 1-191 | 0,015                                                       |
| 1-158 | 0,012                                                       | 1-175 | 0,0013                                                      | 1-192 | ức chế 41% (ở 30 $\mu\text{M}$ )                            |
| 1-159 | 0,0007                                                      | 1-176 | 0,0018                                                      | 1-193 | 8,7                                                         |
| 1-160 | 0,0014                                                      | 1-177 | 0,0013                                                      | 1-194 | 10,5                                                        |
| 1-161 | 0,0013                                                      | 1-178 | 0,0014                                                      | 1-195 | 6,0                                                         |
| 1-162 | 0,0012                                                      | 1-179 | 0,016                                                       | 1-196 | 0,042                                                       |
| 1-163 | 0,0010                                                      | 1-180 | 0,0041                                                      | 1-197 | 0,289                                                       |
| 1-164 | 0,0037                                                      | 1-181 | 0,0024                                                      | 1-198 | 0,014                                                       |
| 1-165 | 0,0009                                                      | 1-182 | 0,0016                                                      | 1-199 | 0,031                                                       |
| 1-166 | 0,0011                                                      | 1-183 | 0,0013                                                      | 1-200 | 0,010                                                       |
| 1-167 | 0,0019                                                      | 1-184 | 0,0019                                                      | 1-201 | 0,306                                                       |
| 1-168 | 0,0021                                                      | 1-185 | 0,0017                                                      | 1-202 | 0,0082                                                      |
| 1-169 | 0,0020                                                      | 1-186 | 0,0014                                                      | 1-203 | 0,020                                                       |
| 1-170 | 0,0015                                                      | 1-187 | 0,0053                                                      | 1-204 | 0,034                                                       |

Bảng 4-5

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 1-205 | 0,367                                                       | 1-222 | 0,165                                                       | 1-239 | 0,428                                                       |
| 1-206 | 0,014                                                       | 1-223 | 0,007                                                       | 1-240 | 0,428                                                       |
| 1-207 | 0,0043                                                      | 1-224 | 5,8                                                         | 1-241 | 0,278                                                       |
| 1-208 | 0,016                                                       | 1-225 | 4,2                                                         | 1-242 | 0,082                                                       |
| 1-209 | 0,059                                                       | 1-226 | 2,2                                                         | 1-243 | 0,120                                                       |
| 1-210 | 0,288                                                       | 1-227 | 0,050                                                       | 1-244 | 0,021                                                       |
| 1-211 | 0,063                                                       | 1-228 | 0,672                                                       | 1-245 | 0,108                                                       |
| 1-212 | 0,032                                                       | 1-229 | 0,532                                                       | 1-246 | 0,307                                                       |
| 1-213 | 0,088                                                       | 1-230 | 0,750                                                       | 1-247 | 0,011                                                       |
| 1-214 | 0,024                                                       | 1-231 | 0,045                                                       | 1-248 | 0,016                                                       |
| 1-215 | 0,452                                                       | 1-232 | 0,521                                                       | 1-249 | 0,226                                                       |
| 1-216 | 0,039                                                       | 1-233 | 0,848                                                       | 1-250 | 0,012                                                       |
| 1-217 | 0,126                                                       | 1-234 | 1,0                                                         | 1-251 | 0,018                                                       |
| 1-218 | 0,070                                                       | 1-235 | 0,070                                                       | 1-252 | 0,511                                                       |
| 1-219 | 0,041                                                       | 1-236 | 0,263                                                       | 1-253 | 0,791                                                       |
| 1-220 | 0,016                                                       | 1-237 | 1,3                                                         | 1-254 | 0,030                                                       |
| 1-221 | 0,079                                                       | 1-238 | 0,0074                                                      | 1-255 | 0,045                                                       |

Bảng 4-6

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 1-256 | 0,098                                                       | 2-6   | ức chế 28% (ở 30 $\mu\text{M}$ )                            | 2-23  | 0,155                                                       |
| 1-257 | 0,017                                                       | 2-7   | 3,5                                                         | 2-24  | 2,4                                                         |
| 1-258 | 1,9                                                         | 2-8   | 1,9                                                         | 2-25  | 0,249                                                       |
| 1-259 | 0,176                                                       | 2-9   | 6,4                                                         | 2-26  | 2,7                                                         |
| 1-260 | 0,147                                                       | 2-10  | 0,073                                                       | 2-27  | 7,7                                                         |
| 1-261 | ức chế 44% (ở 30 $\mu\text{M}$ )                            | 2-11  | 0,0060                                                      | 2-28  | 3,7                                                         |
| 1-262 | 0,007                                                       | 2-12  | 0,141                                                       | 2-29  | 0,503                                                       |
| 1-263 | 0,702                                                       | 2-13  | 23,1                                                        | 2-30  | ức chế 43% (ở 30 $\mu\text{M}$ )                            |
| 1-264 | 0,163                                                       | 2-14  | 14,3                                                        | 2-31  | 0,031                                                       |
| 1-265 | 0,056                                                       | 2-15  | 16,4                                                        | 2-32  | 0,014                                                       |
| 1-266 | 0,011                                                       | 2-16  | 0,412                                                       | 2-33  | 0,102                                                       |
| 1-267 | 0,150                                                       | 2-17  | 0,039                                                       | 2-34  | 0,163                                                       |
| 2-1   | 0,283                                                       | 2-18  | 0,0080                                                      | 2-35  | 0,017                                                       |
| 2-2   | 21,3                                                        | 2-19  | 0,211                                                       | 2-36  | 0,053                                                       |
| 2-3   | 14,7                                                        | 2-20  | 0,052                                                       | 2-37  | 0,041                                                       |
| 2-4   | 0,066                                                       | 2-21  | 0,341                                                       | 2-38  | 1,0                                                         |
| 2-5   | 0,101                                                       | 2-22  | 0,219                                                       | 2-39  | 0,450                                                       |

Bảng 4-7

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 2-40  | 1,3                                                         | 2-57  | 0,025                                                       | 2-74  | 0,424                                                       |
| 2-41  | 0,429                                                       | 2-58  | 0,145                                                       | 2-75  | 0,0037                                                      |
| 2-42  | 0,239                                                       | 2-59  | 0,095                                                       | 2-76  | 0,0058                                                      |
| 2-43  | 0,570                                                       | 2-60  | 0,121                                                       | 2-77  | 0,0037                                                      |
| 2-44  | 0,563                                                       | 2-61  | 0,092                                                       | 2-78  | 0,0068                                                      |
| 2-45  | 0,012                                                       | 2-62  | 0,0093                                                      | 2-79  | 0,0037                                                      |
| 2-46  | 0,494                                                       | 2-63  | 0,259                                                       | 2-80  | 0,0016                                                      |
| 2-47  | 0,295                                                       | 2-64  | 0,012                                                       | 2-81  | 0,0027                                                      |
| 2-48  | 0,019                                                       | 2-65  | 0,151                                                       | 2-82  | 0,0017                                                      |
| 2-49  | 0,014                                                       | 2-66  | 0,016                                                       | 2-83  | 0,051                                                       |
| 2-50  | 0,061                                                       | 2-67  | 0,027                                                       | 2-84  | 0,017                                                       |
| 2-51  | 0,090                                                       | 2-68  | 0,672                                                       | 2-85  | 0,0016                                                      |
| 2-52  | 0,100                                                       | 2-69  | 0,084                                                       | 2-86  | 0,0022                                                      |
| 2-53  | 0,011                                                       | 2-70  | 0,158                                                       | 2-87  | 0,0018                                                      |
| 2-54  | 0,170                                                       | 2-71  | 0,172                                                       | 2-88  | 0,0020                                                      |
| 2-55  | 0,010                                                       | 2-72  | 0,283                                                       | 2-89  | 0,018                                                       |
| 2-56  | 0,018                                                       | 2-73  | 0,402                                                       | 2-90  | 2,1                                                         |

Bảng 4-8

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 2-91  | 0,0016                                                      | 2-108 | 0,0064                                                      | 2-125 | 0,0043                                                      |
| 2-92  | 0,0044                                                      | 2-109 | 0,0028                                                      | 2-126 | 0,0046                                                      |
| 2-93  | 0,038                                                       | 2-110 | 0,0074                                                      | 2-127 | 0,0062                                                      |
| 2-94  | 0,0041                                                      | 2-111 | 0,0044                                                      | 2-128 | 0,013                                                       |
| 2-95  | 0,0050                                                      | 2-112 | 0,0059                                                      | 2-129 | 0,032                                                       |
| 2-96  | 0,021                                                       | 2-113 | 0,0051                                                      | 2-130 | 0,035                                                       |
| 2-97  | 0,0089                                                      | 2-114 | 0,0049                                                      | 3-1   | 0,484                                                       |
| 2-98  | 0,0037                                                      | 2-115 | 0,0030                                                      | 3-2   | 0,148                                                       |
| 2-99  | 0,0017                                                      | 2-116 | 0,0055                                                      | 3-3   | 0,141                                                       |
| 2-100 | 0,0056                                                      | 2-117 | 0,0047                                                      | 3-4   | 0,202                                                       |
| 2-101 | 0,0065                                                      | 2-118 | 0,0071                                                      | 3-5   | 0,341                                                       |
| 2-102 | 0,0059                                                      | 2-119 | 0,0018                                                      | 3-6   | 0,056                                                       |
| 2-103 | 0,010                                                       | 2-120 | 0,0041                                                      | 3-7   | 0,019                                                       |
| 2-104 | 0,018                                                       | 2-121 | 0,014                                                       | 3-8   | 0,0010                                                      |
| 2-105 | 0,018                                                       | 2-122 | 0,015                                                       | 3-9   | 0,776                                                       |
| 2-106 | 0,0050                                                      | 2-123 | 0,012                                                       | 3-10  | 0,016                                                       |
| 2-107 | 0,0038                                                      | 2-124 | 0,012                                                       | 3-11  | 0,093                                                       |

Bảng 4-9

| Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) | Ví dụ | Hoạt tính ức chế enzym<br>mPGES-1 ở người ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|
| 3-12  | 0,028                                                       | 3-16  | 0,0021                                                      | 3-20  | 1,1                                                         |
| 3-13  | 0,034                                                       | 3-17  | 0,0008                                                      | 3-21  | 0,611                                                       |
| 3-14  | 0,002                                                       | 3-18  | 0,0012                                                      | 3-22  | 6,9                                                         |
| 3-15  | 0,0051                                                      | 3-19  | 24.6                                                        | 3-23  | 0,041                                                       |

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá tác dụng chất ức chế mPGES-1 ở áp xuất thông thường trong mắt của khỉ đuôi dài

Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng khỉ đuôi dài đực. Để loại bỏ sự khác nhau giữa các cá thể và ảnh hưởng của sự khác nhau theo ngày sử dụng, thử nghiệm giao nhau được dùng để đánh giá như được biểu hiện trong bảng 5,

Bảng 5

| Động vật số | Đợt thử nhất                   | Đợt thử hai                 | Đợt thử ba                  |
|-------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| SX1M01      | Sản phẩm thử nghiệm<br>10mg/kg | Sản phẩm đối chứng          | Tá dược lỏng                |
| SX1M02      | Sản phẩm đối chứng             | Tá dược lỏng                | Sản phẩm thử nghiệm 30mg/kg |
| SX1M03      | Sản phẩm đối chứng             | Tá dược lỏng                | Sản phẩm thử nghiệm 30mg/kg |
| SX1M04      | Tá dược lỏng                   | Sản phẩm thử nghiệm 30mg/kg | Sản phẩm đối chứng          |
| SX1M05      | Tá dược lỏng                   | Sản phẩm thử nghiệm 30mg/kg | Sản phẩm đối chứng          |

Để loại trừ ảnh hưởng của sản phẩm thử nghiệm còn lại, chu kỳ rửa trôi trong thời gian 1 tuần được đặt giữa các thử nghiệm. Vào ngày thử nghiệm, các con khỉ được cho ăn sau khi đo lần cuối cùng.

Sản phẩm thử nghiệm (hợp chất theo các ví dụ 2-98) được tạo huyền phù trong methylxenluloza nồng độ 5% (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất), và được cho ăn bằng đường ống bằng cách sử dụng ống polypropylen (sản phẩm có sẵn được tiệt trùng, do Nipro Corporation sản xuất) và ống thông dạ dày (nelaton type A No. 9, Izumo health). Liều dùng được đặt ở 10 mg/kg/5ml (N=1) hoặc 30 mg/kg/5ml (N=4) dựa trên trọng lượng cơ thể của mỗi cá thể vào ngày trước khi sử dụng. Nhóm tá dược lỏng được sử dụng tá dược lỏng (methylxenluloza nồng độ 5% (MC)) bằng phương pháp tương tự như với sản phẩm thử nghiệm. Về chất đối chứng, thuốc nhỏ mắt Xalatan (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,005% (do Pfizer Inc. sản xuất, tên thông thường: latanoprost) được sử dụng. Chất đối chứng được sử dụng bằng cách nhỏ giọt 20 $\mu$ L chất này vào một mắt bằng cách sử dụng ống hút chia độ nhỏ. Sau khi nhỏ, phần tuyến lệ được cố định một cách nhẹ nhàng bằng cách ấn nhẹ mí mắt dưới trong khoảng 15 giây. Mắt còn lại được xử lý theo cách tương tự. Áp suất trong mắt được đo ngay trước khi sử dụng, và 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau khi sử dụng. Trước khi đo áp suất trong mắt, động vật được cố định trên ghế khỉ, và được gây mê cục bộ bằng cách truyền thuốc gây mê bề mặt mắt (dung dịch thuốc nhỏ mắt Benoxyl (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,4%, do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, tên thông thường: oxybuprocain hydroclorua). Cơ co rút mí mắt (do Handaya Co., Ltd. sản xuất) được đặt, và áp suất trong mắt ở cả hai mắt được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo nhãn áp (Model30 Classic, do Reichert Inc. sản xuất).

Để xác nhận sự biến mất của sản phẩm thử nghiệm, sau khi đo áp suất trong mắt ở thời điểm 24 giờ sau đợt sử dụng thứ ba, các mẫu máu (1ml) được lấy từ tĩnh mạch xương đùi trong điều kiện gây mê bằng cách sử dụng ống polypropylen và kim tiêm gauge 23 (cả hai sản phẩm đều có sẵn được tiệt trùng) được xử lý bằng natri heparin, và nồng độ của hợp chất còn nguyên trong plasma chứa sản phẩm thử nghiệm được xác định.

Sự chênh lệch về áp suất trong mắt ( $\Delta$ mmHg; ở vị trí thập phân thứ nhất) so với giá trị ngay trước khi sử dụng được xác định đối với mỗi mắt được đo ở mỗi thời điểm đo, giá trị trung bình ở cả hai mắt được tính toán và lấy làm dữ liệu đánh giá của cá thể. Độ lệch trung bình và tiêu chuẩn (ở vị trí thập phân thứ hai) của sự khác biệt về áp suất trong mắt được tính toán đối với mỗi nhóm, và nhóm sử dụng sản phẩm thử nghiệm hoặc nhóm sử dụng chất đối chứng được trải qua thử nghiệm phương sai có điều kiện không đổi (mức có nghĩa 5%) dựa trên thử nghiệm F với nhóm tá dược lỏng. Khi sự phân tán là đồng đều, thử nghiệm t Student được thực hiện và, khi sự phân tán là không đồng đều, thử nghiệm t Aspin-Welch được thực hiện. Ngoài ra, tác

dùng làm giảm huyết áp mắt tối đa ( $\Delta$ mmHg; giá trị giảm tối đa so với giá trị ngay trước khi sử dụng, ở vị trí thập phân thứ nhất) được xác định đối với mỗi nhóm, và các nhóm được so sánh theo cách giống nhau. Thử nghiệm hai bên được thực hiện. Sự khác nhau là có nghĩa khi sự khác so với nhóm tá dược lỏng được phát hiện ở mức có nghĩa 5% và được biểu hiện một cách riêng biệt ở Fig.1 là 5% và 1%. Do nhóm sử dụng 10mg/kg sản phẩm thử nghiệm chỉ bao gồm một động vật, nên nó đã được loại khỏi phân tích thống kê.

Áp suất trong mắt của khỉ đuôi dài được dùng cho thử nghiệm này trước khi sử dụng sản phẩm thử nghiệm là  $19,6 \pm 1,7$  mmHg. Sau khi đo áp suất trong mắt ở thời điểm 24 giờ sau đợt sử dụng thứ ba, nồng độ của sản phẩm thử nghiệm không thay đổi trong plasma của nhóm tá dược lỏng và nhóm sử dụng chất đối chứng ít hơn giới hạn phát hiện dưới. Các kết quả được biểu hiện ở Fig.1,

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá ảnh hưởng lên hợp phần prostaglandin trong thủy dịch của chuột lang

Sản phẩm thử nghiệm được hòa tan trong nước muối chứa 0,5% polysorbate80 (Fluka) và 0,003% dung dịch thuốc nhỏ mắt (độ pH = 7,0 - 8,0) được điều chế. Sản phẩm thử nghiệm được sử dụng cho chuột lang đực Hartley bằng cách truyền 20 $\mu$ l sản phẩm này cho một mắt bằng cách sử dụng ống hút chia độ nhỏ. Sau khi nhỏ giọt, phần tuyến lệ được cố định một cách nhẹ nhàng bằng cách ấn nhẹ mí mắt dưới trong khoảng 15 giây. Mắt còn lại được xử lý theo cách tương tự. Nhóm tá dược lỏng được sử dụng môi trường (nước muối chứa polysorbat 5%) bằng phương pháp tương tự như với sản phẩm thử nghiệm. Sau khi 23 giờ từ khi nhỏ giọt, dung dịch thuốc nhỏ mắt Mydrin P (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,5% (do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, tên thông thường: tropicamit/phenylephrin hydroclorua) được bổ sung nhỏ giọt bằng với lượng một giọt cho cả hai mắt của chuột lang để tạo ra sự giãn đồng tử. Chuột lang được gây mê bằng thuốc gây mê dạng xông Escain (nhãn hiệu đã được đăng ký) (do Pfizer Inc. sản xuất, tên thông thường: isofluran), giác mạc ở cả hai mắt được vỗ nhẹ bằng kim xít đầu 30G, và thủy dịch rò ra (thủy dịch đầu tiên) được thu thập. Một giờ sau (24 giờ sau khi nhỏ giọt), chuột lang được gây mê lại bằng isofluran, và thủy dịch thứ hai được thu thập theo cách tương tự. Nồng độ của prostaglandins trong thủy dịch thứ hai thu được từ mỗi nhóm (4 chuột lang, 8 mắt) được xác định bởi hệ LC/MS/MS (Phép sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao: Nexera (nhãn hiệu đã được đăng ký) được sản xuất bởi Shimadzu Corporation, khối phổ kế: AB SCIEX được sản xuất bởi QTRAP (nhãn hiệu đã được

đăng ký) 5500), và tỷ lệ nồng độ của mỗi nồng độ prostaglandin so với tổng của tất cả nồng độ prostaglandin được tính toán. Các kết quả được biểu hiện ở bảng 6,

Bảng 6

| Ví dụ   | PGE2 (%) | PGF2 $\alpha$ (%) | 6-keto-PGF1 $\alpha$ (%) | PGD2 (%) | TXB2 (%) |
|---------|----------|-------------------|--------------------------|----------|----------|
| vehicle | 80.8     | 7                 | 6.8                      | 4.7      | 0.7      |
| 1-51    | 50.7     | 14                | 21.7                     | 13.2     | 0.4      |
| 1-81    | 60       | 9.8               | 15.7                     | 13.2     | 1.3      |
| 1-98    | 38       | 14.2              | 31.2                     | 16.3     | 0.3      |
| 1-109   | 29.5     | 14.1              | 37.5                     | 18.9     | 0.1      |
| 1-122   | 37.3     | 11.7              | 27.7                     | 23       | 0.2      |
| 1-128   | 36.2     | 13.9              | 29.7                     | 19.3     | 0.8      |
| 1-129   | 62.5     | 10.2              | 18.1                     | 9.2      | 0        |
| 1-130   | 73.6     | 8                 | 11.2                     | 6.2      | 1        |
| 1-131   | 42.9     | 9.8               | 27.9                     | 18.8     | 0.6      |
| 1-135   | 56.1     | 12.7              | 19.4                     | 10.9     | 0.9      |
| 1-136   | 66.7     | 7.9               | 17.3                     | 7.4      | 0.7      |
| 1-137   | 49.5     | 11.3              | 24.8                     | 14.1     | 0.3      |
| 1-150   | 69       | 8.9               | 14                       | 8        | 0.2      |
| 1-169   | 28.7     | 13.5              | 40.3                     | 17       | 0.5      |
| 1-178   | 30       | 13                | 36.6                     | 20.1     | 0.3      |
| 1-184   | 57       | 10.3              | 21.2                     | 10.7     | 0.8      |
| 1-185   | 50       | 11                | 25.4                     | 12.1     | 1.6      |
| 2-98    | 37.8     | 14.8              | 27.3                     | 20.1     | 0        |

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tác dụng của chất ức chế mPGES-1 lên áp xuất thông thường trong mắt của khỉ đuôi dài

Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng khỉ đuôi dài đực. Để loại bỏ sự khác nhau giữa các cá thể và ảnh hưởng của sự khác nhau trong các ngày sử dụng, thử nghiệm giao nhau được dùng cho đánh giá như được biểu hiện ở bảng 7.

Bảng 7

| Động vật số | Đợt thứ nhất                             | Đợt thứ hai                              | Đợt thứ ba                               | Đợt thứ tư                               |
|-------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| SX1M01      | Tá dược lỏng                             | Sản phẩm thử nghiệm                      | Sản phẩm thử nghiệm + Sản phẩm đối chứng | Sản phẩm đối chứng                       |
| SX1M02      | Sản phẩm thử nghiệm                      | Tá dược lỏng                             | Sản phẩm đối chứng                       | Sản phẩm thử nghiệm + Sản phẩm đối chứng |
| SX1M03      | Sản phẩm đối chứng                       | Sản phẩm thử nghiệm + Sản phẩm đối chứng | Sản phẩm thử nghiệm                      | Tá dược lỏng                             |
| SX1M04      | Sản phẩm thử nghiệm + Sản phẩm đối chứng | Sản phẩm thử nghiệm                      | Tá dược lỏng                             | Sản phẩm đối chứng                       |
| SX1M05      | Tá dược lỏng                             | Sản phẩm đối chứng                       | Sản phẩm thử nghiệm + Sản phẩm đối chứng | Sản phẩm thử nghiệm                      |
| SX1M06      | Sản phẩm thử nghiệm                      | Tá dược lỏng                             | Sản phẩm đối chứng                       | Sản phẩm thử nghiệm + sản phẩm đối chứng |

Để loại trừ ảnh hưởng của sản phẩm thử nghiệm còn lại, chu kỳ rửa trôi trong thời gian 1 tuần được đặt giữa các thử nghiệm. Vào ngày thử nghiệm, các con khi được cho ăn sau khi đo lần cuối cùng.

Sản phẩm thử nghiệm được hòa tan trong nước muối chứa 0,5% polysorbate80 (Fluka) và 0,1% dung dịch thuốc nhỏ mắt (pH 7,9 - 8,1) được điều chế. Nhóm tá dược lỏng được sử dụng môi trường (nước muối chứa polysorbat 0,5%) bằng phương pháp tương tự như ở sản phẩm thử nghiệm. Đối với chất đối chứng, dung dịch thuốc nhỏ mắt Xalatan (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,005% (do Pfizer Inc. sản xuất, tên thông thường: latanoprost) được sử dụng. Sản phẩm thử nghiệm được cho ăn bằng cách truyền 30 $\mu$ L sản phẩm này cho một mắt 5 lần và 1 lần tá dược lỏng ở các khoảng cách thời gian 5 phút bằng cách sử dụng ống hút chia độ nhỏ (tổng cộng

6 lần nhỏ giọt đối với mỗi mắt). Mỗi tá dược lỏng và chất đối chứng được sử dụng 1 lần và sau đó tá dược lỏng được truyền 5 lần (tổng cộng 6 lần nhỏ giọt đối với mỗi mắt). Trong nhóm kết hợp sản phẩm thử nghiệm+chất đối chứng, sản phẩm thử nghiệm được truyền 5 lần sau khi nhỏ giọt chất đối chứng (tổng cộng 6 lần nhỏ giọt đối với mỗi mắt). Sau khi nhỏ giọt ở mỗi lần, phần tuyến lệ được cố định nhẹ nhàng bằng cách ấn nhẹ mí mắt dưới trong khoảng 15 giây. Áp suất trong mắt được sử dụng , và 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau khi sử dụng. Trước khi đo áp suất trong mắt, động vật được cố định trên ghế khi, và được gây mê cục bộ bằng cách truyền thuốc gây mê bề mặt dùng cho mắt (dung dịch thuốc nhỏ mắt Benoxyl (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,4%, do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, tên thông thường: oxybuprocain hydroclorua). Cơ co rút mí mắt (do Handaya Co., Ltd. sản xuất) được đặt, và áp suất trong mắt ở cả hai mắt được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo nhãn áp (Model30 Classic, do Reichert Inc. sản xuất).

Sự chênh lệch về áp suất trong mắt ( $\Delta$ mmHg; ở vị trí thập phân thứ nhất) so với giá trị ngay trước khi sử dụng được xác định đối với mỗi mắt được đo ở mỗi thời điểm đo, giá trị trung bình ở cả hai mắt được tính toán và lấy làm dữ liệu đánh giá của các thể. Độ lệch trung bình và tiêu chuẩn (ở vị trí thập phân thứ hai) của sự khác biệt áp suất trong mắt được tính toán đối với mỗi nhóm, và nhóm sử dụng sản phẩm thử nghiệm hoặc nhóm sử dụng chất đối chứng được trải qua thử nghiệm phương sai có điều kiện không đổi (mức có nghĩa 5%) dựa trên thử nghiệm F với nhóm tá dược lỏng. Khi sự phân tán đồng đều, thử nghiệm t Student được thực hiện và, sự phân tán không đồng đều, thử nghiệm t Aspin-Welch được thực hiện. Ngoài ra, tác dụng làm giảm huyết áp mắt tối đa ( $\Delta$ mmHg; giá trị giảm tối đa so với giá trị ngay trước khi sử dụng, ở vị trí thập phân thứ nhất) được xác định đối với mỗi nhóm, và các nhóm được so sánh theo cách giống nhau. Thử nghiệm hai bên được thực hiện. Sự khác nhau là có nghĩa khi sự khác biệt so với nhóm tá dược lỏng được phát hiện ở mức có nghĩa 5%.

Các ví dụ phối chế theo sáng chế bao gồm các chế phẩm sau đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ bào chế này.

Ví dụ phối chế 1 (sản xuất viên nang)

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 1) Hợp chất theo các ví dụ 1-86 | 30 mg |
| 2) vi tinh thể xenluloza        | 10 mg |
| 3) lactoza                      | 19 mg |
| 4) magiê stearat                | 1 mg  |

1), 2), 3) và 4) được trộn và được nhồi vào viên nang gelatin.

Ví dụ phối chế 2 (sản xuất viên nén)

|                           |      |
|---------------------------|------|
| 1) Hợp chất theo ví dụ 86 | 10 g |
| 2) lactoza                | 50 g |
| 3) tinh bột ngô           | 15 g |
| 4) canxi cacmenloza       | 44 g |
| 5) magiê stearat          | 1 g  |

Tổng hàm lượng của 1), 2), 3) và 30g hợp chất 4) được nhào với nước, được sấy khô trong điều kiện chân không và được rây. Bột đã rây bột được trộn với 14g hợp chất 4) và 1g hợp chất 5), và hỗn hợp được nén bằng máy nén. Theo cách này, 1000 viên nén chứa 10mg hợp chất theo các ví dụ 1-86 ở mỗi viên nén thu được.

Ví dụ phối chế 3 (sản xuất thuốc nhỏ mắt)

trong 100ml thuốc nhỏ mắt

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 1) Hợp chất theo các ví dụ 1-86 | 100 mg          |
| 2) polysorbate80                | 500 mg          |
| 3) natri clorua                 | 900 mg          |
| 4) natri hydroxit               | lượng thích hợp |
| 5) nước tinh khiết tiệt trùng   | lượng thích hợp |

Các thành phần nêu ở trên được pha trộn trong điều kiện vô trùng đến khi độ pH nằm trong khoảng từ 7,9 đến 8,1 để thu được thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ phối chế 4 (sản xuất thuốc nhỏ mắt)

trong 100ml thuốc nhỏ mắt

|                                    |                 |
|------------------------------------|-----------------|
| 1) Hợp chất theo các ví dụ 1-86    | 100 mg          |
| 2) polysorbate80                   | 100 mg          |
| 3) natri dihydro photphat khử nước | 100 mg          |
| 4) natri clorua                    | 900 mg          |
| 5) benzalkonium clorua             | 5 mg            |
| 6) natri hydroxit                  | lượng thích hợp |

7) nước tinh khiết tiệt trùng

lượng thích hợp

Các thành phần nêu ở trên được trộn một cách vô trùng đến khi có độ pH nằm trong khoảng từ 7,9 đến 8,1 để thu được thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ phối chế 5 (sản xuất thuốc nhỏ mắt)

trong 100ml thuốc nhỏ mắt

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 1) Hợp chất theo các ví dụ 1-86 | 100 mg          |
| 2) boric axit                   | 700 mg          |
| 3) borax                        | lượng thích hợp |
| 4) natri clorua                 | 500 mg          |
| 5) natri edetat                 | 0,05 mg         |
| 6) benzalkonium clorua          | 0,0005 mg       |
| 7) nước tinh khiết tiệt trùng   | lượng thích hợp |

Các thành phần nêu ở trên được trộn một cách vô trùng đến khi có độ pH nằm trong khoảng từ 7,9 đến 8,1 để được thuốc nhỏ mắt.

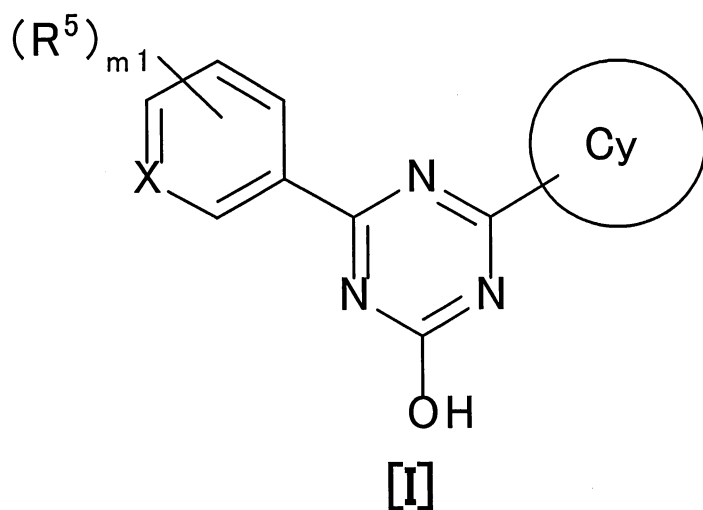
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Do hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của chúng có hoạt tính ức chế mPGES-1, chúng có thể có đủ hiệu quả được dụng để phòng ngừa hoặc điều trị đau, bệnh thấp khớp, bệnh thoái hóa khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng và các bệnh mà từ đó việc ngăn chặn sự sản xuất PGE2 là hữu hiệu.

Đơn này xin hưởng quyền ưu tiên theo đơn số 2014-031035 nộp tại Nhật Bản vào ngày 20 tháng 2 năm 2014, nội dung của đơn Nhật Bản này được kết hợp một cách đầy đủ ở đây.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của chúng:

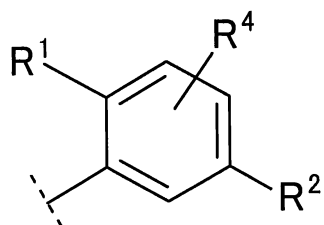


trong đó

X là CH hoặc N,

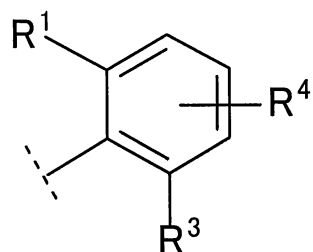
vòng Cy là

công thức:



hoặc

công thức:



{trong đó R<sup>1</sup> là

(1) halogen,

(2) C<sub>1-6</sub> alkyl,

(3) xyano hoặc

(4) haloC<sub>1-4</sub> alkyl,

R<sup>2</sup> là

(1) halogen,

(2) hydroxy,

(3) cacboxy,

(4) C<sub>1-6</sub> alkyl,

(5) C<sub>1-6</sub> alkoxy,

(6) haloC<sub>1-4</sub> alkoxy,

(7) haloC<sub>1-4</sub> alkyl,

(8) C<sub>1-6</sub> alkyl-cacbonyl,

(9) -C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup> (mỗi R<sup>a1</sup> và R<sup>a2</sup> độc lập là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl) hoặc

(10) -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-R<sup>b</sup>

(n là 1, 2, 3 hoặc 4, -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)- có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

R<sup>b</sup> là

(a) hydroxy,

(b) cacboxy,

(c) C<sub>1-6</sub> alkoxy,

(d) C<sub>1-6</sub> alkyl-cacbonyloxy,

(e) -C(O)NR<sup>b1</sup>R<sup>b2</sup> (mỗi R<sup>b1</sup> và R<sup>b2</sup> độc lập là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl),

(f) -OC(O)NR<sup>b3</sup>R<sup>b4</sup> (mỗi R<sup>b3</sup> và R<sup>b4</sup> độc lập là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl),

(g) -NR<sup>b5</sup>C(O)NR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup> (mỗi R<sup>b5</sup>, R<sup>b6</sup> và R<sup>b7</sup> độc lập là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl),

(h) -NR<sup>b8</sup>R<sup>b9</sup> (mỗi R<sup>b8</sup> và R<sup>b9</sup> độc lập là hydro, C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc haloC<sub>1-4</sub> alkyl),

(i) -NR<sup>b10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b11</sup> (mỗi R<sup>b10</sup> và R<sup>b11</sup> độc lập là hydro, C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc C<sub>3-7</sub>

xycloalkyl),

(j) -NR<sup>b12</sup>C(O)OR<sup>b13</sup> (R<sup>b12</sup> là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl, và R<sup>b13</sup> là C<sub>1-6</sub> alkyl),

(k) -NR<sup>b14</sup>C(O)R<sup>b15</sup> (R<sup>b14</sup> là hydro hoặc C<sub>1-6</sub> alkyl, và

R<sup>b15</sup> là

(i) C<sub>6-10</sub> aryl,

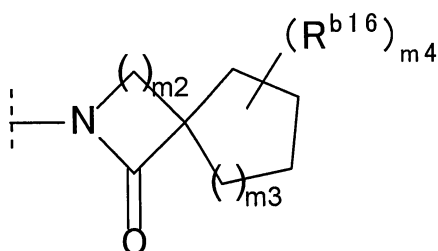
(ii) C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, haloC<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy và C<sub>6-10</sub> aryl),

(iii) adamantyl hoặc

(iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl, halogen, hydroxyl C<sub>1-6</sub> alkyl và halo C<sub>1-4</sub> alkyl, và/hoặc tùy ý tạo thành vòng ngưng tụ với vòng benzen), hoặc

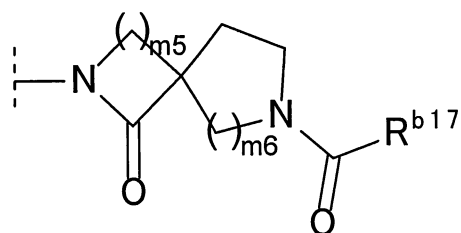
R<sup>b14</sup> và R<sup>b15</sup> tùy ý tạo thành lactam có 4, 5 hoặc 6 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà R<sup>b14</sup> được liên kết và nguyên tử cacbon mà R<sup>b15</sup> được liên kết (lactam này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 C<sub>1-6</sub> alkyl, và/hoặc tùy ý tạo thành vòng ngưng tụ với vòng benzen),

(l) công thức:



trong đó mỗi m<sub>2</sub> và m<sub>3</sub> độc lập là 1, 2 hoặc 3, m<sub>4</sub> là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, R<sup>b16</sup> là C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc C<sub>1-6</sub> alkoxy, và khi m<sub>4</sub> là 2, 3 hoặc 4, mỗi R<sup>b16</sup> được chọn một cách độc lập hoặc

(m) công thức:



trong đó mỗi m<sub>5</sub> và m<sub>6</sub> độc lập là 1, 2 hoặc 3, và R<sup>b17</sup> là C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc C<sub>1-6</sub> alkoxy),

R<sup>3</sup> là

(1) halogen,

(2) hydroxy,

(3) C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc

(4)  $-OR^c$  ( $R^c$  là  $C_{1-6}$  alkyl được thế tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm từ (a) đến (f) sau đây;

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c)  $C_{1-6}$  alkoxy,

(d) mỗi  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$  ( $R^{c1}$  và  $R^{c2}$  độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl),

(e)  $C_{6-10}$  aryl ( $C_{6-10}$  aryl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) hydroxy,

(iii)  $C_{1-6}$  alkyl,

(iv)  $C_{1-6}$  alkoxy, và

(v)  $haloC_{1-4}$  alkyl), và

(f) heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroaryl này được thế tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) hydroxy,

(iii)  $C_{1-6}$  alkyl,

(iv)  $C_{1-6}$  alkoxy, và

(v)  $haloC_{1-4}$  alkyl)), và

$R^4$  là

(1) hydro,

(2) halogen,

(3)  $C_{1-6}$  alkyl hoặc

(4)  $C_{1-6}$  alkoxy},

$R^5$  là

(1) halogen,

(2) hydroxy,

(3) C<sub>1-6</sub> alkylsulfanyl,

(4) C<sub>1-6</sub> alkyl (C<sub>1-6</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C<sub>6-10</sub> aryl và C<sub>1-6</sub> alkoxy),

(5) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,

(6) -OR<sup>d</sup> {R<sup>d</sup> là

(a) C<sub>2-6</sub> alkynyl,

(b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc

(c) C<sub>1-8</sub> alkyl (C<sub>1-8</sub> alkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm từ (i) đến (v) sau đây;

(i) halogen,

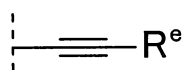
(ii) C<sub>6-10</sub> aryl,

(iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy,

(iv) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl (C<sub>3-7</sub> xycloalkyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(v) heteroxyclyl no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh (heteroxyclyl no này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl và haloC<sub>1-4</sub> alkyl))) hoặc

(7) công thức:



trong đó R<sup>e</sup> là

(a) C<sub>1-6</sub> alkyl,

(b) C<sub>3-7</sub> xycloalkyl,

(c) heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, hoặc

(d) C<sub>6-10</sub> aryl (C<sub>6-10</sub> aryl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) C<sub>1-6</sub> alkyl,

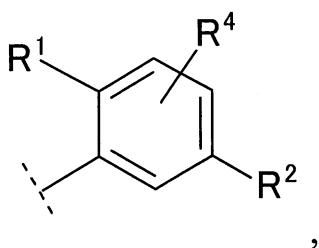
(iii) haloC<sub>1-4</sub> alkyl,

(iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và

(v) haloC<sub>1-4</sub> alkoxy), và

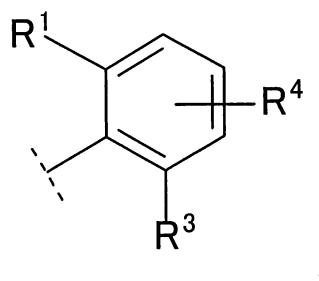
m<sub>1</sub> là 0, 1, 2 hoặc 3 và, khi m<sub>1</sub> là 2 hoặc 3, mỗi R<sup>5</sup> được chọn một cách độc lập, ngoại trừ 4,6-bis-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,3,5-triazin-2-ol.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng Cy là công thức:



trong đó R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> và R<sup>4</sup> như được xác định ở điểm 1,

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng Cy là công thức:



trong đó R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> và R<sup>4</sup> như được xác định ở điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là CH.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X là N.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R<sup>1</sup> là

(1) clo,

(2) metyl,

(3) xyano hoặc

(4) triflometyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^4$  là hydro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 và từ 4 đến 7 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^2$  là  $-(C_nH_{2n})-R^b$  ( $n$  là 1 hoặc 2,  $-(C_nH_{2n})-$  có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và  $R^b$  là

(a)  $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$ ,

(b)  $-NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7}$ ,

(c)  $-NR^{b10}S(O)_2R^{b11}$  hoặc

(d)  $-NR^{b14}C(O)R^{b15}$

( $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{b7}$ ,  $R^{b10}$ ,  $R^{b11}$ ,  $R^{b14}$ , và  $R^{b15}$  như được xác định ở điểm 1)).

9. Hợp chất theo điểm 8 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^2$  là  $-CH_2-R^b$  ( $R^b$  như được xác định ở điểm 8).

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 3 đến 9 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó  $R^3$  là

(1) halogen,

(2) hydroxy,

(3)  $C_{1-6}$  alkyl hoặc

(4)  $-OR^c$  ( $R^c$  là  $C_{1-6}$  alkyl được thể tùy ý bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm từ (a) đến (f) sau đây

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c)  $C_{1-6}$  alkoxy,

(d)  $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$  ( $R^{c1}$  và  $R^{c2}$  mỗi độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl),

(e) phenyl (phenyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) hydroxy,

(iii)  $C_{1-6}$  alkyl,

(iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và

(v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl), và

(f) pyridyl (pyridyl này được thể tùy ý bởi 1, 2 hoặc 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

(i) halogen,

(ii) hydroxy,

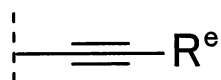
(iii) C<sub>1-6</sub> alkyl,

(iv) C<sub>1-6</sub> alkoxy, và

(v) haloC<sub>1-4</sub> alkyl)).

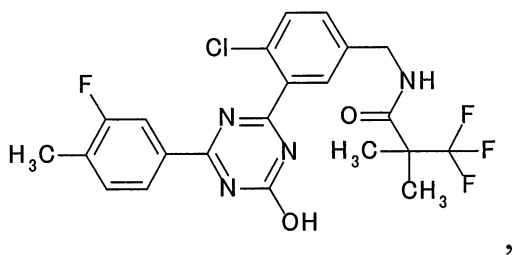
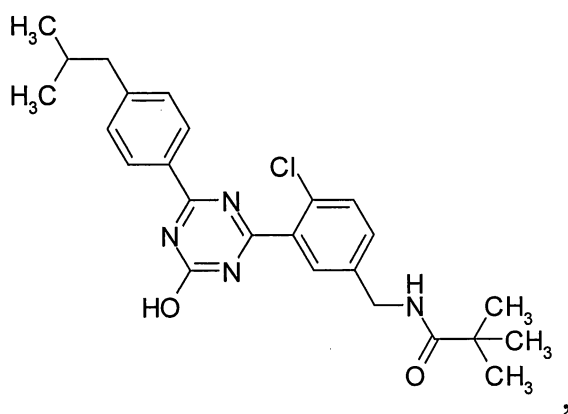
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó m1 là 1, và

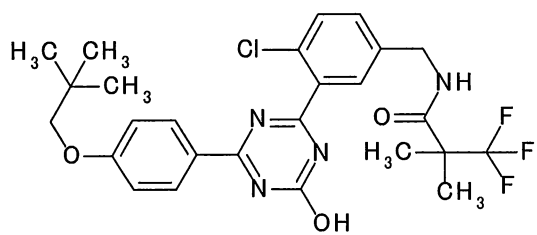
R<sup>5</sup> là công thức:



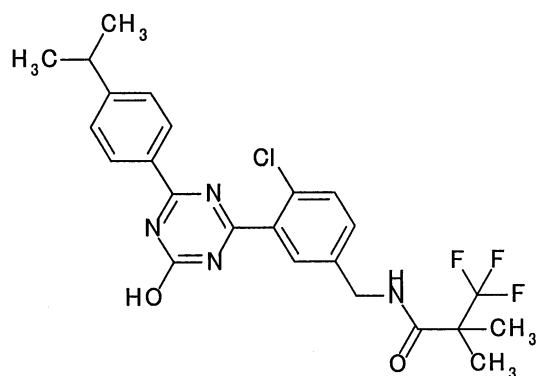
trong đó R<sup>e</sup> như được xác định ở điểm 1.

12. Hợp chất được chọn từ các công thức sau:

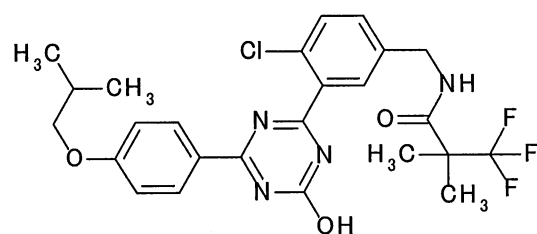




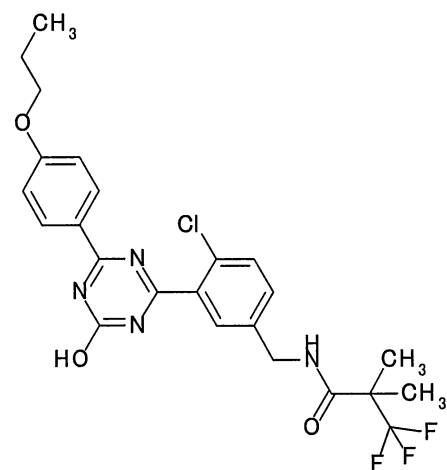
,



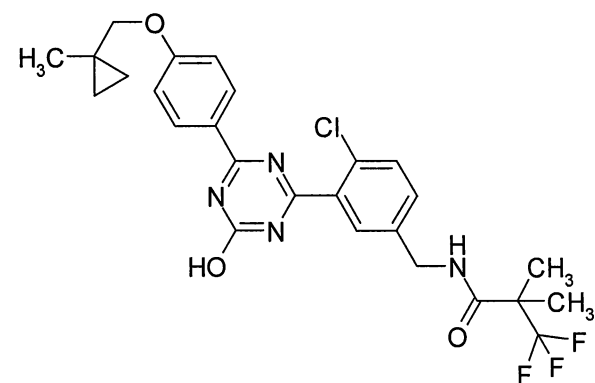
,



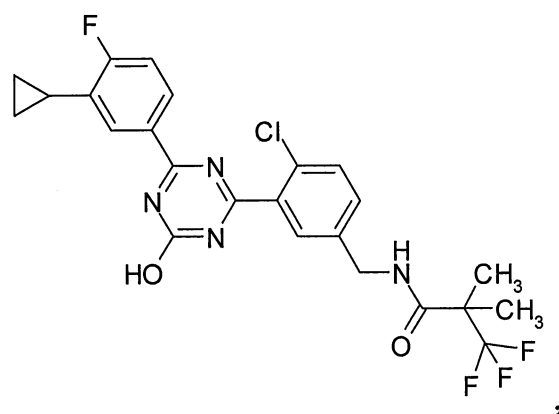
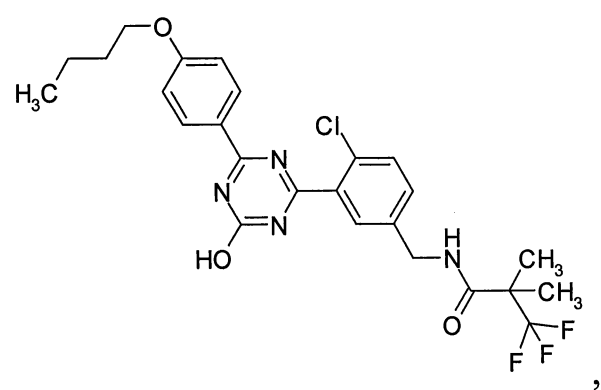
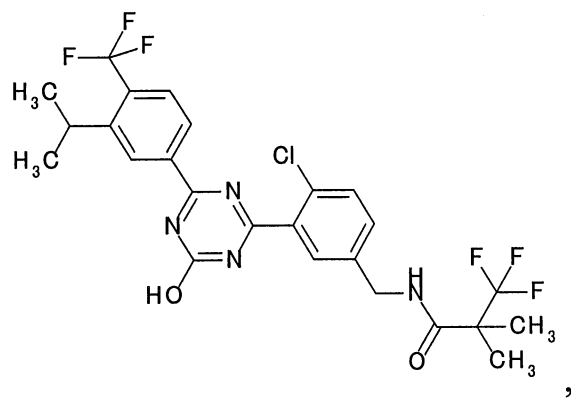
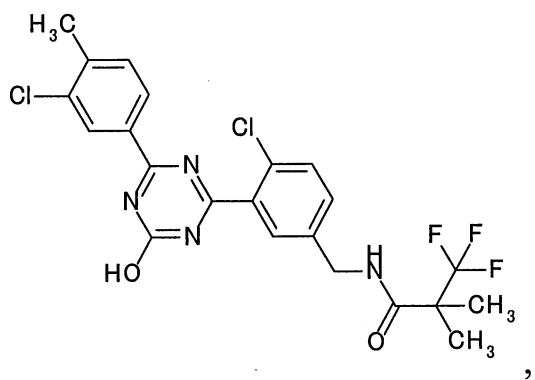
,

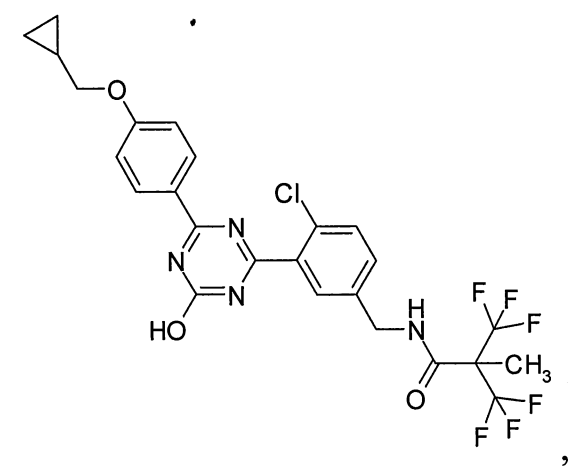
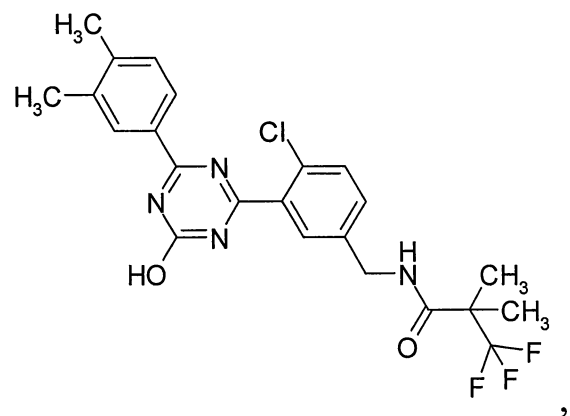
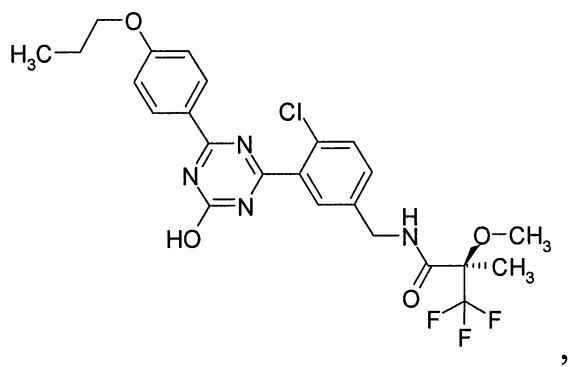
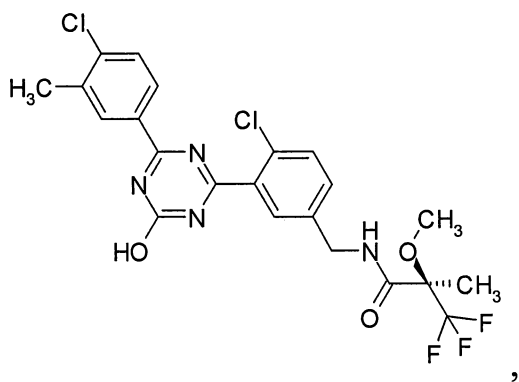


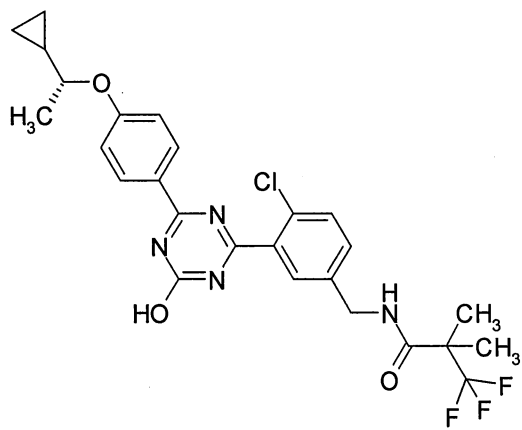
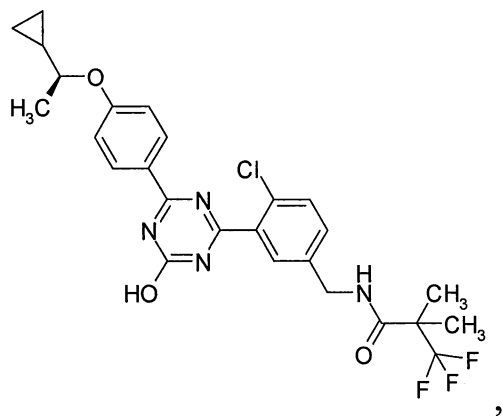
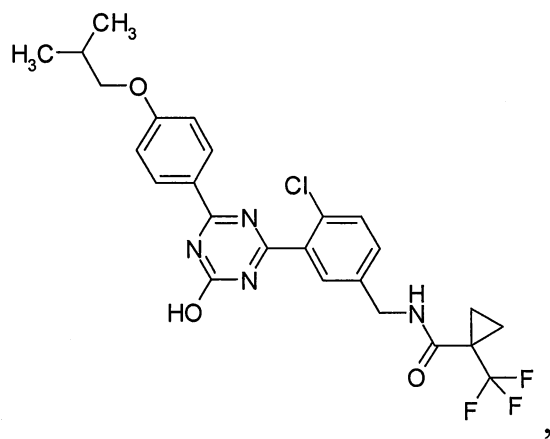
,



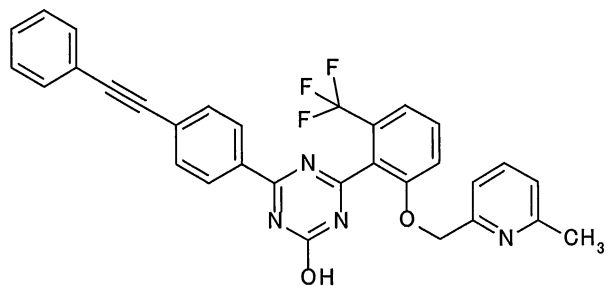
,







và



muối được dùng của chúng.

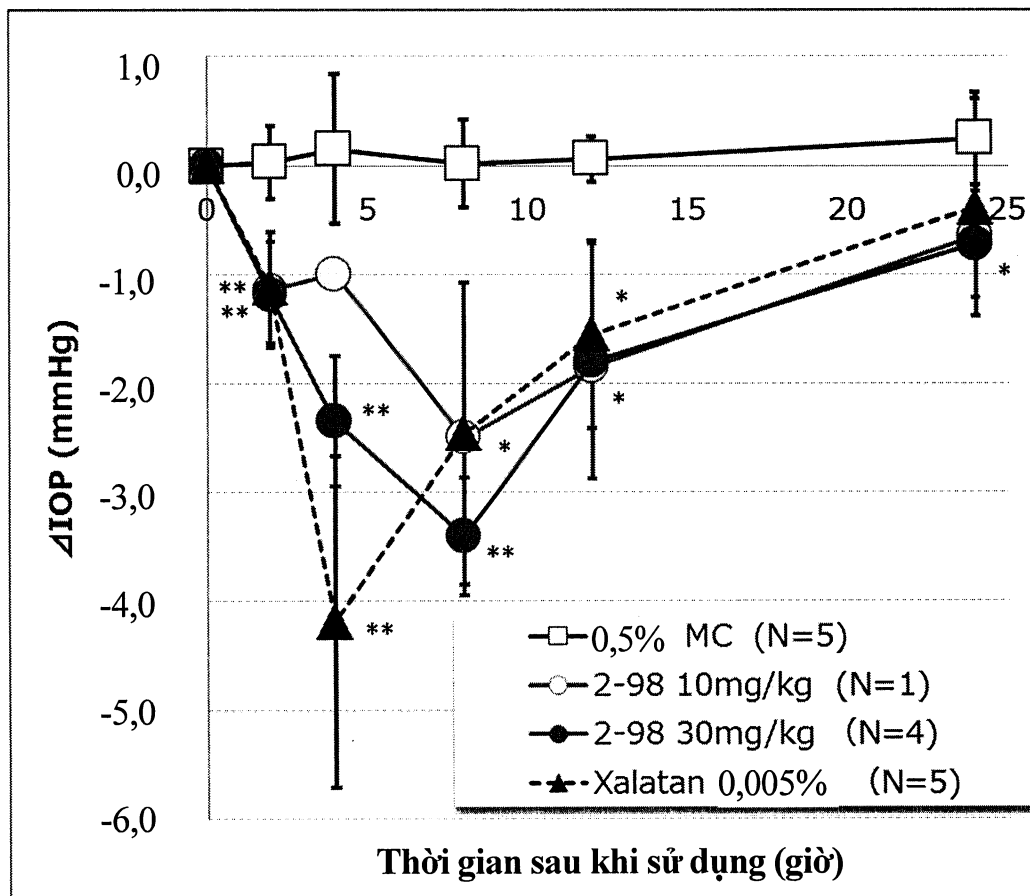
13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng.

14. Chất ức chế mPGES-1 chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối dược dụng của chúng.

15. Thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh dùng cho đau, bệnh thấp khớp, sốt, bệnh thoái hóa khớp, chứng xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân hoặc bệnh ung thư, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối dược dụng của chúng.

16. Thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh dùng cho bệnh tăng nhãn áp hoặc tăng huyết áp mắt, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều loại thuốc chữa bệnh tăng nhãn áp khác kết hợp với nhau.

Fig.1



Trung bình  $\pm$ SD: \*:P <0,05, \*\*:P <0,01