



(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) 
1-0021778

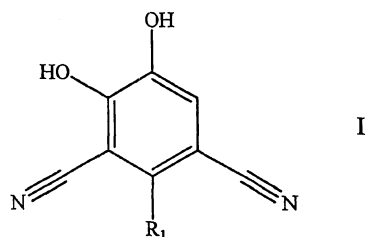
(51)⁷ **C07C 255/53, A61K 31/277, A61P 25/00, C07C 255/54, 255/57, C07D 333/24, 333/60, C07C 311/29, 317/22, 321/28, 321/30, C07D 265/30, 207/08, 207/337, 277/30**

(13) **B**

-
- | | |
|---|-------------------------------|
| (21) 1-2014-03913 | (22) 23.05.2013 |
| (86) PCT/FI2013/000026 23.05.2013 | (87) WO2013/175053 28.11.2013 |
| (30) 61/651,217 24.05.2012 US | |
| 61/777,162 12.03.2013 US | |
| (45) 25.10.2019 379 | (43) 25.02.2015 323 |
| (73) ORION CORPORATION (FI)
Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland | |
| (72) AHLMARK, Marko (FI), DIN BELLE, David (FI), KAUPPALA, Mika (FI),
LUIRO, Anne (FI), PAJUNEN, Taina (FI), PYSTYNEN, Jarmo (FI), TIAINEN, Eija
(FI), VAISMAA, Matti (FI), MESSINGER, Josef (DE) | |
| (74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | |
-

(54) **HỢP CHẤT ỨC CHẾ CATECHOL O-METYLTRANSFERAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó, R₁ được xác định như trong bộ yêu cầu bảo hộ, có hoạt tính ức chế hữu hiệu enzym catechol O-methyltransferaza, và dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4,5-đihydroxyisophthalonitril được thế ở vị trí số 2 có hoạt tính ức chế enzym catechol O-metyltransferaza (catechol O-metyltransferase-COMT), hoặc muối và este được dụng của nó, và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đopamin bị thiếu hụt ở não của người bị bệnh Parkinson. Levodopa được sử dụng theo đường uống để điều trị bệnh Parkinson. Levodopa là tiền chất của đopamin và được chuyển hóa thành đopamin ở não. Tuy nhiên, chỉ một lượng nhỏ levodopa dùng theo đường uống hấp thu được vào não, do levodopa bị chuyển hóa ở hệ ngoại biên bởi COMT cũng như bởi đopa decarboxylaza (DDC). COMT chuyển hóa levodopa bằng cách biến đổi nó thành 3-O-metyldopa, là chất không có tác dụng điều trị bệnh và gây bất lợi khi cạnh tranh với levodopa. Chất ức chế COMT đã được chứng minh là có hiệu quả trên lâm sàng để điều trị bệnh Parkinson dưới dạng thuốc hỗ trợ cho liệu pháp levodopa.

Nồng độ levodopa trong huyết tương thường được cho là tương quan với nồng độ levodopa ở não. Do đó, mong muốn có được nồng độ levodopa cao trong huyết tương. Tuy nhiên, nồng độ levodopa tối ưu trong huyết tương không đạt được ví dụ, với chất ức chế COMT entacapon hiện đang được sử dụng.

Chất ức chế COMT cũng được biết là hữu ích trong điều trị, ví dụ, bệnh cao huyết áp, bệnh suy tim và bệnh trầm cảm (US 5446194) và phòng ngừa các rối loạn chức năng tim mạch ở người bệnh đái tháo đường (WO98/27973). Chất ức chế COMT cũng được biết là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đau (WO01/68083) và điều trị hội chứng chân không yên (restless legs syndrome - RLS), còn được gọi là hội chứng Ekbom (WO2006/051154). RLS được đặc trưng bởi sự thôi thúc động đậy chân không thể cưỡng lại kèm theo cảm giác khó chịu sâu bên trong chân.

Một số hợp chất có hoạt tính ức chế COMT đã được biết đến trong lĩnh vực này. Dẫn xuất isoflavon ức chế COMT được bộc lộ trong US 3974184 và CN 101643465 A. Dẫn xuất catechol ức chế COMT đã được bộc lộ trong US 5236952, US 5446194, WO96/37456, WO00/37423, WO01/98250, WO01/98251, WO02/02548, WO02/22551,

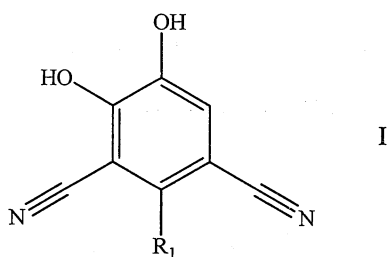
WO2004/112729, WO2005/058228, WO2007/010085, WO2007/013830, WO2007/063789, WO2007/117165, JP 2008308493, JP 2008308494, JP 2008308495, EP 2246338 A1, WO2009/081892, EP 2305633 A1, JP 2011021010, JP 2012051884, và JP 2012051885. Dẫn xuất 3-hydroxypyridin-4(1H)-on, dẫn xuất 3-hydroxypyridin-2(1H)-on, và dẫn xuất 5-hydroxypyrimidin-4(3H)-on ức chế COMT lần lượt được bộc lộ trong WO2011/109254, WO2011/109261, và WO2011/109267. Dẫn xuất flavon ức chế COMT được bộc lộ trong CN 102755312 A.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất ức chế enzym catechol O-methyltransferaza có thể dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cần ức chế COMT. Theo đó, sáng chế cũng đề xuất hợp chất hữu ích làm chất ức chế COMT để điều trị cho động vật có vú, bao gồm người và động vật. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này.

Khi được sử dụng trong liệu pháp levodopa, hợp chất ức chế COMT theo sáng chế đã làm tăng nồng độ levodopa trong huyết tương.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I,



trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_4-C_{10}) cycloalkenyl, aryl, $(R_2)_2C=C-$, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_4-C_{10}) cycloalkenyloxy, (C_4-C_{10}) cycloalkenyl-S-, aryloxy, aryl-S-, heteroaryloxy, heteroaryl-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, heterocyclyl, heteroaryl, aryl (C_1-C_6) alkyl, (1-amino-1-carboxymethyl)- (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkyl-S- (C_1-C_6) alkyl, $(R_3)_2N$ - (C_1-C_6) alkyl, heterocyclyl (C_1-C_6) alkyl, carboxy (C_2-C_6) alkenyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_2-C_6) alkenyl, aryl (C_2-C_6) alkenyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_2-C_6) alkenyl, heterocyclyl (C_2-C_6) alkenyl, heteroaryl (C_2-C_6) alkenyl, carboxy (C_2-C_6) alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_2-C_6) alkynyl,

aryl(C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkynyl, heteroxyclyl(C₂-C₆)alkynyl, heteroaryl(C₂-C₆)alkynyl, halo(C₁-C₆)alkoxy, hydroxy(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, R₅-(S=O)-, R₅-(O=S=O)-, hydroxy(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-(C₂-C₆)alkenyl hoặc (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-(C₁-C₆)alkyl, trong đó nhóm (C₄-C₁₀)xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C₃-C₇)xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phân tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thế R₆;

R₂ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là carboxy hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thế R₆;

R₃ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)xycloalkyl, aryl, (C₃-C₇)xycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl hoặc (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, trong đó nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl hoặc aryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phân tử của một nhóm khác độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phân tử thế là (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy hoặc hydroxy(C₁-C₆)alkyl;

R₄ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phân tử thế là (C₁-C₆)alkyl, halogen hoặc (C₁-C₆)alkoxy;

R₅ là (C₁-C₆)alkyl, aryl, hydroxy hoặc (C₁-C₆)alkoxy, trong đó nhóm aryl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thế R₆;

R₆ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, carboxy, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl-S-, (C₄-C₁₀)xycloalkenyloxy, (C₄-C₁₀)xycloalkenyl-S-, aryloxy, aryl-S-, heteroaryloxy, heteroaryl-S-, (R₇)₂N-, heteroaryl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, heteroxyclyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, (C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-, heteroxyclyl-(C=O)-, (R₇)₂N-(C=O)-, halo(C₁-C₆)alkoxy, R₈-(S=O)-, R₈-(O=S=O)-, (C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl, (R₇)₂N-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl hoặc (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy-(C=O)-, trong đó các nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phân tử của một

nhóm khác độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là $(C_1-C_6)alkyl$;

hoặc R_6 và cả hai R_6 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon trên vòng để tạo thành nhóm $-(C=O)-$;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_7)xycloalkyl$ hoặc carboxy $(C_1-C_6)alkyl$, trong đó nhóm $(C_3-C_7)xycloalkyl$ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là $(C_1-C_6)alkyl$;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy, $(C_1-C_6)alkoxy$ hoặc $(R_9)_2N-$;

R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là $(C_1-C_6)alkyl$;

hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_4-C_{10})xycloalkenyl$, aryl, halogen, hydroxy, $(C_4-C_{10})xycloalkenyloxy$, aryloxy, aryl-S-, heteroaryl-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$, $(R_3)_2N-(C_1-C_6)alkyl$, heteroxyclyl $(C_1-C_6)alkyl$, carboxy $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_3-C_7)xycloalkyl(C_2-C_6)alkenyl$, aryl $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_2-C_6)alkenyl$, heteroaryl $(C_2-C_6)alkenyl$, aryl $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_2-C_6)alkynyl$, $R_5-(S=O)-$, $R_5-(O=S=O)-$ hoặc $(C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-(C_2-C_6)alkenyl$, trong đó nhóm $(C_4-C_{10})xycloalkenyl$, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc $(C_3-C_7)xycloalkyl$ này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_7)xycloalkyl$, aryl, $(C_3-C_7)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_6)alkyl$ hoặc $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$, trong đó nhóm $(C_3-C_7)xycloalkyl$ hoặc aryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là $(C_1-C_6)alkyl$;

R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập được thế bằng 1 phần tử thế là $(C_1-C_6)alkyl$, halogen hoặc $(C_1-C_6)alkoxy$;

R_5 là aryl, trong đó nhóm aryl này được thế bằng một phần tử thế R_6 ; R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, carboxy, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, aryloxy, heteroaryl, carboxy (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, heteroxyclyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)-, heteroxyclyl-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)-, halo (C_1-C_6) alkoxy, R_8 -(O=S=O)-, (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)- (C_1-C_6) alkyl, $(R_7)_2N$ -(C=O)- (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)-, trong đó các nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl;

hoặc R_6 và cả hai R_6 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon trên vòng để tạo thành nhóm -(C=O)-;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl hoặc carboxy (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl không được thế;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc $(R_9)_2N$ -;

R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, halogen, (C_4-C_{10}) xycloalkenyloxy, aryloxy, aryl-S-, heteroaryl-S-, $(R_3)_2N$ -, $(R_4)_2C=N$ -, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $(R_3)_2N$ -(C_1-C_6)alkyl, carboxy (C_2-C_6) alkenyl, (C_3-C_7) xycloalkyl (C_2-C_6) alkenyl hoặc aryl (C_2-C_6) alkenyl, trong đó nhóm (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl;

R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, carboxy (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, heteroxyclyl-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)-, R_8 -(O=S=O)- hoặc (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)- (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl không được thế;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc $(R_9)_2N$ -;

R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, aryl, halogen, aryloxy, aryl-S-, $(R_3)_2N$ -, $(R_4)_2C=N$ -, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl (C_2-C_6) alkenyl hoặc aryl (C_2-C_6) alkenyl, trong đó nhóm aryl này, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, carboxy (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, heteroxyclyl-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)- hoặc R_8 -(O=S=O)-, trong đó nhóm aryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:
 R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, aryl, halogen, aryloxy, aryl-S-, $(R_3)_2N$ -, heteroxyclyl,

heteroaryl, aryl(C₁-C₆)alkyl hoặc aryl(C₂-C₆)alkenyl, trong đó nhóm aryl này, heteroxyclyl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R₆;

R₃ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₆ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C₁-C₆)alkyl, halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkyl hoặc (R₇)₂N-(C=O)-;

R₇ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C₁-C₆)alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R₁ là (C₂-C₆)alkenyl, aryl, halogen, aryloxy, aryl-S-, (R₃)₂N-, heteroaryl, aryl(C₁-C₆)alkyl hoặc aryl(C₂-C₆)alkenyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R₆;

R₃ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R₆ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C₁-C₆)alkyl, halogen, (C₁-C₆)alkoxy, carboxy(C₁-C₆)alkyl hoặc halo(C₁-C₆)alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R₁ là (C₂-C₆)alkenyl, aryl, halogen, aryl-S-, heteroaryl hoặc aryl(C₁-C₆)alkyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R₆;

R₆ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C₁-C₆)alkyl, halogen hoặc (C₁-C₆)alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R₁ là (C₂-C₆)alkenyl, halogen, aryl-S- hoặc aryl(C₁-C₆)alkyl, trong đó nhóm aryl này như một phần của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R₆;

R₆ ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C₁-C₆)alkyl, halogen hoặc (C₁-C₆)alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, aryl, aryl-S-, heteroaryl hoặc aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, aryl-S- hoặc aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl này như một phần của một nhóm khác là nhóm được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó: R_1 là (C_2-C_6) alkenyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là aryl, trong đó nhóm aryl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là aryl-S-, trong đó nhóm aryl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là heteroaryl, trong đó nhóm heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó:

R_1 là aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl này được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;
 R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó hợp chất này là 2-brom-4,5-dihiđroxyisophthalonitril, 4,5-dihiđroxy-2-(phenyletynyl)isophthalonitril, 4,5-dihiđroxy-2-(prop-1-ynyl)isophthalonitril, 4,5-

dihydroxy-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(thiophen-2-yl)isophthalonitril, 2-(furan-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3',4',5'-trifluoro-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(naphthalen-1-yl)isophthalonitril, 4'-tert-butyl-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(hydroxymethyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(naphthalen-2-yl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(isopropylthio)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(methylthio)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-isopropoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4'-(ethylthio)-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-isopropoxy-3',5'-dimethylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4'-tert-butyl-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-2',4',5'-trimethylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-2',5'-dimethylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-cyclohexenyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3'-ethyl-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxybiphenyl-2,4',6'-tricarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(isopropylsulfonyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 2',6'-dicyano-3',4'-dihydroxy-N,N-dimethylbiphenyl-4-sulfonamid, (E)-4,5-dihydroxy-2-(pent-1-enyl)isophthalonitril, axit 2',6'-dicyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxylic, 3,4-dihydroxy-4'-(1-methoxyethyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, (E)-2-(3,3-dimethylbut-1-enyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3,4-dihydroxy-2'-methylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, (E)-2-(2-cyclohexylvinyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (Z)-4,5-dihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril, axit 3-(2',6'-dicyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-yl)propanoic, 3,4-dihydroxy-3'-(hydroxymethyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-3'-(methoxymethyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 2',6'-dicyano-3',4'-dihydroxy-N,N-dipropylbiphenyl-4-carboxamid, (E)-4,5-dihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3',4'-diclo-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-3'-(trifluoromethyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-(furan-3-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(thiophen-3-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-methylfuran-2-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-methylthiophen-2-yl)isophthalonitril, 2-benzyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(5-chlorothiophen-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-styrylisophthalonitril, 4'-ethyl-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-3',5'-dimethylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-

(phenylthio)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-methylbenzyl)isophthalonitril, 2-(4-flobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-hydroxybenzyl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(2-methoxybenzyl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)isophthalonitril, 2-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(2-flobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(2-methylbenzyl)isophthalonitril, 2-(2,5-dimethylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(3-fluoro-5-methylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit 3-(2,6-dicyano-3,4-dihydroxybenzyl)benzoic, 2-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-methylbenzyl)isophthalonitril, 2-(5-fluoro-2-methoxybenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(3,5-dimethylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-isopropylbenzyl)isophthalonitril, 2-(4-ethylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(naphthalen-1-ylmethyl)isophthalonitril, axit 5-(2,6-dicyano-3,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxybenzoic, 2-(2,4-dimethylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-xylopentenyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit (E)-3-(2,6-dicyano-3,4-dihydroxyphenyl)acrylic, (E)-4,5-dihydroxy-2-(3-methoxyprop-1-enyl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-(morpholinomethyl)thiophen-2-yl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-(5'-hexyl-2,2'-bithiophen-5-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(5-hexylthiophen-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (Z)-2-(but-2-enyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl)isophthalonitril, (E)-2-(but-2-enyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-methylisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(2-methylprop-1-enyl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxy-3'-methylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-vinylisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(prop-1-en-2-yl)isophthalonitril, 2-(2-ethoxythiazol-5-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-allyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3'-(tert-butoxymethyl)-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, tert-butyl 2',6'-dicyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxylat, 3,4-dihydroxybiphenyl-2,3',6'-tricarbonitril, 2',6'-dicyano-3',4'-dihydroxy-N,N-dipropylbiphenyl-3-carboxamid, 2',6'-dicyano-N-xylohexyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-carboxamid, 2',6'-dicyano-N-xylohexyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxamid, 2',6'-dicyano-N,N-diethyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-carboxamid, 2',6'-dicyano-N,N-diethyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-

carboxamit, 2',6'-dixyano-N-etyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxamit, 2',6'-dixyano-3',4'-dihydroxy-N,N-dimetylbiiphenyl-3-carboxamit, 4'-flo-3,4'-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3',4'-diflo-3,4'-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4'-flo-3,3',4'-trihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(3-phenylprop-1-enyl)isophthalonitril, 4'-flo-3,4'-dihydroxy-3'-metoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, axit 5-(2,6-dixyano-3,4'-dihydroxyphenyl)thiophen-2-carboxylic, 3,4'-dihydroxy-4'-(metylsulfonyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4'-dihydroxy-4'-propoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, axit 2',6'-dixyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-carboxylic, 4'-clo-3,4'-dihydroxy-3'-metylbiiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-phenylthiophen-2-yl)isophthalonitril, 3,4'-dihydroxy-4'-isopropylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4'-dihydroxy-4'-propylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1-phenylvinyl)isophthalonitril, axit 2',6'-dixyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-2-carboxylic, axit 4-(2,6-dixyano-3,4'-dihydroxybenzyl)benzoic, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-metoxystyryl)isophthalonitril, 3,4'-dihydroxy-3',4'-dimetylbiiphenyl-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-metylstyryl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril, 4'-flo-3,4'-dihydroxy-3'-metylbiiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-metylbut-2-en-2-yl)isophthalonitril, 2-(2,5-dimetylthiophen-3-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(2,3-diflo-4-metylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit 2-(4-(2,6-dixyano-3,4'-dihydroxybenzyl)phenyl)propanoic, (E)-2-(3-xyclopentylprop-1-enyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril, axit 2-(4-(2,6-dixyano-3,4'-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl) axetic, 4,5-dihydroxy-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-metoxypop-1-ynyl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(2-(thiophen-3-yl)vinyl)isophthalonitril, (E)-2-(2-xyclopropylvinyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2',6'-dixyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-carboxamit, 3,4'-dihydroxy-3',4'-dimetoxibiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4'-dihydroxy-3'-isopropylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(6-metoxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-(hydroxymetyl)benzyl)isophthalonitril, 2-(2,6-diflo-3-metylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril, 2-(2,4-dimetylphenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, metyl 3-(4-(2,6-dixyano-3,4'-dihydroxyphenylthio)phenyl)propanoat, 4,5-dihydroxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril,

(E)-2-(2,4-diflostyryl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(3-(triflometyl)styryl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-methylpent-1-enyl)isophthalonitril, (E)-2-(3,5-diflostyryl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxybenzyl)phenyl)axetic, 2-(4-clobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-methylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, axit 3-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxybenzyl)phenyl)propanoic, 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)styryl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril, axit 4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoic, 2-(4-etylphenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-clophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(o-tolylthio)isophthalonitril, metyl 4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoat, 2-(2-clophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, metyl 2-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoat, axit 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)phenyl)axetic, axit 2-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoic, axit 3-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)phenyl)propanoic, 4,5-dihydroxy-2-(4-metoxypenylthio)isophthalonitril, metyl 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxybenzyl)phenyl)axetat, 4,5-dihydroxy-2-(3-metoxypenylthio)isophthalonitril, metyl 4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenoxy)benzoat, 4,5-dihydroxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril, axit 3-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoic, 2-(4-xyanophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(naphtalen-2-ylthio)isophthalonitril, 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxybenzyl)phenyl)-N,N-dietylaxetamit, 2-(4-etylphenoxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-axetylphenoxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)isophthalonitril, axit 2-(2',6'-dixyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-yl)axetic, 2-(2,4-dimetylphenoxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-clophenoxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenoxy)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1H-inden-3-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(morpholinometyl)isophthalonitril, 2-((dietylamino)metyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril hydroclorua, 4,5-dihydroxy-2-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)isophthalonitril hydroclorua (1:1), 4,5-dihydroxy-2-(3-hydroxypropyl)isophthalonitril, 2-amino-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(pyrolidin-1-yl)isophthalonitril, 2-(2,6-

dimetylmorpholino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-morpholinoisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(isopropylamino)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxypropylamino)isophthalonitril, 2,4,5-trihydroxyisophthalonitril, 2-ethyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 3,4-đihydroxy-4'-metoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-đihydroxy-3'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, N-butyl-2',6'-dixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit, 2-(3,3-đimetylbutyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril, 2-(hexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(xyclohexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril, 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril, (E)-2-(4-etylbenzylidenamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-metoxybenzylidenamino)isophthalonitril, (E)-2-(4-flobenzylidenamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-tosylisophthalonitril, axit 4-(2,6-dixyano-3,4-đihydroxyphenoxy)benzoic, 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(4-flophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(4-clo-2-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(2-etylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(2,3-đihydro-1H-inden-5-yloxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, chất đồng phân đối ảnh A của 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril, chất đồng phân đối ảnh B của 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril, 2-((xyclohexylmetyl)amino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)thio)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril hoặc 4,5-đihydroxy-2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)isophthalonitril.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả được chỉ ra dưới đây. Thuật ngữ "ít nhất một" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc nhiều, như một. Ví dụ, thuật ngữ "ít nhất một nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy" được dùng để chỉ một hoặc nhiều nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy, như một nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pent-3-yl, hexyl, và 3,3-dimetylbutyl.

Thuật ngữ “(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử carbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, allyl, but-2-en-1-yl, 2-metylprop-1-en-1-yl, pent-1-en-1-yl, 3-metylbut-2-en-1-yl, 3-metylbut-2-en-2-yl, 4-methylpent-1-en-1-yl, và 3,3-dimetylbut-1-en-1-yl.

Thuật ngữ “(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử carbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, prop-1-yn-1-yl, và 3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “(C₃-C₇)xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon no mạch vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Thuật ngữ “(C₄-C₁₀)xycloalkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon đơn vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử carbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc để chỉ nhóm hydrocarbon hai vòng không no một phần có 8, 9 hoặc 10 cạnh. Khi nhóm (C₄-C₁₀)xycloalkenyl là hydrocarbon hai vòng không no một phần có 8, 9 hoặc 10 cạnh, thì một trong số các vòng này tùy ý là vòng thơm. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₄-C₁₀)xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopent-1-en-1-yl, xyclohex-1-en-1-yl, và 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon thơm đơn vòng có 6 nguyên tử cacbon hoặc để chỉ nhóm hydrocarbon thơm hai vòng có 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl và naphtalen-2-yl.

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

Thuật ngữ “hydroxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C₁-C₆)alkyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₆)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, tert-butoxy, và neopentyloxy.

Thuật ngữ “(C₄-C₁₀)xycloalkenyloxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C₄-C₁₀)xycloalkenyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₄-C₁₀)xycloalkenyloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopent-1-en-1-yloxy và 2,3-dihiđro-1H-inden-5-yloxy.

Thuật ngữ “aryloxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về nhóm aryloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenoxy và naphtalen-1-yloxy.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm thơm đơn vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 dị nguyên tử trên vòng, các dị nguyên tử này độc lập với nhau được chọn từ N, O, và S hoặc để chỉ nhóm thơm hai vòng có 8, 9 hoặc 10 cạnh chứa 1, 2, 3 hoặc 4 dị nguyên tử trên vòng, các dị nguyên tử này độc lập với nhau được chọn từ N, O, và S. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1H-pyrrol-2-yl, furan-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, và benzo[d][1,3]dioxol-5-yl.

Thuật ngữ “heteroaryloxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroaryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridin-4-yloxy và benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy.

Thuật ngữ “heteroxycyclyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm đơn vòng no hoặc không no một phần có 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử trên vòng, các dị nguyên tử này độc lập với nhau được chọn từ N, O, và S hoặc để chỉ nhóm hai vòng no hoặc không no một phần có 8, 9 hoặc 10 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử trên vòng, các dị nguyên tử này độc lập với nhau được chọn từ N, O, và S. Khi nhóm heteroxycyclyl là hoặc để chỉ nhóm hai vòng không no một phần có 8, 9 hoặc 10 cạnh, thì một trong số các vòng này tùy ý là vòng thơm. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroxycyclyl bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, morpholino, và 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl.

Thuật ngữ “aryl(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm aryl(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenetyl, và 3-phenylpropyl.

Thuật ngữ “halo(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một halogen được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Khi có nhiều halogen, các halogen này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau và các halogen này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm halo(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometyl và 3-brompropyl.

Thuật ngữ “hydroxy(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một hydroxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Khi có nhiều nhóm hydroxy, các nhóm hydroxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, và 3-hydroxypropyl.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C₁-C₆)alkoxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Khi có nhiều nhóm (C₁-C₆)alkoxy, các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau và các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxymetyl, 1-metoxyetyl, 2-metoxyetyl, 3-metoxypopyl, và tert-butoxymetyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxyclyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroxyclyl(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholinometyl và 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl.

Thuật ngữ “carboxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -COOH.

Thuật ngữ “carboxy(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm carboxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkenyl. Ví dụ cụ thể về

nhóm carboxy(C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-carboxyvinyl và 2-carboxyallyl.

Thuật ngữ “(C₃-C₇)xycloalkyl(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkenyl. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl(C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-xyclopropylvinyl, 2-xyclohexylvinyl, và 3-xyclopentylprop-1-en-1-yl.

Thuật ngữ “aryl(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkenyl. Ví dụ cụ thể về nhóm aryl(C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, styryl, 1-phenylvinyl, và 3-phenylprop-1-en-1-yl.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C₁-C₆)alkoxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkenyl. Khi có nhiều nhóm (C₁-C₆)alkoxy, các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau và các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 3-metoxyp-rop-1-en-1-yl và 3-etoxyp-rop-1-en-2-yl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxyclyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkenyl. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroxyclyl(C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4-(pyrolidin-1-yl)but-2-en-1-yl và 3-metyl-4-morpholinobut-2-en-2-yl.

Thuật ngữ “heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroaryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkenyl. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl(C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-(thiophen-3-yl)vinyl và 3-metyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)but-2-en-2-yl.

Thuật ngữ “carboxy(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm carboxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkynyl. Ví dụ cụ thể về nhóm carboxy(C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carboxyetynyl và 3-carboxyp-rop-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “(C₃-C₇)xycloalkyl(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkynyl. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl(C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyletynyl và 3-xyclopentylprop-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “aryl(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkynyl. Ví dụ cụ thể về nhóm aryl(C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyletynyl và 3-(naphtalen-1-yl)prop-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C₁-C₆)alkoxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkynyl. Khi có nhiều nhóm (C₁-C₆)alkoxy, các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau và các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tert-butoxyetynyl và 3-metoxyprop-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxyclyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkynyl. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroxyclyl(C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholinoetynyl và 3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “heteroaryl(C₂-C₆)alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroaryl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₂-C₆)alkynyl. Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl(C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiophen-3-yletynyl và 3-(1H-pyrazol-4-yl)prop-1-yn-1-yl.

Thuật ngữ “halo(C₁-C₆)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một halogen được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkoxy. Khi có nhiều halogen, các halogen này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau và các halogen này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm halo(C₁-C₆)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometoxy và 1,1,2,2-tetrafloetoxi.

Thuật ngữ “hydroxy(C₁-C₆)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một hydroxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkoxy. Khi có nhiều nhóm hydroxy, các nhóm hydroxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon

giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymethoxy và 3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy.

Thuật ngữ “(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C₁-C₆)alkoxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkoxy. Các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể giống hoặc khác nhau. Khi có nhiều nhóm (C₁-C₆)alkoxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkoxy, thì các nhóm (C₁-C₆)alkoxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-methoxymethoxy và 3-methoxy-2,2-dimethylpropoxy.

Thuật ngữ “hydroxy(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một hydroxy(C₁-C₆)alkoxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Khi có nhiều nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy, thì các nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy này có thể được gắn với nguyên tử cacbon giống hoặc khác nhau và các nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy này có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)methyl và 2-(hydroxymethoxy)prop-2-yl.

Thuật ngữ “(C₃-C₇)xycloalkyl(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₃-C₇)xycloalkyl(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cyclohexylmethyl và 2-cyclopentylethyl.

Thuật ngữ “xyano” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ “carboxy(C₁-C₆)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm carboxy được liên kết với phân tử mạch chính nhờ nhóm (C₁-C₆)alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm carboxy(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carboxymethyl, 1-carboxyethyl, và 2-carboxyethyl.

Thuật ngữ “(C₁-C₅)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm (C₁-C₅)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, pentyl, và neopentyl.

Các muối được dùng, ví dụ muối kim loại và muối cộng axit với cả axit hữu cơ lẫn axit vô cơ đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ cụ thể về muối kim loại được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối liti, natri, kali, canxi, magie, nhôm và kẽm. Ví dụ cụ thể về muối cộng axit được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clorua, bromua, sulfat, nitrat, phosphat, sulfonat, metan sulfonat, format, tartrat, maleat, xitrat, benzoat, salixylat, và ascorbat.

Este được dùng của các nhóm hydroxy có thể được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các axit carboxylic được dùng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ cụ thể về este được dùng của các nhóm hydroxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, este được tạo ra từ axit butyric và axit pentanoic.

Este được dùng của các nhóm carboxy có thể được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các rượu được dùng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ cụ thể về este được dùng của các nhóm carboxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, este được tạo ra từ propan-1-ol, butan-1-ol, và 2-metylpropan-1-ol.

Sáng chế cũng đề xuất các chất đồng phân hình học, ví dụ chất đồng phân *Z* và chất đồng phân *E* (chất đồng phân *cis* và chất đồng phân *trans*) của hợp chất theo sáng chế và các chất đồng phân quang học, ví dụ chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo sáng chế. Hơn nữa, sáng chế cũng đề cập đến cả các chất đồng phân riêng lẻ lẫn hỗn hợp bất kỳ của chúng, ví dụ hỗn hợp raxemic. Các chất đồng phân riêng lẻ có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng dạng đồng phân tương ứng của nguyên liệu ban đầu hoặc chúng có thể được phân tách sau khi quy trình hợp hợp chất theo sáng chế kết thúc theo các phương pháp phân tách thông thường. Để phân tách các chất đồng phân quang học, ví dụ các chất đồng phân đối ảnh ra khỏi hỗn hợp của chúng, các phương pháp phân tách thông thường, ví dụ kết tinh phân đoạn có thể được sử dụng.

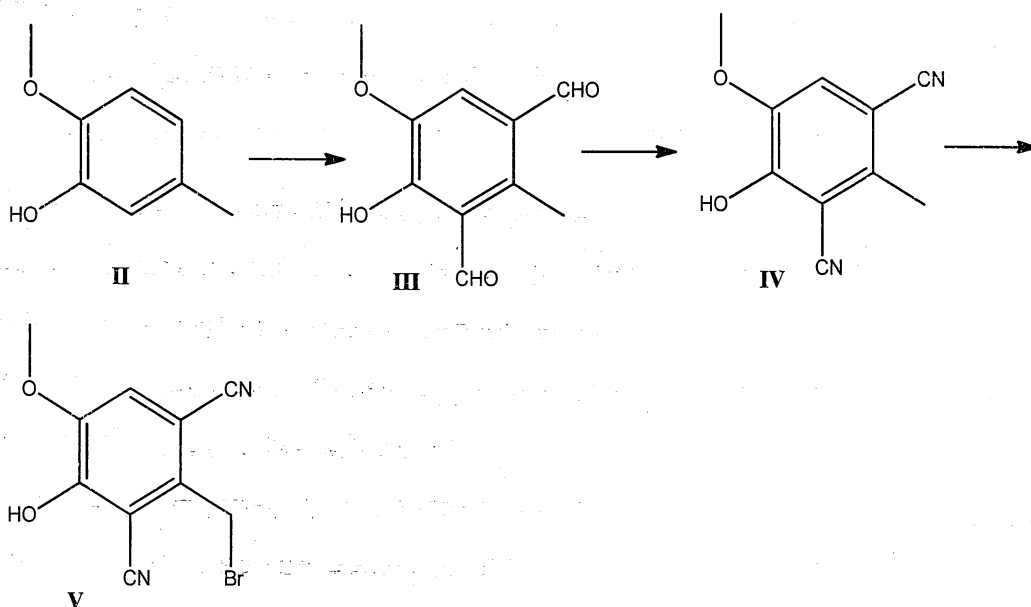
Sáng chế cũng đề cập đến các chất hỗ biến của hợp chất theo sáng chế, hoặc hỗn hợp cân bằng của chúng. Ở các chất hỗ biến, hydro dịch chuyển từ một nguyên tử của hợp chất sang một nguyên tử khác của hợp chất này. Ví dụ cụ thể về các chất hỗ biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, keto/enol và nitroso/oxim.

Hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này từ các nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Mặc dù nhiều phương pháp thông thường là sẵn có để tổng hợp nhóm xyano, nhưng hầu hết các phương pháp này không thể sử dụng trực tiếp được trong lĩnh vực hóa học catechol. Ví dụ, phản ứng Sandmeyer tạo ra hợp chất trung gian là amin catchol có hoạt tính rất mạnh đã tạo ra nhiều tác dụng bất lợi nghiêm trọng.

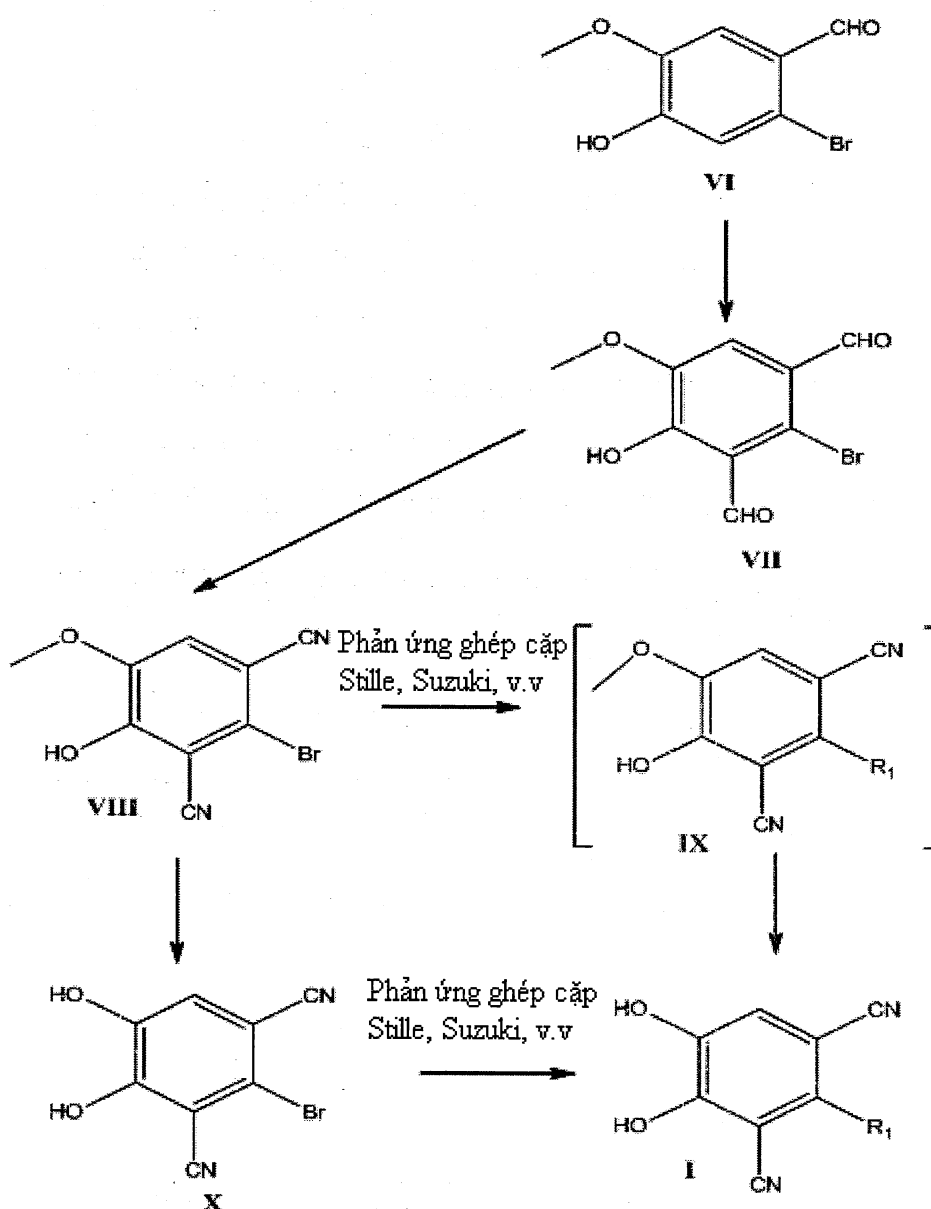
Một số phương pháp hữu ích để tổng hợp hợp chất có công thức I được mô tả dưới đây. Nhóm đixyano có thể được tổng hợp hiệu quả từ các nguyên liệu ban đầu đơn giản theo hai phương pháp: tổng hợp đồng thời hai nhóm formyl hoặc thiết kế nhóm formyl thứ hai trên dẫn xuất benzaldehyt. Trong cả hai phương pháp, sau đó nhóm formyl được biến đổi thành nhóm xyano với hiệu suất cao. Quá trình biến đổi tiếp theo tạo ra các hợp chất trung gian hữu ích có thể được sử dụng để tổng hợp nhiều hợp chất theo sáng chế.

Sơ đồ 1. Nguyên liệu ban đầu là 2-metoxi-5-metylphenol



Trong Sơ đồ 1, 2-metoxi-5-metylphenol được formyl hóa bằng hexametylentetramin trong dung môi thích hợp, ví dụ axit axetic. 4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalaldehyt được biến đổi thành 4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalonitril bằng hydroxylamin hydroclorua trong dung môi thích hợp, ví dụ axit formic. 4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalonitril được brom hóa với N-bromsucinimit trong dung môi thích hợp, ví dụ diclometan, để thu được 2-(brommetyl)-4-hydroxy-5-metoxiisophthalonitril. Sau đó, nguyên tử brom được biến đổi thành nhóm chức mong muốn và hợp chất mong muốn được tạo ra bằng cách khử methyl hóa với axit Lewis trong dung môi thích hợp, ví dụ với nhôm clorua trong axetonitril hoặc với bo tribromua trong diclometan.

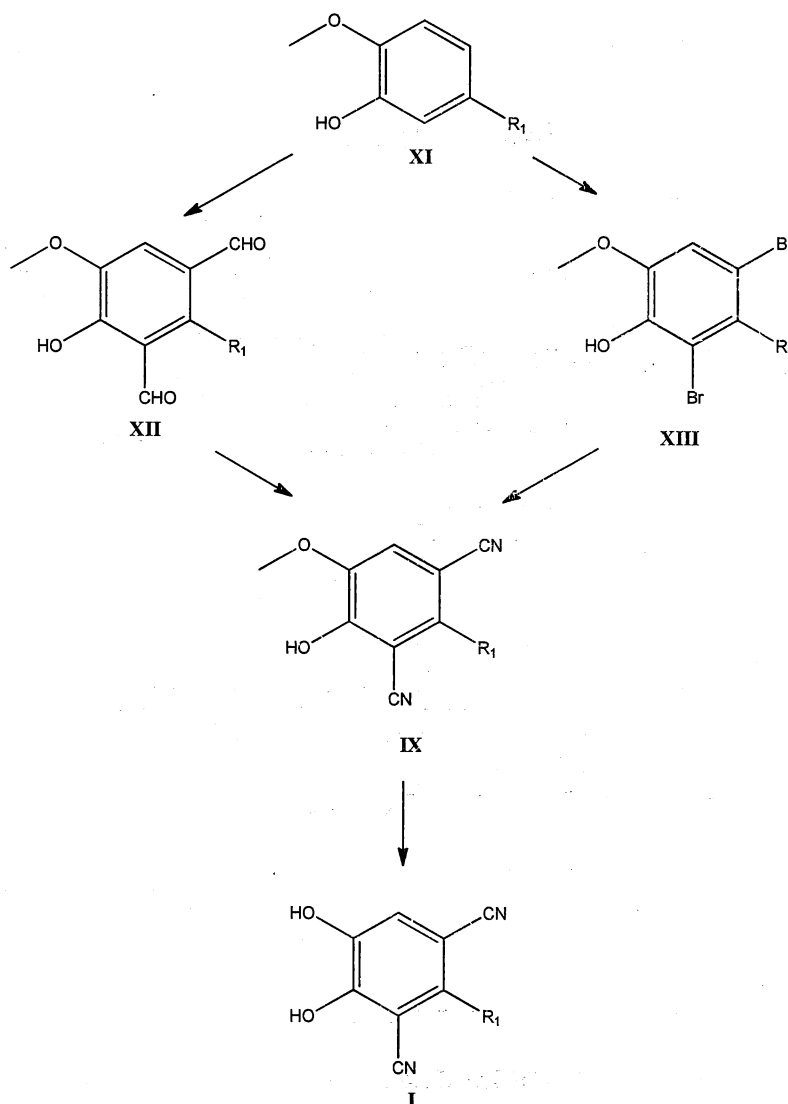
Sơ đồ 2. Nguyên liệu ban đầu là 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymetanalđehyt



Trong Sơ đồ 2, R₁ được định nghĩa như trên. 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymetanalđehyt được formyl hóa bằng hexametylentetramin trong dung môi thích hợp, ví dụ axit axetic. 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymetanedialđehyt được biến đổi thành 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymetanedinitrile bằng hydroxylamin hydroclorua trong dung môi thích hợp, ví dụ axit formic. Nguyên tử brom được thay bằng phần tử thế R₁, ví dụ bằng phản ứng ghép cặp Suzuki. 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymetanedinitrile được cho phản ứng với dẫn xuất axit boronic thích hợp trong dung môi thích hợp, ví dụ 1,4-dioksan/nước. Sau đó, hợp chất trung gian IX được khử metyl hóa. Theo cách khác, phản ứng khử metyl hóa được thực hiện trước khi thay thế nguyên tử brom bằng phần tử thế

R_1 . Phản ứng khử methyl hóa được thực hiện với axit Lewis trong dung môi thích hợp, ví dụ với nhôm clorua trong axetonitril hoặc với bo tribromua trong điclometan. Hợp chất trung gian IX không cần phân tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Quy trình khác để biến đổi 2-brom-4-hydroxy-5-metoxysophthalaldehyt thành hợp chất có công thức I được thể hiện trong Sơ đồ 5.

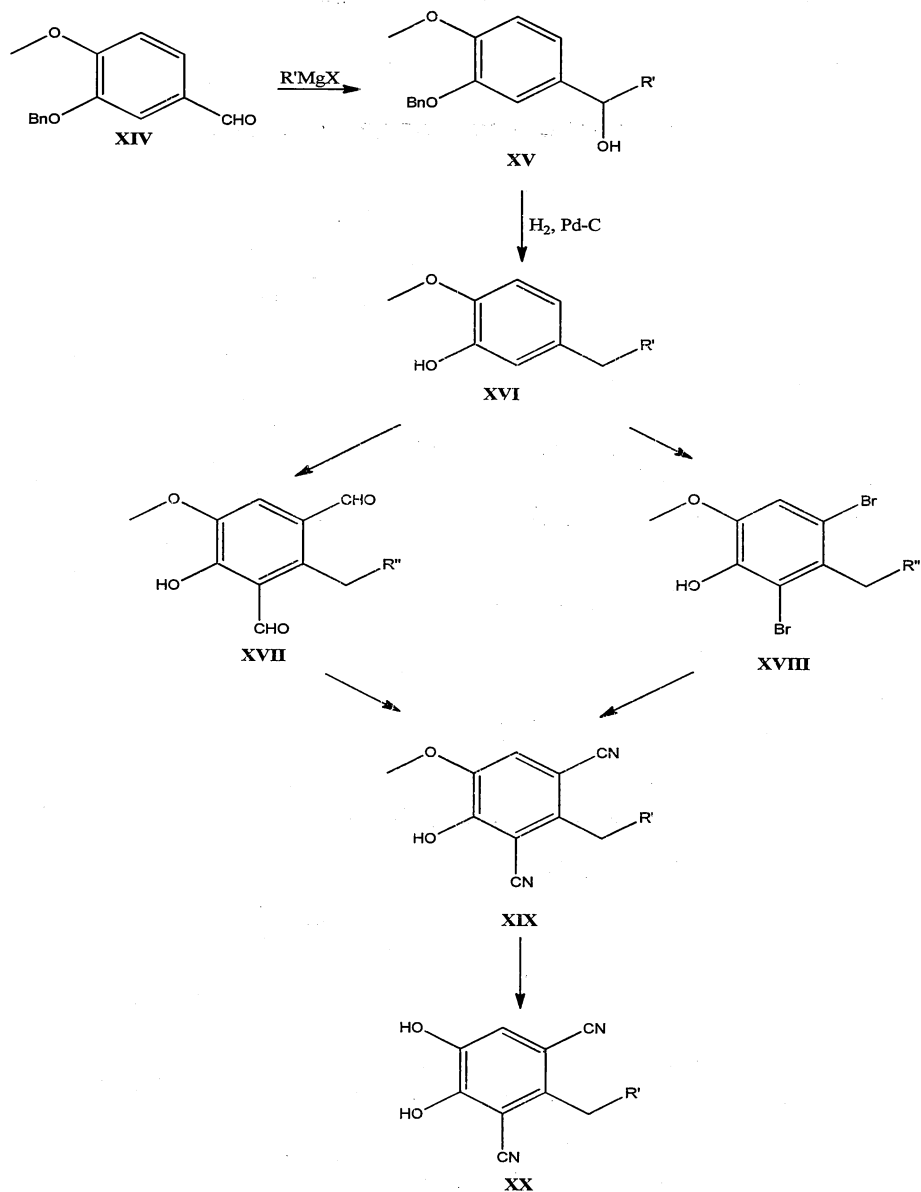
Sơ đồ 3. Nguyên liệu ban đầu là 2-metoxyphenol được thế ở vị trí số 5



Trong Sơ đồ 3, R_1 được định nghĩa như trên. Hợp chất XI được formyl hóa hai lần, ví dụ với hexametylentetramin trong dung môi thích hợp như axit axetic hoặc axit triflo axetic, hoặc được brom hóa hai lần, ví dụ với brom trong dung môi thích hợp như hỗn hợp chứa điclometan và axit axetic. Hợp chất đixyano IX được tổng hợp bằng cách cho hợp chất điformyl XII phản ứng với hydroxylamin hydroclorua trong dung môi thích hợp như axit formic hoặc bằng cách cho hợp chất đibrom XIII phản ứng với đồng (I) xyanit trong dung môi thích hợp như N,N-đimetylformamit. Hợp chất đixyano IX được khử

metyl hóa bằng axit Lewis trong dung môi thích hợp, ví dụ với nhôm clorua trong axetonitril hoặc với bo tribromua trong điclometan.

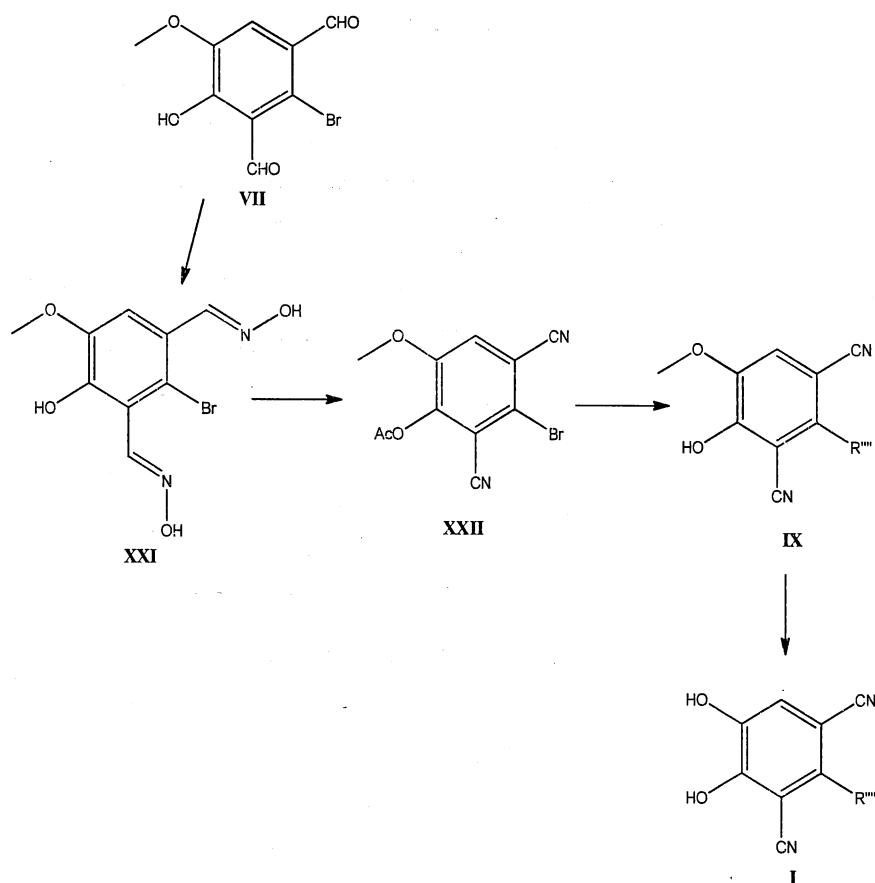
Sơ đồ 4. Nguyên liệu ban đầu là 3-benzyloxy-4-metoxybenzaldehyt



Trong Sơ đồ 4, Bn là benzyl, R' là (C_1-C_5) alkyl hoặc aryl, R'' là (C_1-C_5) alkyl, R''' là aryl, và X là halogen. 3-benzyloxy-4-metoxybenzaldehyt được biến đổi thành rượu XV bằng cách sử dụng chất phản ứnggrignard thích hợp. Hợp chất XVI được tổng hợp bằng cách hydro hóa rượu XV. Khi R' là (C_1-C_5) alkyl, hợp chất XVI có thể được formyl hóa hai lần, ví dụ với hexametylentetramin trong dung môi thích hợp như axit axetic hoặc axit triflo axetic. Khi R' là aryl, hợp chất XVI có thể được brom hóa hai lần, ví dụ với brom trong dung môi thích hợp như hỗn hợp chứa điclometan và axit axetic. Hợp chất đixyano XIX được tổng hợp bằng cách cho hợp chất điformyl XVII phản ứng với hydroxylamin

hydroclorua trong dung môi thích hợp như axit formic hoặc bằng cách cho hợp chất đibrom XVIII phản ứng với với đồng (I) xyanit trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit. Hợp chất đixyano XIX được khử metyl hóa bằng axit Lewis trong dung môi thích hợp, ví dụ với nhôm clorua trong axetonitril hoặc với bo tribromua trong điclometan.

Sơ đồ 5. Biến đổi 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalaldehyt



Trong Sơ đồ 5, Ac là axetyl và R''' là aryl-S- hoặc heteroaryl-S-. 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalaldehyt, có thể được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong Sơ đồ 2, được biến đổi thành (1E,1'E)-2-brom-6-hydroxy-3-((E)-(hydroxyimino)metyl)-5-metoxybenzaldehyt oxim bằng hydroxylamin hydroclorua trong dung môi thích hợp, ví dụ tetrahydrofuran. Cho (1E,1'E)-2-brom-6-hydroxy-3-((E)-(hydroxyimino)metyl)-5-metoxybenzaldehyt oxim phản ứng với axetic anhydrit để thu được 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl axetat. Hợp chất đixyano IX được tổng hợp bằng cách cho 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl axetat phản ứng với thiol thích hợp trong dung môi thích hợp, ví dụ N,N-dimetylformamit. Hợp chất đixyano IX được khử

metyl hóa bằng axit Lewis trong dung môi thích hợp, ví dụ với nhôm clorua trong axetonitril hoặc với bo tribromua trong điclorometan.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng nguyên liệu ban đầu hoặc hợp chất trung gian bất kỳ trong các phản ứng nêu trên có thể được bảo vệ, nếu cần, theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực hóa học. Ví dụ, etyl vanillin có thể được sử dụng thay cho vanillin. Sau đó, nhóm chức đã được bảo vệ bất kỳ có thể được khử bảo vệ theo phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Các quy trình từng bước có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất đích đixyano có thể được tổng hợp từ hợp chất ban đầu thích hợp theo thứ tự sau: 1) brom hóa một lần, 2) formyl hóa một lần, 3) biến đổi CHO thành CN, và 4) biến đổi Br thành CN. Thứ tự của tất cả các bước brom hóa, formyl hóa, biến đổi CHO thành CN và biến đổi Br thành CN tùy ý có thể được thay đổi. Ví dụ, một quy trình có thể bắt đầu với bước formyl hóa. Tương tự như vậy, nếu muốn, bước biến đổi Br thành CN có thể được thực hiện trước bước biến đổi CHO thành CN.

Các sơ đồ tổng hợp nêu trên chỉ nhằm mục đích minh họa quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I và không chỉ giới hạn ở các quy trình này, tức là, các phương pháp tổng hợp khác có thể được sử dụng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, quá trình formyl hóa cũng có thể được thực hiện bằng cách liti hóa nhóm metoxy halogenua thơm, ví dụ metoxy bromua thơm, hoặc metoxy dihalogenua thơm, ví dụ metoxy dibromua thơm, oxy hóa nhóm methyl hoặc khử nhóm carboxy. Nhóm formyl thơm có thể được biến đổi thành nhóm hydroxy nhờ phản ứng Dakin.

Hợp chất có công thức I có thể được biến đổi, nếu muốn, thành muối hoặc este được dung của nó bằng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ sau, và chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ các nguyên liệu ban đầu do các nhà sản xuất cung cấp và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các ký tự viết tắt được sử dụng trong bản mô tả được thể hiện trong bảng sau.

AcOH	axit axetic
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitril

DBU	1,8-điazabixyclo[5,4,0]undec-7-en
DCM	điclometan
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	4-đimetylaminopyridin
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	đimetylsulfoxit
DPEPhos	(oxybis(2,1-phenylen))bis(điphenylphosphin)
EtOAc	etyl axetat
mCPBA	axit m-cloperoxybenzoic
NBS	N-bromsucinimit
Pd(dppf)Cl ₂	(1,1'-bis(điphenylphosphino)ferocen)paladi điclorua
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)
TFA	axit triflo axetic
THF	tetrahydrofuran

Quy trình tổng hợp các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian A1: 4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalonitril

4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalaldehyt

2-metoxi-5-metylphenol (11,0g) và hexametylentetramin (23,8g) trong AcOH (280mL) được hồi lưu ở nhiệt độ phản ứng trong 15 giờ. Bổ sung HCl đặc (20mL) và hỗn hợp này được hồi lưu ở nhiệt độ phản ứng trong 3 giờ. Thể tích dung môi được giảm đến 40 - 50mL. Hỗn hợp này được làm lạnh trong 1 giờ trong khay nước đá. Lọc loại bỏ chất kết tủa và rửa bằng etanol. Nước được bổ sung vào dịch lọc và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền với etanol và làm lạnh trong khay nước đá. Lọc thu lấy chất rắn và rửa bằng etanol. HCl đặc (45mL) được bổ sung vào chất rắn này và hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong khay nước đá, lọc và rửa bằng etanol (5mL) để thu được 2,9g hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12,02 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 2,79 (s, 3 H)

4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalonitril

4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalaldehyt (5,2g), hydroxylamin hydroclorua (5,58g) và natri axetat khan (8,79g) trong axit formic (30mL) được hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong khay nước đá và lọc loại bỏ chất kết tủa và rửa bằng nước để thu được 4,6g hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,47 (br s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H)

Hợp chất trung gian A2: 2-brom-4-hydroxy-5-metoxiisophthalonitril

2-brom-4-hydroxy-5-metoxysisophthalaldehyt

2-brom-4-hydroxy-5-metoxybenzaldehyt (0,75g) và hexametylentetramin (0,91g) trong AcOH (30mL) được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. AcOH được làm bay hơi và HCl 4M (30mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 giờ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hợp chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,38g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,37 (s, 1 H) 10,24 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,90(s, 3 H)

2-brom-4-hydroxy-5-metoxysisophthalonitril

2-brom-4-hydroxy-5-metoxysisophthalaldehyt (11,6g) và hydroxylamin hydroclorua (9,3g) được hòa tan trong axit formic nóng (155mL). Dung dịch này được gia nhiệt đến điểm sôi, sau đó bổ sung natri axetat khan (22,0g). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 giờ. Axetic anhydrit (18,2g) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng nóng này và hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó khuấy trong khay nước đá. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước đá lạnh (20mL) và làm khô để thu được 10,6g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,10 (br s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H)

Hợp chất trung gian A3: 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp 2-brom-4-hydroxy-5-metoxysisophthalonitril được mô tả nêu trên. Axetonitril khan đã được rây (75mL) được làm lạnh trong khay nước đá. Nhôm clorua (3,16g) được bổ sung từ từ vào dung môi này sao cho nhiệt độ được duy trì dưới 30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri iodua (2,4g) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy trong 15 phút. 2-brom-4-hydroxy-5-metoxysisophthalonitril (2,0g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. HCl 4M (20mL) và dung dịch natri sulfat (1,3g) trong nước (40mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp phản ứng nguội này. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc (50mL) và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng HCl 2M (50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL). Pha hữu cơ đã được rửa được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô để thu được 1,89g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,15 (br s, 2 H) 7,32 (s, 2 H)

Hợp chất trung gian A4: 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat

Quy trình tổng hợp 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả nêu trên. 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (1,80g), axetic anhydrit (10mL) và axit sulfuric (20 μl) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được đổ từ từ vào nước đá (50mL) đồng thời khuấy hỗn hợp nước này. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không (30°C) để thu được 2,19g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform- d) ppm 7,79 (s, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

Hợp chất trung gian A5: 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả nêu trên. Bổ sung nhỏ giọt 2-iodopropan (16,7mL) vào hỗn hợp nóng chứa 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (10,0g) và kali carbonat (23,1g) trong DMF (160mL) trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 6 giờ, sau đó đổ vào nước lạnh và độ pH được điều chỉnh đến pH = 12. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 9,3g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (s, 1 H) 4,85(m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 1,32 (s, 6 H) 1,30 (s, 6 H)

Hợp chất trung gian A6: 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl axetat

(1E,1'E)-2-brom-6-hydroxy-3-((E)-(hydroxyimino)metyl)-5-metoxybenzaldehyt oxim

Quy trình tổng hợp 2-brom-4-hydroxy-5-metoxyisophthalaldehyt được mô tả nêu trên. 2-brom-4-hydroxy-5-metoxyisophthalaldehyt (15,9g) và hydroxylamin hydroclorua (17,0g) được hòa tan trong THF (500mL). Pyridin (19,9mL) được bổ sung vào. Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi cô đến một nửa thể tích ban đầu, nước đá và dung dịch HCl 4M (40mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được lọc, rửa bằng HCl 1M và nước đá và làm khô để thu được 17,4g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,10 (br s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H)

3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl axetat

(1E,1'E)-2-brom-6-hydroxy-3-((E)-(hydroxyimino)metyl)-5-metoxybenzaldehyt oxim (15,0g) được hòa tan trong axetic anhydrit (96mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ phòng qua đêm. Toluene và nước được bổ sung vào và các dung môi được làm bay hơi. Sau 30 phút khuấy với nước đá, chất rắn được lọc, rửa bằng nước đá lạnh và làm khô để thu được 11,0g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,19 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,44 (s, 3H)

Hợp chất trung gian A7: 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat

Quy trình tổng hợp 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril được mô tả nêu trên. Bổ sung một phần DMAP (1,3g) và di-tert-butyl dicarbonat (33,6g) vào dung dịch đã được khuấy chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (5,57g) trong axetonitril (200mL). Sau khi hồi lưu trong 4 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh trong khay nước đá, lọc và làm bay hơi đến khô. EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua silicagel. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 4,79g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,98 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H)

Hợp chất trung gian A8: 5-(benzyloxy)-2-brom-4-hydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả nêu trên. 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (450mg) được hòa tan trong DMF (7mL). Xeri carbonat (1,84g) và benzyl clorua (0,46mL) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 520mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31-7,40 (m, 5 H) 6,78 (s, 1 H) 4,94 (s, 2 H)

Quy trình tổng hợp các hợp chất của sáng chế

Ví dụ 1: 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp hợp chất mong muốn được mô tả nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,15 (br s, 2 H) 7,32 (s, 2 H)

Ví dụ 2: 4,5-đihydroxy-2-(phenyletynyl)isophthalonitril

2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (13,6mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (28,6mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) trong toluen khan (18mL). Dung dịch chứa phenyletynyltri-n-butyl thiếc (315mg) trong toluen khan (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. THF (30mL) và NaOH 1M (40mL) được bổ sung vào hợp chất thu được và dung dịch này được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch này được rửa ba lần bằng toluen (10mL). Pha nước được axit hóa bằng HCl 4M trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không để thu được 45mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,54-7,60 (m, 2 H) 7,47-7,53 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H)

Ví dụ 3: 4,5-đihydroxy-2-(prop-1-ynyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng tributylpropynylstanan (254mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 78mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,40 (br s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 2,18 (s, 3 H)

Ví dụ 4: 4,5-đihydroxy-2-(1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 1-metyl-2-(tributylstannyl)-1H-pyrrole (716mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 280mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,39 (br s, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 6,94-6,97 (m, 1 H) 6,20 (m, J=3,50, 1,80 Hz, 1 H) 6,12 (m, J=3,50, 2,80 Hz, 1 H) 3,47 (s, 3 H)

Ví dụ 5: 4,5-đihydroxy-2-(thiophen-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)thiophen (462mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (br s, 2 H) 7,80 (dd, J=5,0, 1,3 Hz, 1 H) 7,31-7,36 (m, 2 H) 7,22 (dd, J=3,8 Hz, 1 H)

Ví dụ 6: 2-(furan-2-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)furan (442mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,43 (br s, 2 H) 7,94 (br s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 6,88-7,08 (m, 1 H) 6,72 (br s, 1 H)

Ví dụ 7: 3',4',5'-triflo-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Bổ sung axit 3,4,5-triflophenylboronic (354mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (61mg) và natri carbonat (492mg) vào dung dịch chứa 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) trong axetonitril (3mL), nước (4mL) và etanol (3mL) trong bình. Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 60 phút ở nhiệt độ 130°C. Hỗn hợp này được lọc qua vải lọc, bazơ hóa bằng NaOH 2M (50mL), rửa bằng toluen (50mL). Sau đó, pha nước được axit hóa bằng HCl 4M trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và tái kết tinh bằng hỗn hợp nước và etanol theo tỷ lệ 10:2 để thu được 140mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (br s, 2 H) 7,58-7,69 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H)

Ví dụ 8: 4,5-đihydroxy-2-(naphtalen-1-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit naphtalen-1-boronic (149mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7 để thu được 126mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,47 (br s, 2 H) 8,08 (dd, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,56-7,67 (m, 2 H) 7,49-7,56 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H)

Ví dụ 9: 4'-tert-butyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và 4-tert-butylaxit phenylboronic (248mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 115mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,67 (br s, 1 H) 11,06 (br s, 1 H) 7,52-7,59 (m, 2 H) 7,39-7,43 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 1,34 (s, 9 H)

Ví dụ 10: 3,4-đihydroxy-4'-(hydroxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (1g) và axit 4-(hydroxymetyl)benzenboronic (564mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 639mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,34 (br s, 1 H) 7,44 (m, J=8,10, 8,10, 8,10 Hz, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 5,33 (br s, 1 H) 4,59 (s, 2 H)

Ví dụ 11: 4,5-đihydroxy-2-(naphtalen-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit naphtalen-2-boronic (138mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7 để thu được 160mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,77 (br s, 1 H) 11,06 (br s, 1 H) 7,98-8,11 (m, 4 H) 7,56-7,67 (m, 3 H) 7,40 (s, 1 H)

Ví dụ 12: 3,4-đihydroxy-4'-(isopropylthio)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-isopropylthioaxit phenylboronic (158mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 135mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,72 (br s, 1 H) 11,08 (br s, 1 H) 7,45-7,49 (m, 2 H) 7,40-7,44 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 3,64 (m, J=13,30, 6,70, 6,70 Hz, 1 H) 1,30 (d, J=6,78 Hz, 6 H)

Ví dụ 13: 3,4-đihydroxy-4'-(metylthio)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-(metylthio)phenylboronic (135mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7 để thu được 151mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,32-12,19 (m, 1 H) 10,74-11,28 (m, 1 H) 7,36-7,44 (m, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 2,54 (s, 3 H)

Ví dụ 14: 3,4-đihydroxy-4'-isopropoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (600mg) và axit 4-isopropoxyphenylboronic (334mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 365mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,25 (br s, 1 H) 7,25-7,44 (m, 3 H) 7,03 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 4,65-4,76 (m, 1 H) 1,31 (d, $J=5,77$ Hz, 6 H)

Ví dụ 15: 4'-(etylthio)-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-(etylthio)benzenboronic (146mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7 để thu được 143mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,76 (br s, 1 H) 11,05 (br s, 1 H) 7,41 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 3,07 (m, $J=7,30, 7,30, 7,30$ Hz, 2 H) 1,29 (t, $J=7,28$ Hz, 3 H)

Ví dụ 16: 3,4-đihydroxy-4'-isopropoxy-3',5'-đimetylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 3,5-đimetyl-4-isopropoxyphenylboronic (167mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7 để thu được 109mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,63 (br s, 1 H) 10,98 (br s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 4,22-4,30 (m, 1 H) 2,26 (s, 6 H) 1,26 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

Ví dụ 17: 4'-butyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-n-butylbenzenboronic (143mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 88mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,28 (br s, 2 H) 7,29-7,41 (m, 5 H) 2,66 (t, $J=7,65$ Hz, 2 H) 1,61 (m, $J=7,70$, 7,70 Hz, 2 H) 1,29-1,40 (m, 2 H) 0,92 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H)

Ví dụ 18: 3,4-đihydroxy-2',4',5'-trimetylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 2,4,5-trimetylphenylboronic (132mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 122mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,37 (br s, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H)

Ví dụ 19: 3,4-đihydroxy-2',5'-dimetylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 2,5-dimetylbenzenboronic (121mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 102mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,37-12,37 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,23-7,27 (m, 1 H) 7,18-7,23 (m, 1 H) 7,00-7,04 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H)

Ví dụ 20: 2-xyclohexenyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit xyclohexen-1-ylboronic (94mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 112mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,57-11,63 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 5,78 (br s, 1 H) 2,22 (br s, 2 H) 2,15 (br s, 2 H) 1,72 (m, $J=4,30$ Hz, 2 H) 1,63 (m, $J=4,50$ Hz, 2 H)

Ví dụ 21: 3'-etyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (250mg) và axit 3-etylphenylboronic (116mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 204mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,86-11,94 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,29-7,37 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 2,68 (d, $J=7,53$ Hz, 2 H) 1,22 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H)

Ví dụ 22: 3,4-đihydroxybiphenyl-2,4',6-tricarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-xyanophenylboronic (109mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 127mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,49 (br s, 2 H) 8,00-8,04 (m, 2 H) 7,69-7,74 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H)

Ví dụ 23: 3,4-đihydroxy-4'-(isopropylsulfonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-(isopropylsulfonylphenyl)boronic (169mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 148mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,83-12,08 (m, 2 H) 7,95-8,07 (m, 2 H) 7,75-7,83 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 3,48-3,60 (m, 1 H) 1,19 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H)

Ví dụ 24: 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxy-N,N-đimetyl biphenyl-4-sulfonamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và N,N-đimetyl-4-benzenesulfonamit (170mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 159mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (br s, 2 H) 7,88-7,93 (m, 2 H) 7,75-7,80 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 2,67 (s, 6 H)

Ví dụ 25: (E)-4,5-đihydroxy-2-(pent-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 1-pentenylboronic (85mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,18 (br s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 6,44-6,50 (m, 2 H) 2,21-2,28 (m, 2 H) 1,49 (m, 2 H) 0,95 (t, $J=7,40$ Hz, 3 H)

Ví dụ 26: axit 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-3-carboxylic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 3-carboxyphenylboronic (308mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 388mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13,20 (br s, 1 H) 11,47 (br s, 2 H) 8,08 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H) 7,67 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H)

Ví dụ 27: 3,4-đihydroxy-4'-(1-metoxyletyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (250mg) và axit (4-(1-metoxyletyl)phenyl)boronic (139mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 63mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (br s, 2 H) 7,45 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 1,39 (d, $J=6,27$ Hz, 3 H)

Ví dụ 28: (E)-2-(3,3-đimetylbut-1-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit 3,3-đimetyl-1-butenylboronic (297mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 280mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,13 (br s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 6,47 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 6,36 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 1,11 (s, 9 H)

Ví dụ 29: 3,4-đihydroxy-2'-metylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (250mg) và axit o-tolylboronic (105mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 17mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,00-7,87 (m, 4 H) 7,27 (s, 1 H) 2,51 (s, 3 H)

Ví dụ 30: (E)-2-(2-xyclohexylvinyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 2-xyclohexylethenylboronic (95mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 15 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 92mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,62 (br s, 1 H) 10,92 (br s, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 6,43 (d, J=2,26 Hz, 2 H) 2,17-2,27 (m, 1 H) 1,68-1,81 (m, 4 H) 1,63 (d, J=11,54 Hz, 1 H) 1,13-1,37 (m, 5 H)

Ví dụ 31: (Z)-4,5-đihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (2g) và axit (Z)-prop-1-enylboronic (744mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 120°C để thu được 990mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (br s, 2 H) 11,19 (br s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,40-6,53 (m, 1 H) 6,05-6,17 (m, 1 H) 1,63 (d, J=7,03 Hz, 3 H)

Ví dụ 32: axit 3-(2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-yl)propanoic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-(2-carboxyetyl)benzenboronic (144mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,89-12,43 (m, 1 H) 10,78-11,86 (m, 2 H) 7,38 (s, 4 H) 7,33 (s, 1 H) 2,91 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 2,61 (t, J=7,65 Hz, 2 H)

Ví dụ 33: 3,4-đihydroxy-3'-(hydroxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit 3-(hydroxymetyl)benzenboronic (282mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 256mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (br s, 2 H) 7,42-7,52 (m, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 5,30 (br s, 1 H) 4,58 (s, 2 H)

Ví dụ 34: 3,4-đihydroxy-3'-(metoxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit 3-metoxymetylphenylboronic (308mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 370mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (br s, 2 H) 7,48-7,54 (m, 1 H) 7,42-7,48 (m, 1 H) 7,35-7,42 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 3,31 (s, 3 H)

Ví dụ 35: 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxy-N,N-đipropylbiphenyl-4-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 4-(đipropylcarbonyl)phenylboronic (301mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 150mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (br s, 2 H) 7,50-7,56 (m, 2 H) 7,43-7,50 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 3,39 (br s, 2 H) 3,11 (br s, 2 H) 1,62 (br s, 2 H) 1,49 (br s, 2 H) 0,92 (br s, 3 H) 0,65 (br s, 3 H)

Ví dụ 36: (E)-4,5-đihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (1g) và axit trans-propenylboronic (372mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C. Hợp chất này được kết tinh lại từ dung dịch nước etanol để thu được 564mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,24 (s, 1 H) 6,38-6,61 (m, 2 H) 1,93 (d, $J=4,02$ Hz, 3 H)

Ví dụ 37: 3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

3-hydroxy-4-metoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,04mg) và natri carbonat 2M (1,63mL) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (0,25g) và axit

phenylboronic (0,15g) trong etanol (1mL) và nước (5mL). Phản ứng được khuấy được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc qua vải lọc. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa thu được được axit hóa bằng HCl 2M (5mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,14g 3-hydroxy-4-metoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,49 (s, 1 H) 6,96-7,24 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H)

3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (2,82mL) vào hỗn hợp khan chứa 3-hydroxy-4-metoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril (141mg) trong DCM (5mL) trong điều kiện khí nitơ, ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào hỗn hợp metanol (5mL)/nước đá. Sau khi làm bay hơi dung môi, nước (10mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, sau đó lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 115mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (br s, 2 H) 7,50-7,55 (m, 3 H) 7,44-7,49 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H)

Ví dụ 38: 3',4'-điclo-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 3',4'-điclo-3-hydroxy-4-metoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril (107mg), được tổng hợp từ 3,4-đicloaxit phenylboronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 96mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (br s, 2 H) 7,84 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J=8,28, 2,26$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)

Ví dụ 39: 3,4-đihydroxy-3'-(triflometyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 3-hydroxy-4-metoxy-3'-(triflometyl) biphenyl-2,6-dicarbonitril (320mg), được tổng hợp từ axit 3-(triflometyl) phenylboronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 239mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,19 (br s, 2H) 7,87-7,92 (m, 2 H) 7,75-7,85(m, 2 H) 7,36 (s, 1 H)

Ví dụ 40: 2-(furan-3-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 2-(furan-3-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (60mg), được tổng hợp từ axit furan-3-boronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 56mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,68 (br s, 1 H) 11,15 (br s, 1 H) 8,00-8,12 (m, 1 H) 7,82-7,91 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 6,75-6,84 (m, 1 H)

Ví dụ 41: 3,4-đihydroxy-4'-(triflometyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 3-hydroxy-4-metoxy-4'-(triflometyl) biphenyl-2,6-đicarbonitril (145mg), được tổng hợp từ axit 4-tri(flometyl) phenylboronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 139mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (br s, 2H) 7,92 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,74 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H)

Ví dụ 42: 4,5-đihydroxy-2-(thiophen-3-yl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 4-hydroxy-5-metoxy-2-(thiophen-3-yl) isophthalonitril (210mg), được tổng hợp từ axit thiophen-3-boronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 110mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,56 (br s, 1 H) 11,12 (br s, 1 H) 7,83 (dd, $J=3,0, 1,2$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J=5,0$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,30 (dd, 1 H)

Ví dụ 43: 4,5-đihydroxy-2-(5-metylfuran-2-yl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 4-hydroxy-5-metoxy-2-(5-metylfuran-2-yl)isophthalonitril (150mg), được tổng hợp từ axit 5-metylfuran-2-boronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 90mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,39 (br s, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 6,88 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H) 6,21-6,48 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H)

Ví dụ 44: 4,5-đihydroxy-2-(5-metylthiophen-2-yl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 4-hydroxy-5-methoxy-2-(5-methylthiophen-2-yl)isophthalonitril (250mg), được tổng hợp từ axit 5-methylthiophen-2-boronic và 2-brom-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 130mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (br s, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,13 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,88-6,95 (m, 1 H) 2,52 (br s, 3 H)

Ví dụ 45: 2-benzyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril

2-benzyl-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril

Bổ sung phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (0,260g) và xeri carbonat (3,8g) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril (1,0g) và este của pinacol và axit benzylboronic (0,53mL) trong 1,4-dioxan (5mL) và nước (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc qua vải lọc. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa thu được được axit hóa bằng HCl 2M (5mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,77g 2-benzyl-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,49 (s, 1 H) 6,96-7,24 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H)

2-benzyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril

2-benzyl-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril (1,5g) được khử methyl hóa bằng bo tribromua theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 37 để thu được 0,77g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10,8-11,6 (br, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,15-7,35 (m, 5 H) 4,16 (s, 2 H)

Ví dụ 46: 2-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 2-(benzofuran-2-yl)-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril (320mg), được tổng hợp từ axit 2-benzofuranboronic và 2-brom-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 200mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,60 (br s, 2 H) 7,80 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7,40-7,48 (m, 3 H) 7,32-7,39 (m, 1 H)

Ví dụ 47: 2-(5-clothiophen-2-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 2-(5-clothiophen-2-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (27mg), được tổng hợp từ axit 5-clothiophen-2-boronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 20mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,35 (br s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,27 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,24 (d, 1 H)

Ví dụ 48: 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (70mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit thianaphthen-2-boronic, được khử methyl hóa để thu được 50mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10,43-12,58 (m, 2 H) 8,04-8,11 (m, 1 H) 7,94-8,01 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,44-7,51 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H)

Ví dụ 49: (E)-4,5-đihydroxy-2-styrylisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, (E)-4-hydroxy-5-metox-2-styrylisophthalonitril (100mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit trans-2-phenylvinylboronic, được khử methyl hóa để thu được 79mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,61 (d, J=7,28 Hz, 2 H) 7,41-7,48 (m, 2 H) 7,21-7,41 (m, 4 H)

Ví dụ 50: 4'-etyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 4'-etyl-3-hydroxy-4-metoxibiphenyl-2,6-đicarbonitril (150mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit 4-etylbenzenboronic, được khử methyl hóa để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,33-7,41 (m, 5 H) 2,70 (m, J=7,50, 7,50, 7,50 Hz, 2 H) 1,25 (t, J=7,53 Hz, 3 H)

Ví dụ 51: 3,4-đihydroxy-3',5'-dimetylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 3-hydroxy-4-methoxy-3',5'-dimethylbiphenyl-2,6-dicarbonitril (115mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril và axit 3,5-dimethylbenzenboronic, được khử methyl hóa để thu được 70mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 2,33 (s, 6 H)

Ví dụ 52: 4,5-dihydroxy-2-(phenylthio)isophthalonitril

4-hydroxy-5-methoxy-2-(phenylthio)isophthalonitril

Bổ sung phenyl disulfua (0,26g) và phức hợp của Pd(dppf)Cl₂ với CH₂Cl₂ (1:1) (0,13g) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-methoxyisophthalonitril (0,5g) trong THF (8mL). Phản ứng được khuấy được hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc qua vải lọc. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa thu được được axit hóa bằng HCl 2M (5mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,45g 4-hydroxy-5-methoxy-2-(phenylthio)isophthalonitril.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,01-7,18 (m, 4 H) 3,68 (s, 2 H)

4,5-dihydroxy-2-(phenylthio)isophthalonitril

4-hydroxy-5-methoxy-2-(phenylthio)isophthalonitril (400mg) được khử methyl hóa bằng bo tribromua theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 37 để thu được 164mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25-7,40 (m, 6 H)

Ví dụ 53: 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril

4-hydroxy-5-methoxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril (400mg) được tổng hợp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 52, chỉ khác là p-tolyl disulfua được sử dụng thay cho phenyl disulfua, được khử methyl hóa bằng bo tribromua theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 37 để thu được 65mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,45 (br s, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,17 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Ví dụ 54: 4,5-dihydroxy-2-(4-methylbenzyl)isophthalonitril

4-hydroxy-5-methoxy-2-(4-methylbenzyl)isophthalonitril

Bổ sung phức hợp của Pd(dppf)Cl_2 với CH_2Cl_2 (1:1) (0,26g) và natri hydrocarbonat (1,32g) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (1,00g) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-methylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolan (1,38g) trong etanol (2,5mL) và nước (22mL). Phản ứng được khuấy được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc qua vải lọc. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa thu được được axit hóa bằng HCl 2M (10mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,53g 4-hydroxy-5-metoxy-2-(4-methylbenzyl)isophthalonitril.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,66 (s, 1 H) 6,96-7,24 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 3,90(s, 3 H) 2,26 (s, 3 H)

4,5-dihydroxy-2-(4-methylbenzyl)isophthalonitril

4-hydroxy-5-metoxy-2-(4-methylbenzyl)isophthalonitril (1,00g) trong axetonitril (15mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa nhôm clorua (0,95g) và natri iodua (1,07g) trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Metanol (50mL) được bổ sung vào và dung dịch này được làm bay hơi đến khô. NaOH 2M (10mL) và toluen (20mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Pha nước được rửa hai lần bằng Toluene (10mL) và axit hóa bằng HCl đặc ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,90g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 6,92-7,21 (m, 4 H) 4,10 (s, 2 H) 2,25 (s, 3 H)

Ví dụ 55: 2-(4-flobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

2-(4-flobenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

2-(4-flobenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (1,00g) và 2-(4-flobenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,30g) thay cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-methylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolan bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54 để thu được 0,53g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,68 (s, 1 H) 7,04-7,29 (m, 4 H) 4,18 (s, 2 H) 3,90(s, 3 H)

2-(4-flobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

2-(4-flobenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (200mg) được biến đổi thành hợp chất mong muốn bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54 để thu được 96mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,12-7,23 (m, 4 H) 4,14 (s, 2 H)

Ví dụ 56: 4,5-đihydroxy-2-(4-hydroxybenzyl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-metoxibenzyli)sophthalonitril (250mg), được tổng hợp từ este của pinacol và axit 4-metoxibenzyboronic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (1,00g), được khử metyl hóa để thu được 96mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,37 (s, 1 H) 6,96 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 6,69 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H)

Ví dụ 57: 4,5-đihydroxy-2-(2-metoxibenzyli)sophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(2-metoxibenzyli)sophthalonitril (116mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(2-metoxibenzyli)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử metyl hóa để thu được 17,6mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,23 (t, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 6,84 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H)

Ví dụ 58: 4,5-đihydroxy-2-(4-(triflometoxy)benzyli)sophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(triflometoxy)benzyli)sophthalonitril (260mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và este của pinacol và axit 4-(triflometoxy)benzyboronic, được khử metyl hóa để thu được 130mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25-7,36 (m, 5 H) 4,18 (s, 2 H)

Ví dụ 59: 2-(3-flo-4-metoxibenzyli)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(3-flo-4-metoxibenzyli)-4,5-đihydroxyisophthalonitril (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-

hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(3-flo-4-metoxibenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 175mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,11 (t, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J=1,00$ Hz, 1 H) 6,91 (br d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 4,09 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H)

Ví dụ 60: 2-(2-flobenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(2-flobenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (200mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(2-flobenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 86mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,27-7,34 (m, 2 H) 7,16-7,24 (m, 1 H) 7,13 (t, $J=7,53$ Hz, 1 H) 6,95 (t, $J=7,53$ Hz, 1 H) 4,17 (s, 2 H)

Ví dụ 61: 4,5-đihydroxy-2-(2-metylbenzyl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(2-metylbenzyl)isophthalonitril (550mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylbenzyl)-1,3,2-di-oxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 152mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,22 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,47 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 4,10 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Ví dụ 62: 2-(2,5-đimetylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, (2,5-đimetylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (578mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(2,5-đimetylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 39mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,10 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,93 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H) 6,28 (br s, 1 H) 4,06 (br s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H)

Ví dụ 63: 2-(3-flo-5-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(3-flo-5-metylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-

hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(3-flo-5-metylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 91mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 6,91 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,75 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Ví dụ 64: axit 3-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)benzoic

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, axit 3-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxymethyl)benzoic (300mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và methyl 3-((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)benzoat, được khử methyl hóa để thu được 43mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,75 (s, 1 H) 7,26-7,56 (m, 4 H) 4,22 (s, 2 H)

Ví dụ 65: 2-(4-flo-3-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(4-flo-3-metylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(4-flo-3-metylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 24mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,03-7,12 (m, 2 H) 6,99 (br s, 1 H) 4,10 (br s, 2 H) 2,19 (br s, 3 H)

Ví dụ 66: 4,5-đihydroxy-2-(3-metylbenzyl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(3-metylbenzyl)isophthalonitril (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-metylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 43mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,57 (br s, 1 H) 10,93 (br s, 1 H) 7,29 (br s, 1 H) 7,19 (br s, 1 H) 6,79-7,09 (m, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H)

Ví dụ 67: 2-(5-flo-2-metoxymethyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(5-flo-2-metoxymethyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (400mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(5-flo-2-metoxymethyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 7mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,09 (br s, 1 H) 10,95 (br s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 6,92-7,11 (m, 2 H) 6,55 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H) 4,06 (s, 2 H) 3,79 (s, 3 H)

Ví dụ 68: 2-(3,5-đimetylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(3,5-đimetylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (578mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(3,5-đimetylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 120mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 2,21 (s, 6 H)

Ví dụ 69: 4,5-đihydroxy-2-(4-isopropylbenzyl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-2-(4-isopropylbenzyl)-5-metoxisophthalonitril (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(4-isopropylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 21mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 2,79-2,88 (m, 1 H) 1,17 (d, $J=6,78$ Hz, 6 H)

Ví dụ 70: 2-(4-etylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(4-etylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bổ sung phức hợp của Pd(dppf)Cl_2 với CH_2Cl_2 (1:1) (0,67g) và natri hydrocarbonat (3,40g) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (2,57g) và 2-(4-etylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,75g) trong etanol (5mL) và nước (40mL). Phản ứng được khuấy được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc qua vải lọc. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa thu được được axit hóa bằng HCl 2M (20mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 2,31g 2-(4-etylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,41 (s, 1 H) 7,08-7,17 (m, 4 H) 4,08 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 2,55 (q, $J=7,61$ Hz, 2 H) 1,14 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

2-(4-etylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 54, 2-(4-ethylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (2,31g) được biến đổi thành hợp chất mong muốn (2,15g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,12-7,17 (m, 2 H) 7,07-7,12 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 2,53-2,59 (m, 2 H) 1,14 (t, $J=7,65$ Hz, 3 H)

Ví dụ 71: 4,5-đihydroxy-2-(naphtalen-1-ylmetyl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metox-2-(naphtalen-1-ylmetyl)isophthalonitril (100mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(naphtalen-1-ylmetyl)-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 40mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,50-6,50 (m, 8 H) 4,72 (m, 2 H)

Ví dụ 72: axit 5-(2,6-đixyano-3,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxybenzoic

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, axit 5-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxibenzyl)-2-hydroxybenzoic (300mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit 2-hydroxy-5-((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl)benzoic, được khử methyl hóa để thu được 38mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29-11,80 (m, 1 H) 10,95 (br s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,10 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 6,93 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 4,06 (s, 2 H)

Ví dụ 73: 2-(2,4-đimetylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(2,4-đimetylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bổ sung phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (0,21g) và natri hydrocarbonat (1,10g) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (0,86g) và 2-(2,4-đimetylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,13g) trong etanol (2,5mL) và nước (22mL). Phản ứng được khuấy được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc qua vải lọc. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa thu được được axit hóa bằng HCl 2M (10mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,43g 2-(2,4-đimetylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,70 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,87 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 6,34 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H)

2-(2,4-đimethylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 54, 2-(2,4-đimethylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (0,43g) được biến đổi thành hợp chất mong muốn (0,40g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,86 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H) 6,34 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H)

Ví dụ 74: 2-(3,6-đihydro-2H-pyran-4-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic (156mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (24mg) và natri carbonat (197mg) trong nước solution (2mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg), etanol (2mL) và axetonitril (2mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 15 phút ở nhiệt độ 130°C . Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước đá và NaOH 2M (15mL) và toluen (20mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Pha nước được rửa bằng toluen (20mL), sau đó axit hóa bằng HCl 4M (10mL) trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 133mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26 (s, 1 H) 5,95 (br s, 1 H) 4,21 (d, $J=2,51$ Hz, 2 H) 3,81 (t, $J=5,14$ Hz, 2 H) 2,30-2,37 (m, 2 H)

Ví dụ 75: 2-xyclopentenyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit 1-xyclopentenylboronic (144mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 0,4 giờ ở nhiệt độ 130°C để thu được 114mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,25 (s, 1 H) 6,02 (br s, 1 H) 2,60-2,76 (m, 2 H) 2,10-2,30 (m, 2 H) 1,92-2,08 (m, 2 H)

Ví dụ 76: axit (E)-3-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenyl)acrylic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit 2-(etoxycarbonyl)vinylboronic (420mg) thay cho

este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 0,4 giờ ở nhiệt độ 150°C để thu được 260mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,65 (d, $J=16,31$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,74 (d, $J=16,06$ Hz, 1 H)

Ví dụ 77: (E)-4,5-đihydroxy-2-(3-metoxyprop-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit trans-3-metoxy-1-propenylboronic (147mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 70mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26 (s, 1 H) 6,40-6,77 (m, 2 H) 4,02-4,20 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H)

Ví dụ 78: 4,5-đihydroxy-2-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit 5-(morpholinometyl)-2-thiophenboronic (249mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,48 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H) 4,64 (s, 2 H) 3,87 (br s, 4 H) 3,18 (br s, 4 H)

Ví dụ 79: 3,4-đihydroxy-4'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit (4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)boronic (383mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 120mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99-8,12 (m, 2 H) 7,58-7,68 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,16-3,74 (m, 4 H)

Ví dụ 80: 2-(5'-hexyl-2,2'-bithiophen-5-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit 5'-hexyl-2,2'-bithiophen-5-boronic (303mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 22mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 6,84 (d, $J=3,26$ Hz, 1 H) 2,80 (t, $J=7,28$ Hz, 2 H) 1,58-1,68 (m, 2 H) 1,23-1,39 (m, 6 H) 0,81-0,91 (m, 3 H)

Ví dụ 81: 2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (317mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 82mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,37 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,33-7,50 (m, 6 H) 5,54 (s, 2 H)

Ví dụ 82: 2-(5-hexylthiophen-2-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit 5-hexyl-2-thiophenboronic (355mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 40mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31 (s, 1 H) 7,14 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 6,93 (br s, 1 H) 2,84 (t, $J=7,15$ Hz, 2 H) 1,61-1,70 (m, 2 H) 1,23-1,36 (m, 6 H) 0,86 (br s, 3 H)

Ví dụ 83: (Z)-2-(But-2-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Este của pinacol và axit cis-crotylboronic (99mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (29mg) và natri carbonat (133mg) được bổ sung dung dịch chứa 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (100mg) với dung môi là etanol (1mL), axetonitril (1mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và chiếu xạ trong lò vi sóng trong 45 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và đổ vào nước đá.

NaOH 2M (15mL) và toluen (20mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Pha nước được rửa hai lần bằng Toluene (20mL) và axit hóa bằng HCl 4M giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hợp chất rắn được lọc, rửa bằng nước và toluen và làm khô để thu được 36,6mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,5 (s, 1 H) 5,92 (dd, $J=10,29$, 5,77 Hz, 1 H) 5,54 (dd, $J=10,42$, 5,65 Hz, 1 H) 3,73-3,74 (d, $J=5,00$ Hz, 2 H) 1,68 (d, $J=5,02$ Hz, 3 H)

Ví dụ 84: 4,5-đihydroxy-2-(3-metylbut-2-enyl)isophthalonitril

Este của pinacol và axit 3-metyl-2-butenylboronic (392mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (47mg) và natri carbonat (426mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (320mg) với dung môi là etanol (5mL), axetonitril (5mL) và nước (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và chiếu xạ trong lò vi sóng trong 60 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và các dung môi hữu cơ được làm bay hơi. NaOH 0,1M được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng toluen và EtOAc. Pha nước được axit hóa bằng HCl. Hợp chất rắn được lọc, rửa bằng nước và toluen và làm khô để thu được 306mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,23 (s, 1 H) 5,09 (t, $J=7,03$ Hz, 1 H) 3,49 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H) 1,75 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H)

Ví dụ 85: (E)-2-(But-2-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (100mg) theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bằng cách sử dụng este của pinacol và axit trans-crotylboronic (99mg) thay cho este của pinacol và axit cis-crotylboronic. Điều kiện phản ứng: 60 phút ở nhiệt độ 120°C để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,5 (s, 1 H) 5,92 (dd, $J=10,29$, 5,77 Hz, 1 H) 5,56 (dd, $J=10,42$, 5,65 Hz, 1 H) 3,73-3,75 (d, $J=5,00$ Hz, 2 H) 1,72 (d, $J=5,02$ Hz, 3 H)

Ví dụ 86: 4,5-đihydroxy-2-metylisophthalonitril

Bổ sung dung dịch ba tribromua 1M trong DCM (6,0mL) ở nhiệt độ -20°C vào hỗn hợp chứa 4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalonitril (565mg), DCM (30mL) và axetonitril (30mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm qua đến

hiệt độ phòng. Nước (0,3mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó bổ sung metanol cho đến khi thu được hỗn hợp phản ứng trong suốt. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel với hỗn hợp dung môi là EtOAc/AcOH để thu được 0,27g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,97 (br s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 2,44 (s, 3 H)

Ví dụ 87: 4,5-đihydroxy-2-(2-metylprop-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (395mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-metylpropen-1-tributylstanan (528mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 198mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,20 (br s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 6,20-6,26 (m, 1 H) 1,92 (d, $J=1,25$ Hz, 3 H) 1,62 (d, $J=1,00$ Hz, 3 H)

Ví dụ 88: 3,4-đihydroxy-3'-metylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (352mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng tributyl(m-tolyl) thiếc (235mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 273mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,31 (br s, 2 H) 7,37-7,44 (m, 1 H) 7,29-7,36 (m, 2 H) 7,21-7,29 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Ví dụ 89: 4,5-đihydroxy-2-vinylisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng tributyl(vinyl) thiếc (255mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 50mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,30 (br s, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 6,83 (dd, $J=17,57, 11,54$ Hz, 1 H) 6,03 (d, $J=17,57$ Hz, 1 H) 5,78 (d, $J=11,54$ Hz, 1 H)

Ví dụ 90: 4,5-đihydroxy-2-(prop-1-en-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-(tributylstannyl)propen (641mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 210mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (br s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 2,07 (s, 3 H)

Ví dụ 91: 2-(2-etoxythiazol-5-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng 2-etoxy-5-(tributylstannyl)thiazol (311mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (br s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,50 (m, J=7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 1,40 (t, J=6,90Hz, 3 H)

Ví dụ 92: 2-allyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (250mg) bằng phương pháp theo Ví dụ 2 bằng cách sử dụng allyltri-n-butyl thiếc (512mg) thay cho phenyletynyltri-n-butyl thiếc để thu được 28mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,7-11,8 (br, s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 5,90(m, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 3,52 (m, 2 H)

Ví dụ 93: 3'-(tert-Butoxymetyl)-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit (3-(tert-butoxymetyl)phenyl)boronic (322mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 250mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,27 (br s, 2 H) 7,41-7,53 (m, 2 H) 7,29-7,41 (m, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 1,24 (s, 9 H)

Ví dụ 94: tert-butyl 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-3-carboxylat

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit 3-tert-butoxycarbonyl phenylboronic (344mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 67mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,43 (br s, 2 H) 8,03 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,74 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,67 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 1,56 (s, 9 H)

Ví dụ 95: 3,4-đihydroxybiphenyl-2,3',6-tricarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit 3-xyano phenylboronic (227mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 141mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,39 (br s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,01 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H) 7,76 (t, $J=7,91$ Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

Ví dụ 96: 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxy-N,N-đipropylbiphenyl-3-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 3-(đipropylcarbamoyl) phenylboronic (231mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 40mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,36 (br s, 2 H) 7,59 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,34-7,40 (m, 2 H) 3,27-3,35 (m, 2 H) 3,19 (br s, 2 H) 1,60 (br s, 2 H) 1,45 (br s, 2 H) 0,91 (br s, 3 H) 0,65 (br s, 3 H)

Ví dụ 97: 2',6'-đixyano-N-xyclohexyl-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 4-(xyclohexylaminocarbonyl) phenylboronic (275mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 5 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 190mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,38 (br s, 2 H) 8,36 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,56 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,79 (br s, 1 H) 1,84 (br s, 2 H) 1,76 (br s, 2 H) 1,62 (d, $J=12,05$ Hz, 1 H) 1,30-1,40 (m, 4 H) 1,14 (m, $J=8,50$ Hz, 1 H)

Ví dụ 98: 2',6'-đixyano-N-xyclohexyl-3',4'-đihydroxybiphenyl-3-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 3-(xyclohexylaminocarbonyl) phenylboronic (275mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 5 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 120mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,35 (br s, 2 H) 8,29 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,99 (br s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,61 (d, $J=4,52$ Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,78 (br s, 1 H) 1,83

(br s, 2 H) 1,74 (br s, 2 H) 1,61 (d, $J=12,05$ Hz, 1 H) 1,31 (m, $J=9,50, 9,50$ Hz, 4 H) 1,14 (br s, 1 H)

Ví dụ 99: 2',6'-đixyano-N,N-đietyl-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 4-(N,N-đietylaminocarbonyl) phenylboronic (246mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,42-7,62 (m, 4 H) 7,36 (s, 1 H) 3,44 (t, $J=1,00$ Hz, 4 H) 1,15 (br q, $J=1,00, 1,00, 1,00$ Hz, 6 H)

Ví dụ 100: 2',6'-đixyano-N,N-đietyl-3',4'-đihydroxybiphenyl-3-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 3-(N,N-đietylaminocarbonyl) phenylboronic (246mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,34 (br s, 2 H) 7,56-7,63 (m, 1 H) 7,48 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,44 (br s, 4 H) 1,14 (br s, 3 H) 1,05 (br s, 3 H)

Ví dụ 101: 2',6'-đixyano-N-etyl-3',4'-đihydroxybiphenyl-3-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 3-(N-etylaminocarbonyl) phenylboronic (215mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,40 (br s, 2 H) 8,56 (m, $J=5,00, 5,00$ Hz, 1 H) 7,96-8,02 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,62 (d, $J=4,77$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 3,25-3,35 (m, 2 H) 1,14 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H)

Ví dụ 102: 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxy-N,N-đimetylbi-phenyl-3-carboxamit

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit N,N-đimetylbenzamid-3-boronic (215mg) thay cho axit 3,4,5-

triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,57-7,63 (m, 1 H) 7,51-7,57 (m, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 3,00 (br s, 3 H) 2,95 (br s, 3 H)

Ví dụ 103: 4'-flo-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) và axit 4-flobenzenboronic (43mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 50mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,50-7,57 (m, 2 H) 7,37 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H)

Ví dụ 104: 3',4'-điflo-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) và axit 3,4-điflophenylboronic (49mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 34mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,66-7,73 (m, 1 H) 7,57-7,66 (m, 1 H) 7,37 (br s, 1 H) 7,33 (s, 1 H)

Ví dụ 105: 4'-flo-3,3',4-trihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) và axit 4-flo-3-hydroxyphenylboronic (48mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 32mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,23-7,31 (m, 3 H) 7,00 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 6,86 (br s, 1 H)

Ví dụ 106: (E)-4,5-đihydroxy-2-(3-phenylprop-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) và axit (E)-3-phenylpropen-1-yl-boronic (65mg) thay cho axit 3,4,5-

triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 57mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-7,35 (m, 4 H) 7,20-7,26 (m, 2 H) 6,54-6,69 (m, 2 H) 3,63 (d, $J=6,27$ Hz, 2 H)

Ví dụ 107: 4'-flo-3,4-đihydroxy-3'-metoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (106mg) và axit 3-flo-4-metoxyphenylboronic (72mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 63,5mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,41 (d, $J=10,79$ Hz, 1 H) 7,24-7,35 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H)

Ví dụ 108: axit 5-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenyl)thiophen-2-carboxylic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit 5-bothiophen-2-carboxylic (208mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 127mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,79 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=4,02$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)

Ví dụ 109: 3,4-đihydroxy-4'-(metylsulfonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (108mg) và axit 4-(metansulfonyl)phenylboronic (87mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,72-12,36 (m, 2 H) 8,08 (br d, $J=8,30$ Hz, 2 H) 7,78 (br d, $J=8,50$ Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 3,33 (s, 3 H)

Ví dụ 110: 3,4-đihydroxy-4'-propoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và borono 3-propoxyphenylboronic (167mg) thay cho axit 3,4,5-

triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,38 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,06 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 4,00 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 1,71-1,81 (m, 2 H) 1,01 (t, J=7,40 Hz, 3 H)

Ví dụ 111: axit 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxylic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (400mg) và axit 4-carboxyphenylboronic (247mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 270mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,07 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H)

Ví dụ 112: 4'-clo-3,4-đihydroxy-3'-metylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit (4-clo-3-metylphenyl)boronic (127mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 54mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,57 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,33 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 2,39 (s, 3 H)

Ví dụ 113: 4,5-đihydroxy-2-(5-phenylthiophen-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 5-phenyl-2-thienylboronic (164mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 71mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,72 (d, J=7,28 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=3,51 Hz, 1 H) 7,44-7,50 (m, 2 H) 7,34-7,40 (m, 3 H)

Ví dụ 114: 3,4-đihydroxy-4'-isopropylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-isopropylphenylboronic (152mg) thay cho axit 3,4,5-

triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 66mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,39 (s, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 2,92-3,03 (m, 1 H) 1,26 (d, J=7,03 Hz, 6 H)

Ví dụ 115: 3,4-đihydroxy-4'-propylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 4-propylphenylboronic (152mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31-7,40 (m, 5 H) 2,64 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 1,60-1,71 (m, 2 H) 0,93 (t, J=7,40 Hz, 3 H)

Ví dụ 116: 4,5-đihydroxy-2-(1-phenylvinyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (500mg) và axit 1-phenylvinylboronic (321mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 370mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32-7,40 (m, 4 H) 7,24-7,28 (m, 2 H) 6,17 (s, 1 H) 5,44 (s, 1 H)

Ví dụ 117: axit 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-2-carboxylic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 2-carboxyphenylboronic (134mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 106mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,67 (m, J=7,70, 7,70 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H)

Ví dụ 118: axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)benzoic

2-((4-(clometyl)benzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran

Hỗn hợp chứa (4-(clometyl)phenyl)metanol (25,3g), DCM (280mL), 3,4-đihydro-2H-pyran (39,6mL) và pyridin-1-ium 4-metylbenzensulfonat (4,1g) được khuấy ở nhiệt

độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa (250mL) và DCM (550mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và các lớp phản ứng được phân tách. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa (250mL) và nước muối (250mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Toluene (350mL) được bổ sung vào phần cặn và dung dịch này được cô để thu được 43,0g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,32-7,44 (m, 4H) 4,75 (s, 2H) 4,67-4,73 (m, 1H) 4,56 (dd, 2H) 3,73-3,84 (m, 1H) 3,42-3,52 (m, 1H) 1,47-1,79 (m, 6H)

4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolan

Bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (1,75g), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (30,95g) và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (17,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((4-(clometyl)benzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (21,2g) trong 1,2-dicloetan (320mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 10 giờ. Toluene (1000mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối (1150mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Hợp chất thô được hòa tan trong n-heptan (800mL). Chất kết tủa tạo thành được lọc loại bỏ và rửa bằng n-heptan. Các dịch lọc n-heptan thu gom được được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (n-heptan/EtOAc 9:1 + 0,5% trietylamin) để thu được 13,72mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7,06-7,21 (m, 4H) 4,64-4,68 (m, 1H) 4,48 (dd, 2H) 3,74-3,85(m, 1H) 3,41-3,52 (m, 1H) 2,19 (s, 2H) 1,41-1,80 (m, 6H) 1,17 (s, 12H)

4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)isophthalonitril

Hỗn hợp chứa 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolan (5,03g), 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (3,06g), phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (1,11g), natri hydrocarbonat (5,09g), nước (84mL) và etanol (7,5mL) được súc bằng khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong điều kiện khí nitơ trong 1,5 giờ. DCM (130mL) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng nước (100mL) và DCM (100mL) và độ

pH của các dịch lọc thu gom được được điều chỉnh đến pH = 7 bằng dung dịch HCl 0,5M. Các lớp phản ứng được phân tách và quá trình phân tách được dừng bằng cách bổ sung nước (200mL). Pha nước được chiết bằng DCM (2 x 100 ml, 2 x 50mL) và các pha hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/metanol 100:0 $\rightarrow$ 90:10 + 0,5% triethylamin) để thu được 3,68g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,17-7,28 (m, 4H) 6,82 (s, 1H) 4,61-4,68 (m, 1H) 4,49 (dd, 2H) 3,96 (s, 2H) 3,73-3,84 (m, 1H) 3,65 (s, 3H) 3,61 (s, 1H) 3,39-3,50 (m, 1H) 1,45-1,77 (m, 6H)

4-(2,6-điisoxano-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)benzoic acid

Hỗn hợp chứa 4-hydroxy-5-methoxy-2-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)benzyl)isophthalonitril (4,70g) trong axeton (96mL) được làm lạnh trong khay nước đá và chất phản ứng Jones (24,0mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Isopropanol (5mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và dung dịch này được lọc để loại bỏ các muối crôm. Các muối crôm này được rửa bằng axeton (150mL) và axeton được gom với dịch lọc. Nước (200mL) được bổ sung vào dung dịch này và dung dịch được cô cho đến khi hỗn hợp bắt đầu kết tủa. Dịch cô được lọc và chất kết tủa được rửa bằng nước (100mL). Chất kết tủa được hòa tan trong EtOAc (50mL) và rửa bằng dung dịch HCl 0,5M (2 x 40mL) và nước muối (20mL). Nước (50mL) được bổ sung vào pha hữu cơ và độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến pH >10 bằng dung dịch NaOH 15%. Các pha phản ứng được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước (30mL). Độ pH của các dung dịch nước thu gom được được điều chỉnh đến pH nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng dung dịch HCl 4M. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước (30mL) và DCM (20mL) và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được 1,47g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,89 (br s, 1H) 12,02 (br s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,71 (s, 1H) 7,27 (d, 2H) 4,27 (s, 2H) 3,91 (s, 3H)

axit 4-(2,6-điisoxano-3,4-đihydroxybenzyl)benzoic

Dung dịch bo tribromua 1M (5,6mL) được bổ sung từ từ vào axit 4-(2,6-điisoxano-3-hydroxy-4-methoxybenzyl)benzoic (1,45g) trong DCM (36mL) trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Quá trình khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ phòng và dung dịch bo

tribromua 1M được bổ sung thêm sáu lần [sau 1,5 giờ (5,6mL), sau 2,5 giờ (5,6mL), sau 4 giờ (5,6mL), sau 5,5 giờ (5,3mL), sau 22 giờ (5,3mL) và sau 25,5 giờ (5,3mL)]. Sau khi khuấy trong tổng cộng 47 giờ, hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước đá (140mL) và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và chất kết tủa được rửa bằng nước (100mL) và n-heptan (20mL). Chất kết tủa được hòa tan trong dung dịch NaOH 1M (60mL) và dung dịch này được chiết ba lần bằng EtOAc (35mL). Độ pH của dung dịch nước này được điều chỉnh đến pH nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng Dung dịch HCl 4M và dung dịch này được chiết hai lần bằng EtOAc (30mL). Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (30mL) và nước muối (30mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để thu được hợp chất mong muốn. 1,55g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,9 (br s, 1H) 11,4 (br s, 1H) 7,2-8,0 (m, 5H) 4,25 (s, 2H)

Ví dụ 119: (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-metoxystyryl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, (E)-4-hydroxy-5-metoxystyryl-2-(4-metoxystyryl)isophthalonitril (117mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxystyryl-2-(4-metoxystyryl)isophthalonitril và axit trans-2-(4-metoxystyryl)vinylboronic, được khử methyl hóa để thu được 56mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (br s, 2 H) 6,78-7,60 (m, 7 H) 3,80 (s, 3 H)

Ví dụ 120: 3,4-đihydroxy-3',4'-dimethylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 3-hydroxy-4-metoxystyryl-3',4'-dimethylbiphenyl-2,6-đicarbonitril (50mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxystyryl-2-(4-metoxystyryl)isophthalonitril và axit 3,4-đimethylbenzenboronic, được khử methyl hóa để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,14-7,19 (m, 1 H) 2,29 (d, $J=5,27$ Hz, 6 H)

Ví dụ 121: (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-methylstyryl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, (E)-4-hydroxy-5-metoxystyryl-2-(4-methylstyryl)isophthalonitril (95mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxystyryl-2-(4-methylstyryl)isophthalonitril và axit trans-2-(4-methylstyryl)vinylboronic, được khử methyl hóa để thu được 56mg hợp chất mong muốn.

metoxyisophthalonitril và axit trans-2-(4-metylphenyl)vinylboronic, được khử metyl hóa để thu được 71mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,50 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,32 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,25 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H)

Ví dụ 122: 4,5-đihydroxy-2-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(6-metoxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril (105mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit 6-metoxi-2-naphtalenboronic, được khử metyl hóa để thu được 45mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,88 (s, 1 H) 7,86 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,44 (m, $J=8,50$, 1,80 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,19-7,22 (m, 1 H) 7,17 (m, $J=8,80$, 2,30 Hz, 1 H)

Ví dụ 123: 4'-flo-3,4-đihydroxy-3'-metylbi-phenyl-2,6-đicarbonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, 4'-flo-3-hydroxy-4-metoxi-3'-metylbi-phenyl-2,6-đicarbonitril (215mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 4-flo-3-metylaxit phenylboronic, được khử metyl hóa để thu được 140mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,40 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,25-7,36 (m, 3 H) 2,28-2,31 (m, 3 H)

Ví dụ 124: 4,5-đihydroxy-2-(3-metylbut-2-en-2-yl)isophthalonitril

Bổ sung 4-hydroxy-5-metoxi-2-(3-metylbut-2-en-2-yl)isophthalonitril (12mg) được tổng hợp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 54, chỉ khác là axit 3-metylbut-2-en-2-ylboronic được sử dụng thay cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-metylbenzyl)-1,3,2-đioxaborolan vào hỗn hợp khan chứa nhôm clorua (66mg), natri iđua (74mg) và axetonitril (1mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. HCl 2M (0,3mL) và natri sulfit (31mg) được bổ sung vào hỗn hợp này và dung dịch này được gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn được làm khô. Hợp chất này được kết tinh lại từ dung dịch toluen-isopropanol để thu được 6mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,15 (s, 1 H) 1,95 (s, 3 H) 1,88 (s, 3 H) 1,48-1,55 (m, 3 H)

Ví dụ 125: 2-(2,5-đimetylthiophen-3-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(2,5-đimetylthiophen-2-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (65mg) được tổng hợp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 54, chỉ khác là kali 2,5-đimetylthiophen-3-trifloborat được sử dụng thay cho 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-metylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolan, được biến đổi thành hợp chất mong muốn bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54 để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,26 (s, 1 H) 6,62 (d, $J=1,14$ Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H)

Ví dụ 126: 2-(2,3-điflo-4-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(2,3-điflo-4-metylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (200mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(2,3-điflo-4-metylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,02 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 6,65 (t, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H)

Ví dụ 127: axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)propanoic

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, axit 2-(4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxibenzy)phenyl) propanoic (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit 2-(4-((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl)phenyl)propanoic, được khử methyl hóa để thu được 27,5mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-7,31 (m, 1 H) 7,09-7,26 (m, 4 H) 4,12 (s, 2 H) 3,62 (quin, $J=7,15$ Hz, 1 H) 1,34 (d, $J=1,00$ Hz, 3 H)

Ví dụ 128: (E)-2-(3-xyclopentylprop-1-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất

phản ứng là este của pinacol và axit trans-3-xyclopentylpropen-1-ylboronic (285mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 25mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,24 (s, 1 H) 6,47 (s, 2 H) 2,21-2,32 (m, 2 H) 1,95 (m, J=14,70, 7,30, 7,30 Hz, 1 H) 1,70-1,86 (m, 2 H) 1,56-1,66 (m, 2 H) 1,42-1,54 (m, 2 H) 1,13-1,27 (m, 2 H)

Ví dụ 129: 4,5-đihydroxy-2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là 1-isobutyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (279mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 70mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 4,00 (d, J=7,28 Hz, 2 H) 2,13 (m, J=13,60, 6,90, 6,90Hz, 1 H) 0,86 (d, J=6,53 Hz, 6 H)

Ví dụ 130: axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl) axetic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (310mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este etyl của axit (4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl)-axetic (121mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và đổ vào nước đá và NaOH 2M và toluen được bổ sung vào hỗn hợp này. Pha nước được rửa bằng toluen và axit hoá bằng HCl đặc. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và toluen và làm khô để thu được 57mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,14 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 5,06 (s, 2 H)

Ví dụ 131: 4,5-đihydroxy-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (90mg)

thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 51mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H)

Ví dụ 132: 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxyp-1-ynyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit 3-metoxyp-1-propyn-1-ylboronic (80mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,33 (br s, 3 H)

Ví dụ 133: (E)-4,5-đihydroxy-2-(2-(thiophen-3-yl)vinyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit trans-2-(thiophen-3-yl)vinylboronic (95mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 59mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,74 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 7,62 (m, $J=4,90$, 2,90Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=5,02$ Hz, 1 H) 7,26-7,37 (m, 2 H) 7,08 (d, $J=16,56$ Hz, 1 H)

Ví dụ 134: (E)-2-(2-xyclopropylvinyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (100mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit (E)-2-xyclopropylvinylboronic (72mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 52mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,21 (s, 1 H) 6,57 (dd, $J=15,81$, 9,54 Hz, 1 H) 5,97 (dd, $J=15,81$, 9,54 Hz, 1 H) 1,58-1,79 (m, 1 H) 0,77-0,96 (m, 2 H) 0,47-0,68 (m, 2 H)

Ví dụ 135: 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit

Axit 4-aminocarbonylphenyl boronic (173mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (73mg) và natri carbonat (333mg) được bổ sung vào 2-brom-4,5-dihydroxyisophthalonitril (250mg) được hoà tan trong axetonitril (2mL), etanol (2mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và chiếu xạ trong lò vi sóng trong 60 phút ở nhiệt độ 130°C. NaOH 2N được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng toluen. Pha nước được axit hoá bằng HCl. Hợp chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 166mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11,0-11,8 (br s, 2 H) 8,13 (br s, 1H) 7,98 (d, $J=8,28$ Hz, 1H) 7,56 (d, $J=8,36$ Hz, 1H) 7,52 (br s, 1H) 7,36 (s, 1H)

Ví dụ 136: 3,4-dihydroxy-3',4'-dimethoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril

Axit 3,4-dimethoxyphenylboronic (152mg), paladi(II) axetat (7,5mg) và DBU (166mg) được bổ sung vào 2-brom-4,5-dihydroxyisophthalonitril (200mg) được hoà tan trong etanol (1mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và chiếu xạ trong lò vi sóng trong 10 phút ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và dung môi hữu cơ được làm bay hơi. NaOH 0,1M được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng toluen và EtOAc. Pha nước được axit hoá bằng HCl. Hợp chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10,8-11,7 (br s, 2 H) 7,33 (s, 1H) 7,09 (d, $J=8,36$ Hz, 1H) 7,09 (d, $J=2,04$ Hz, 1H) 7,01 (dd, $J=8,28, 2,04$ Hz, 1H) 3,93 (s, 3H) 3,79 (s, 3H)

Ví dụ 137: 3,4-dihydroxy-3'-isopropylbiphenyl-2,6-dicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-dicyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 3-isopropylphenylboronic (122mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 20 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 86mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,00-11,63 (m, 2 H) 7,10-7,51 (m, 5 H) 2,97 (dt, $J=13,80, 6,90$ Hz, 1 H) 1,24 (d, $J=7,03$ Hz, 6 H)

Ví dụ 138: 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-dicyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-5-boronic (132mg) thay cho axit 3,4,5-

triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 127mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,35 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,17 (dd, $J=8,16$, 1,63 Hz, 1 H) 6,88 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 4,61-4,67 (m, 2 H) 3,21-3,27 (m, 2 H)

Ví dụ 139: 4,5-đihydroxy-2-(6-metoxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) và axit 6-metoxy-2-naphtalenboronic (150mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 45 phút ở nhiệt độ 150°C để thu được 64mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,99 (s, 3 H) 6,96-8,22 (m, 7 H)

Ví dụ 140: 4,5-đihydroxy-2-(4-(hydroxymetyl)benzyl)isophthalonitril

4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen đimetansulfonat

Triethylamin (17,0mL) được bổ sung vào 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (10,1g) trong hỗn hợp chứa DCM và THF theo tỷ lệ 1:1 (100mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện khí nitơ. Metansulfonyl clorua (12,92g) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung DMAP (0,52g). Quá trình khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ và hỗn hợp này được cô. EtOAc được bổ sung vào (300mL) và chất rắn không tan được lọc loại bỏ và rửa bằng EtOAc (50mL). Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch HCl 1M (2 x 150mL), nước (150mL) và nước muối (150mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô để thu được 15,2g. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc/n-heptan). Các phân đoạn thu gom được cô đến thể tích nhỏ hơn và chất kết tủa được lọc. Chất kết tủa này được kết tinh lại từ EtOAc và n-heptan (được bổ sung vào dung dịch nóng) và làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 50°C.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,88 (s, 1H) 3,46 (s, 3H) 2,38 (s, 3H)

3,5-đixyano-4-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,2-phenylen đimetansulfonat

Quy trình tổng hợp 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolan được mô tả trong Ví dụ 118. Hỗn hợp chứa 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolan (8,00g), 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen đimetansulfonat (7,61g), phức

hợp của Pd(dppf)Cl_2 với CH_2Cl_2 (1:1) (1,77g), natri hydrocarbonat (8,09g), nước (128mL) và etanol (16mL) được sục bằng khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong điều kiện khí nitơ trong 2 giờ. DCM (240mL) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng nước (120mL) và DCM (120mL) và các lớp phản ứng của các dịch lọc thu gom được được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (150mL) và EtOAc (150mL) được bổ sung vào pha nước trước khi điều chỉnh độ pH đến pH = 7 bằng dung dịch HCl 15%. Các lớp phản ứng được phân tách và pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc (150mL). Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Hợp chất thô được kết tinh lại từ etanol (75mL, toàn bộ không hoà tan). Chất kết tủa được làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 25°C qua đêm để thu được 2,74g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,10-7,40 (m, 5H) 4,50-4,70 (m, 2H) 4,30-4,45 (d, 1H) 3,98 (s, 2H) 3,70-3,85(m, 1H) 3,20-3,55 (m, 5H) 1,30-1,85(m, 6H)

4,5-đihydroxy-2-(4-(hydroxymetyl)benzyl)isophthalonitril

Độ pH của dung dịch chứa 3,5-đixyano-4-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,2-phenylen đimetansulfonat (4,60g) trong metanol (100mL) được điều chỉnh đến pH bằng khoảng 2 bằng dung dịch HCl 25% trong isopropanol (2,25mL). Metanol (50mL) được bổ sung thêm vào, nhưng 3,5-đixyano-4-(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)benzyl)-1,2-phenylen đimetansulfonat không được hoà tan hoàn toàn. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến pH bằng khoảng 12 bằng dung dịch nước NaOH 5M. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 35 phút, sau đó độ pH được điều chỉnh đến pH bằng khoảng 1 bằng HCl (55mL). Hỗn hợp này được khuấy trong khay nước đá, sau đó chất kết tủa được lọc và rửa hai lần bằng nước (10mL). Chất kết tủa được làm khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ 25°C qua đêm và ở nhiệt độ 40°C qua đêm hôm khác để thu được 2,19g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) ppm 11,2 (br s, 1H) 6,9-7,3 (m, 5H) 4,4 (s, 2H) 4,1 (s, 2H)

Ví dụ 141: 2-(2,6-điflo-3-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(2,6-điflo-3-metylbenzyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (600mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 2-(2,6-điflo-3-metylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 20mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,41 (s, 1 H) 7,12-6,85(m, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 2,17 (s, 3 H)

Ví dụ 142: 4,5-đihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril

4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril

4-(Triflometyl)thiophenol (0,28g) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,51g) và xeri carbonat (2 đương lượng) trong DMF, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước lạnh và độ pH được điều chỉnh đến pH = 12. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,67g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,09 (s, 1 H) 7,70 (d, 2 H) 7,35 (d, 2 H) 4,86-4,95 (m, 1 H) 4,77-4,89 (m, 1 H) 1,36 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

4,5-đihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (2-5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril (0,3g) trong DCM trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng kết hợp khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào metanol. Sau khi làm bay hơi dung môi, dung dịch NaOH 2M được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, rửa bằng EtOAc, làm lạnh và axit hoá bằng HCl để thu được hợp chất rắn, hợp chất này được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,16g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,68 (d, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,30 (d, 2 H)

Ví dụ 143: 2-(2,4-đimetylphenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(2,4-đimetylphenylthio)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril

2-(2,4-đimetylphenylthio)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và 2,4-đimetylthiophenol (0,12mL) thay

cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,28g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,33 (d, 1 H) 6,92-7,13 (m, 2 H) 6,76 (d, 1 H) 4,83-4,91 (m, 1 H) 4,76-4,86 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 1,36 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

2-(2,4-đimetylphenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(2,4-đimetylphenylthio)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril thay cho 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. 2-(2,4-đimetylphenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,34 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 6,70 (d, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H)

Ví dụ 144: Metyl 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)propanoat

Axit 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenylthio)phenyl)propanoic

Axit 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenylthio)phenyl)propanoic được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,75g) và axit 3-(4-mercaptophenyl)propanoic (0,43g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,99g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,12 (br s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,19-7,27 (m, 2 H) 7,10-7,18 (m, 2 H) 4,82-4,86 (m, 1 H) 4,74-4,83 (m, 1 H) 2,79 (t, 2 H) 2,51-2,56 (m, 2 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

Metyl 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenylthio)phenyl)propanoat

Bổ sung thionyl clorua (0,2mL) trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa axit 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenylthio)phenyl)propanoic (1,0g) trong metanol (14mL), sau đó hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hoà và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi để thu được 0,85g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,15-7,25 (m, 2 H) 7,12-7,18 (m, 2 H) 4,82-4,90 (m, 1 H) 4,75-4,84 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 2,82 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

Metyl 3-(4-(2,6-điisopropoxy-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)propanoat

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ metyl 3-(4-(2,6-điisopropoxy-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)propanoat (0,8g) thay cho 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Metyl 3-(4-(2,6-điisopropoxy-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)propanoat được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,33g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 7,12 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 2,81 (t, 2 H) 2,61 (t, 2 H)

Ví dụ 145: 4,5-đihydroxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril

4,5-điisopropoxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril

4,5-điisopropoxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,5g) và p-cresol (0,18g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Sau khi bổ sung nước, 4,5-điisopropoxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,54g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,97 (s, 1 H) 7,13-7,23 (m, 2 H) 6,81-6,91 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 4,79 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 1,32 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

4,5-đihydroxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-điisopropoxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril (0,3g) thay cho 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Hợp chất này được tinh chế thêm bằng cách chiết với EtOAc và nước để thu được 0,16g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,5-11,5 (br s, 2H) 7,29 (s, 1 H) 7,15 (d, 2 H) 6,82 (d, 2 H) 2,27 (s, 3 H)

Ví dụ 146: (E)-2-(2,4-điflostyryl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit trans-2-(2,4-điflophenyl)vinylboronic (231mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 52mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,81-7,90(m, 1 H) 7,27-7,46 (m, 4 H) 7,20 (t, J=8,03 Hz, 1 H)

Ví dụ 147: (E)-4,5-đihydroxy-2-(3-(triflometyl)styryl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit trans-2-(3-triflometylphenyl)vinylboronic (240mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 46mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,93-8,01 (m, 2 H) 7,65-7,77 (m, 2 H) 7,42 (s, 2 H) 7,37 (s, 1 H)

Ví dụ 148: (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-metylpent-1-enyl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (300mg) và axit trans-4-metyl-1-pentenylboronic (154mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 10 phút ở nhiệt độ 140°C để thu được 40mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,19 (br s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 6,44-6,49 (m, 2 H) 2,14-2,19 (m, 2 H) 1,75 (dt, J=13,30, 6,65 Hz, 1 H) 0,95 (d, J=6,78 Hz, 6 H)

Ví dụ 149: (E)-2-(3,5-điflostyryl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (200mg) theo quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 74 bằng cách sử dụng chất phản ứng là este của pinacol và axit trans-2-(3,5-điflophenyl)vinylboronic (214mg) thay cho este của pinacol và axit 3,6-đihydro-2H-pyran-4-boronic. Điều kiện phản ứng: 30 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 91mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,62 (s, 1 H) 7,17-7,32 (m, 4 H) 6,51 (m, 1H)

Ví dụ 150: Axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)axetic

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, axit 2-(4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxymethyl)phenyl) axetic (700mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymethylphthalonitril và axit 2-(4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)phenyl) axetic, được khử methyl hóa để thu được hợp chất mong muốn. 490mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28 (s, 1 H) 7,19 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H)

Ví dụ 151: 2-(4-clobenzyl)-4,5-đihydroxymethylphthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 2-(4-clobenzyl)-4-hydroxy-5-metoxymethylphthalonitril (580mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymethylphthalonitril và 2-(4-clobenzyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan, được khử methyl hóa để thu được 280mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36-7,43 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H)

Ví dụ 152: 3,4-đihydroxy-4'-methylbiphenyl-2,6-đicarbonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (1,63g) và 4,4,5,5-tetramethyl-2-p-tolyl-1,3,2-dioxaborolan (1,10g) thay cho axit 3,4,5-triflorylphenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 120 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 0,21g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,13-7,32 (m, 4 H) 6,64 (s, 1 H) 2,36 (s, 3 H)

Ví dụ 153: axit 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)propanoic

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, axit 3-(4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxymethyl)phenyl)propanoic (100mg), được tổng hợp từ axit 3-(4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)phenyl)propanoic và 2-brom-4-hydroxy-5-metoxymethylphthalonitril, được khử methyl hóa để thu được 12mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,10-7,24 (m, 5 H) 4,20 (s, 2 H) 2,82-2,94 (m, 2 H) 2,51-2,65 (m, 2 H)

Ví dụ 154: 4,5-đihydroxy-2-(4-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 54, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril (200mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(triflometyl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolan, được khử metyl hóa để thu được 96mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,59 (d, $J=8,07$ Hz, 2 H) 7,45 (d, $J=8,07$ Hz, 2 H) 6,96 (br s, 1 H) 4,24 (s, 2 H)

Ví dụ 155: (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-(triflometyl)styryl)isophthalonitril

Sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 37, (E)-4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(triflometyl)styryl)isophthalonitril (43mg), được tổng hợp từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril và axit trans-2-(4-(triflometyl)phenyl)vinylboronic, được khử metyl hóa để thu được hợp chất mong muốn. 10mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,50 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,29-7,35 (m, 2 H) 7,25 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H)

Ví dụ 156: 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril

Quy trình tổng hợp 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 53. Bổ sung mCPBA (0,08g) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril (0,15g) trong DCM. Sau 2 giờ, dung môi được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,1g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,52 (m, 2 H) 7,37 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 2,35 (s, 3 H)

Ví dụ 157: axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoic

axit 4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxyphenylthio)benzoic

Bổ sung phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (0,9 đương lượng) vào hỗn hợp chứa 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl axetat (1,0g), kẽm (1,2 đương lượng) và axit p-mercaptobenzoic (0,62g) trong DMF (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút, sau đó nước được bổ sung vào và các dung môi được làm bay hơi. Dung dịch NaOH 5M được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, chiết bằng EtOAc, lọc qua vải lọc, làm lạnh và axit

hoá bằng HCl để thu được chất rắn, hợp chất này được lọc và rửa bằng nước và diethyl ete để thu được 818mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,85(m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 3,71 (s, 3H)

Axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoic

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (3-5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa axit 4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxyphenylthio)benzoic (0,7g) trong DCM trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng kết hợp khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào metanol. Sau khi làm bay hơi dung môi, dung dịch NaOH 5M được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, rửa bằng EtOAc, làm lạnh và axit hoá bằng HCl để thu được hợp chất rắn, hợp chất này được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không. Axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoic được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,2g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,87 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,19 (m, 2 H)

Ví dụ 158: 2-(4-etylphenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(4-etylphenylthio)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

2-(4-etylphenylthio)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril được tổng hợp từ 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl axetat (1,0g) và 4-etylthiophenol (0,5mL) thay cho axit p-mercaptobenzoic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 157 để thu được 1,01g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-6,90(m, 5 H) 3,71 (s, 3 H) 2,56 (q, 2 H) 1,15 (t, 3 H)

2-(4-etylphenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(4-etylphenylthio)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (0,7g) thay cho axit 4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxyphenylthio)benzoic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 157 để thu được 0,213g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,35 (s, 1 H) 7,20 (m, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 2,57 (q, 2 H) 1,15 (t, 3 H)

Ví dụ 159: 2-(4-clophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(4-clophenylthio)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

2-(4-clophenylthio)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril được tổng hợp từ 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxiphenyl axetat (1,0g) và bis(p-clophenyl)-disulfua (0,58g) thay cho axit p-mercaptobenzoic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 157 để thu được 0,99g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,41 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H)

2-(4-clophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(4-clophenylthio)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (0,7g) thay cho axit 4-(2,6-đixyano-3-hydroxy-4-metoxiphenylthio)benzoic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 157 để thu được 0,494g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,34 (m, 2 H) 7,02 (m, 2 H) 6,40 (s, 1 H)

Ví dụ 160: 4,5-đihydroxy-2-(o-tolylthio)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxiphenyl axetat (1,0g) và 2-metylthiophenol (0,42g) thay cho axit p-mercaptobenzoic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 157, sau đó khử metyl hoá theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 157. 4,5-đihydroxy-2-(o-tolylthio)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,31g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,39 (s, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,14 (m, 2 H) 6,72 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H)

Ví dụ 161: Metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoat

Quy trình tổng hợp axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoic được mô tả trong Ví dụ 157. Bổ sung vào thionyl clorua (0,28mL) axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoic (1,0g) trong metanol (16mL) trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C , sau đó hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước

muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi để thu được 0,73g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,88 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

Ví dụ 162: 2-(2-clophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bổ sung phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (0,9 đương lượng) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (0,4g), kẽm (1,2 đương lượng) và 2-clothiophenol (0,19mL) trong DMF (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút, sau đó dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào và chất rắn được lọc và hoà tan trong dung dịch NaOH 5M. Chất rắn không tan được lọc và dịch lọc được axit hoá bằng HCl 37% để thu được hợp chất rắn, hợp chất này được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không. 2-(2-clophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,22g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,74 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,26 (m, 2 H) 6,70 (m, 1 H)

Ví dụ 163: Metyl 2-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoat

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (0,9g) và metyl thiosalixylat (0,63g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. Metyl 2-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoat được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,43g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,96-8,07 (m, 1 H) 7,45-7,51 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,28-7,37 (m, 1 H) 6,57-6,68 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H)

Ví dụ 164: Axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)axetic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (0,9g) và axit 4-mercaptophenyl axetic (0,63g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. Axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)axetic được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,36g

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,37 (s, 1 H) 7,24 (m, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 3,55 (s, 2 H)

Ví dụ 165: Axit 2-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoic

Quy trình tổng hợp methyl 2-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoat được mô tả trong Ví dụ 163. Hỗn hợp chứa methyl 2-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)benzoat (0,3g) và 2,5 M NaOH was stirred trong 30 phút, sau đó chất rắn được lọc. Thu dịch lọc và axit hoá bằng HCl 37% để thu được hợp chất rắn, hợp chất này được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,103g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,38-7,48 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 6,57 (d, 1 H)

Ví dụ 166: Axit 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)propanoic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (0,6g) và axit 3-(4-mercaptophenyl)propanoic (0,46g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. Axit 3-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenylthio)phenyl)propanoic được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,12g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36 (s, 1 H) 7,22 (m, 2 H) 7,13 (m, 2 H) 2,78 (t, 2 H) 2,45-2,55 (m, 2 H)

Ví dụ 167: 4,5-đihydroxy-2-(4-metoxyphenylthio)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (0,9g) và 4-metoxybenzenthio (0,53g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. 4,5-đihydroxy-2-(4-metoxyphenylthio)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,42g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,32 (s, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 6,94 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H)

Ví dụ 168: Metyl 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)axetat

Quy trình tổng hợp axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)axetic được mô tả trong Ví dụ 150. Axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)axetic (100mg) được este hoá bằng cách sử dụng thionyl clorua và metanol để thu được 38mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,18-7,25 (m, 5 H) 4,23 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H)

Ví dụ 169: 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxyphenylthio)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (1,0g) và 3-metoxybenzenthio (0,64g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxyphenylthio)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,34g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,38 (s, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 6,74 (m, 1 H) 6,67 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H)

Ví dụ 170: Metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenoxy)benzoat

Metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenoxy)benzoat

Metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenoxy)benzoat được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,1g) và metyl 4-hydroxybenzoat (0,047g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C thay vì nhiệt độ phòng. Sau khi bổ sung nước, metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenoxy)benzoat được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,1g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,03 (s, 1 H) 7,99 (m, 2 H) 7,16 (m, 2 H) 4,86-4,97 (m, 1 H) 4,76-4,87 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 1,34 (d, 6 H) 1,32 (d, 6 H)

Metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ metyl 4-(2,6-đixyano-3,4-điisopropoxyphenoxy)benzoat (0,1g) thay cho 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,024g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,98 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H)

Ví dụ 171: 4,5-đihydroxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril

4,5-điisopropoxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril

4,5-diisopropoxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và 4-mercaptopyridin (0,095g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Sau khi bổ sung nước, 4,5-diisopropoxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,22g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,43 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 7,09 (m, 2 H) 4,85-4,95 (m, 1 H) 4,79-4,86 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H) 1,30 (d, 6 H)

4,5-dihydroxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-diisopropoxy-2-(pyridin-4-ylthio)isophthalonitril (0,21g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,06g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,56 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,44 (m, 2 H)

Ví dụ 172: Axit 3-(2,6-đixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-dihydroxyisophthalonitril (0,75g) và axit m-mercaptobenzoic (0,48g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. Axit 3-(2,6-đixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoic được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,28g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,81 (m, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,36-7,54 (m, 3 H)

Ví dụ 173: 2-(4-xyanophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-dihydroxyisophthalonitril (1,0g) và 4-mercaptobenzonitril (0,62g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. 2-(4-xyanophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,03g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,61-7,69 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,23-7,29 (m, 2 H)

Ví dụ 174: 4,5-dihydroxy-2-(naphtalen-2-ylthio)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (0,8g) và 2-naphtalenthio (0,59g) thay cho 2-clothiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 162. 4,5-đihydroxy-2-(naphtalen-2-ylthio)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,04g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,71-7,86 (m, 5 H) 7,42-7,52 (m, 2 H) 7,31 (m, 1 H)

Ví dụ 175: 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)-N,N-dietylaxetamit

Quy trình tổng hợp axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)axetic được mô tả trong Ví dụ 150. Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ axit 2-(4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxybenzyl)phenyl)axetic (120mg) và dietylamin với sự có mặt của thionyl clorua để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,12-7,29 (m, 5 H) 4,21 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,37 (qd, $J=7,12, 2,66$ Hz, 4 H) 1,09 (dt, $J=11,43, 7,12$ Hz, 6 H)

Ví dụ 176: 2-(4-etylphenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(4-etylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril

2-(4-etylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và 4-etylphenol (0,095g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Sau khi bổ sung nước, 2-(4-etylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,27g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,97 (s, 1 H) 7,21 (m, 2 H) 6,89 (m, 2 H) 4,80-5,00 (m, 1 H) 4,60-4,78 (m, 1 H) 2,59 (q, 2 H) 1,33 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H) 1,17 (t, 3 H)

2-(4-etylphenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(4-etylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,29g) thay cho 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,18g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,31 (s, 1H) 7,19 (m, 2 H) 6,85(m, 2 H) 2,58 (q, 2 H) 1,17 (t, 3 H)

Ví dụ 177: 2-(4-axetylphenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (250mg) và 4'-hydroxyaxetophenon (116mg) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, sau đó khử methyl hoá theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Điều kiện của phản ứng giữa 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril và 4'-hydroxyaxetophenon: 1 ngày ở nhiệt độ phòng và 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. 2-(4-axetylphenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế để thu được 23mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 8,03-8,09 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,00-7,06 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H)

Ví dụ 178: 4,5-đihydroxy-2-(1-oxo-2,3-đihydro-1H-inđen-5-yloxy)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (250mg) và 5-hydroxy-1-inđanon (155mg) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, sau đó khử methyl hoá theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Điều kiện của phản ứng giữa 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril with 5-hydroxy-1-inđanon: 1 ngày ở nhiệt độ phòng và 3 ngày ở nhiệt độ 50°C. 4,5-đihydroxy-2-(1-oxo-2,3-đihydro-1H-inđen-5-yloxy)isophthalonitril được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế để thu được 19mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,71-7,78 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,00-7,07 (m, 2 H) 3,08-3,19 (m, 2 H) 2,67-2,82 (m, 2 H)

Ví dụ 179: Axit 2-(2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-yl)axetic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-đixyano-1,2-phenylen điaxetat (1,63g) và etyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat (2,19g) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. Điều kiện phản ứng: 120 phút ở nhiệt độ 130°C để thu được 1,12g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,26-7,49 (m, 5 H) 3,68 (s, 2 H)

Ví dụ 180: 2-(2,4-đimetylphenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(2,4-đimetylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril

2-(2,4-đimetylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,50g) và 2,4-đimetylphenol (0,19mL) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C thêm 2 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi và bổ sung dung dịch NaOH 2M, 2-(2,4-đimetylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,52g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,95 (s, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 6,49 (m, 1 H) 4,85-4,93 (m, 1 H) 4,75-4,82 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,32 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

2-(2,4-đimetylphenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(2,4-đimetylphenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,52g) thay cho 4,5-điisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,35g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,30 (s, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 6,42 (m, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H)

Ví dụ 181: 2-(4-clophenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(4-clophenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril

2-(4-clophenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,50g) và 4-clophenol (0,20g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C thêm 2 giờ. Sau khi bổ sung nước, 2-(4-clophenoxy)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,54g) được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,54g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (s, 1 H) 7,41-7,48 (m, 2 H) 7,04-7,10 (m, 2 H) 4,85-4,93 (m, 1 H) 4,76-4,84 (m, 1 H) 1,33 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

2-(4-clophenoxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(4-clophenoxy)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,25g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,070g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,40-7,45 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H)

Ví dụ 182: 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenoxy)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (500mg) và p-hydroxybenzotriflorua (276mg) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, sau đó khử metyl hoá theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Điều kiện của phản ứng giữa 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril và p-hydroxybenzotriflorua: 4 ngày ở nhiệt độ phòng và 5 giờ ở nhiệt độ 50°C . 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenoxy)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được 196mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,04 (br s, 2 H) 7,71-7,80 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,14-7,22 (m, 2 H)

Ví dụ 183: 4,5-dihydroxy-2-(1H-inđen-3-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4-brom-3,5-dixyano-1,2-phenylen điaxetat (350mg) và axit 3H-inđen-1-boronic (220mg) thay cho axit 3,4,5-triflophenylboronic theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 7. 4,5-dihydroxy-2-(1H-inđen-3-yl)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được 21mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,23-7,29 (m, 2 H) 7,06-7,10 (m, 1 H) 6,75 (t, 1 H) 3,64 (d, 2 H)

Ví dụ 184: 4,5-dihydroxy-2-(morpholinometyl)isophthalonitril

2-(brommetyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

4-hydroxy-5-metoxy-2-metylisophthalonitril (1,32g), NBS (2,48g), và AIBN (164mg) trong DCM (50mL) được hồi lưu trong 6 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội qua đêm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được làm lạnh trong khay nước đá và chất rắn không tan được lọc loại bỏ. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. EtOAc

(10mL) và heptan (10mL) được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Dầu không tan được loại bỏ ra khỏi dung môi nóng này. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ phòng và chất kết tủa được lọc loại bỏ. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel (EtOAc/heptan/AcOH). Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (646mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,05 (br s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H)

4-hydroxy-5-metoxy-2-(morpholinometyl)isophthalonitril

Natri hydrua (60% trong dầu, 116mg), morpholin (0,25mL), DMF (1mL) được làm lạnh trong khay nước đá. 2-(brommetyl)-4-hydroxy-5-metoxyisophthalonitril (365mg) được bổ sung nhỏ giọt vào DMF (9mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút trong khay nước đá và 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung vài giọt nước. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. EtOAc (25mL) được bổ sung vào và chất rắn không tan được lọc loại bỏ. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn thu được được chạy sắc ký silicagel (EtOAc/heptan/AcOH) để thu được 148mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,79 (br s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 3,51-3,56 (m, 4 H) 2,40-2,46 (m, 4 H)

4,5-dihydroxy-2-(morpholinometyl)isophthalonitril

4-hydroxy-5-metoxy-2-(morpholinometyl)isophthalonitril (140mg) và axetonitril (5mL) được trộn. Bo tribromua (2,05mL, 1M trong DCM) trong DCM (15mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ, sau đó dừng bằng nước (0,22mL). Hỗn hợp này được khuấy trong khay nước đá. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng lượng nhỏ DCM. Etanol (4mL) được bổ sung vào chất rắn và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Chất rắn không tan được lọc loại bỏ ra khỏi dung dịch nóng này. Lượng dung môi được giảm đến khoảng 1,5mL và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Etanol được làm bay hơi từ từ bằng dòng khí cho đến khi tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp này được khuấy trong khay nước đá, lọc và rửa bằng vài giọt etanol để thu được 45mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9,98 (br s, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 4,43 (s, 2 H) 3,69-3,98 (m, 4 H) 3,39 (br s, 4 H)

Ví dụ 185: 2-((diethylamino)metyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril hydroclorua

2-((diethylamino)metyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril hydroclorua

4-hydroxy-5-metoxi-2-metylisophthalonitril (188mg), NBS (354mg), và AIBN (41mg) trong EtOAc (10mL) được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong khay nước đá và diethylamin (0,52mL) trong metanol (10mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn với toluen và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được hòa tan trong EtOAc và làm lạnh trong khay nước đá. HCl trong EtOAc được bổ sung nhỏ giọt vào. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng EtOAc lạnh. Hợp chất thô được kết tinh lại từ EtOAc/etanol để thu được 180mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,69 (br s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,21 (q, 4 H) 1,33 (t, 6 H)

2-((diethylamino)metyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril hydroclorua

2-((diethylamino)metyl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril hydroclorua (170mg) và axetonitril (20mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C . Bo tribromua (1,7 ml, 1 M trong DCM) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm qua đêm đến nhiệt độ phòng, sau đó làm lạnh trong khay nước đá. Metanol được bổ sung (10mL), sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. HCl 1M trong dietyl ete được bổ sung nhỏ giọt vào. Chất kết tủa được lọc. Chất rắn được nghiền với EtOAc/etanol, Toluene/EtOAc/AcOH and EtOAc. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel (DCM/metanol). Hợp chất này được hòa tan trong EtOAc và làm lạnh trong khay nước đá. HCl 1M trong EtOAc được bổ sung nhỏ giọt vào. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng EtOAc lạnh để thu được 20mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,37 (br s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 4,36 (br s, 2 H) 3,20 (br s, 4 H) 1,31 (t, 6 H)

Ví dụ 186: 4,5-đihydroxy-2-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)isophthalonitril hydroclorua (1:1)

4-hydroxy-2-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5-metoxisophthalonitril

4-hydroxy-5-methoxy-2-methylisophthalonitril (188mg), NBS (356mg), và AIBN (41mg) trong EtOAc (10mL) được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong khay nước đá. Etanolamin (0,18mL) được hòa tan trong metanol (10mL) và bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền với EtOAc và metanol để thu được 47mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,68 (br s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 5,04 (br s, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 3,57-3,65 (m, 4 H)

4,5-dihydroxy-2-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)isophthalonitril hydroclorua (1:1)

4-hydroxy-2-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5-methoxyisophthalonitril (47mg), nhôm clorua (76mg) và natri iotua (57mg) trong axetonitril được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh và dừng bằng 2 N HCl (1ml). Pha hữu cơ được phân tách và pha nước được rửa bằng axetonitril. Các pha hữu cơ thu gom được được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được cho phản ứng với metanol, sau đó dung môi được loại bỏ. Dung dịch này được cho phản ứng với HCl 1M trong EtOAc trong khay nước đá. Hợp chất này được lọc để thu được 18mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,21 (br s, 1 H) 9,94 (br s, 1 H) 9,29 (br s, 1 H) 7,86 (br s, 1 H) 4,95 (br s, 2 H) 3,82 (br s, 2 H) 3,72 (br s, 2 H)

Ví dụ 187: 4,5-dihydroxy-2-(3-hydroxypropyl)isophthalonitril

4-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-5-methoxyisophthalaldehyt

5-(3-hydroxypropyl)-2-methoxyphenol (4,51g) và hexametylentetramin (7,29g) trong AcOH (50mL) được hồi lưu trong 8 giờ. HCl đặc (9,1mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 giờ. Nước muối (50mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM (75mL). Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được lọc qua bánh lọc silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi là Toluene/EtOAc/AcOH (8:1:1). Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (8,86g).

4-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-5-methoxyisophthalonitril

4-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-5-methoxyisophthalaldehyt (8,86g), hydroxylamin hydroclorua (7,75g) và natri axetat khan (12,20g) trong axit formic (50mL) được hồi lưu

trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô. Axeton (100mL) được bổ sung vào phần cặn và chất rắn không tan được lọc loại bỏ. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. THF (100mL), axetic anhydrit (18,99g) và triethylamin (51,9mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng kết thúc (TLC). Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được làm lạnh trong khay nước đá. Nước (100mL) được bổ sung vào phần cặn và độ pH được điều chỉnh đến pH bằng khoảng 1 bằng HCl đặc. Pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc (100mL) và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (25mL). Pha hữu cơ được chiết hai lần bằng NaOH 2N (75mL). Các pha hữu cơ thu gom được làm lạnh trong khay nước đá và độ pH được điều chỉnh đến pH bằng khoảng 1 bằng HCl đặc. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước lạnh để thu được 870mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,78 (br s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,46 (t, 2 H) 2,81-2,87 (m, 2 H) 1,68-1,77 (m, 2 H)

4,5-đihydroxy-2-(3-hydroxypropyl)isophthalonitril

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (8,1mL) vào hỗn hợp chứa 4-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-5-metoxisophthalonitril (570mg), DCM (50mL) trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 10 giờ. 5% natri sulfit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này cho đến khi màu hỗn hợp phản ứng không thay đổi. Lọc loại bỏ chất kết tủa và rửa bằng nước. Chất rắn được hòa tan trong natri hydrocarbonat 1M và rửa bằng EtOAc. Pha nước được làm lạnh trong khay nước đá và HCl 6N được bổ sung vào. Hợp chất này được lọc và rửa bằng nước để thu được 300mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,06 (br s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 3,45 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 2,71-2,94 (m, 2 H) 1,55-1,80 (m, 2 H)

Ví dụ 188: 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril

3-(benzylamino)-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat

Natri hyđrua (2,48g) và benzylamin (11,29mL) trong toluen (50mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 15 phút trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được làm lạnh trong khay nước đá và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,14g), rac-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (0,23g) và 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (3,65g)

được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 3 giờ, sau đó làm lạnh trong khay nước đá. HCl 4N được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được rửa ba lần bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền với etanol nóng 70% và làm lạnh trong khay nước đá. Hợp chất này được lọc ra và rửa bằng etanol 50% để thu được 2,96g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,47 (s, 1 H) 7,25-7,35 (m, 4 H) 7,17-7,25 (m, 1 H) 6,56 (t, $J=6,90\text{Hz}$, 1 H) 4,74 (d, $J=7,03\text{ Hz}$, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 1,32 (s, 9 H)

2-(benzylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

3-(benzylamino)-2,4-dixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat và DCM (40mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Axit phosphoric (2,1g, 85%, trong nước) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 40°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp này được làm lạnh trong khay nước đá. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được rửa bằng DCM lạnh. Phần cặn được nghiền với etanol 10% và làm lạnh trong khay nước đá. Chất rắn được lọc ra và rửa bằng nước đá để thu được 1,03g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,54 (br s, 1 H) 7,27-7,36 (m, 5 H) 7,19-7,26 (m, 1 H) 6,48 (t, $J=6,90\text{Hz}$, 1 H) 4,74 (d, $J=6,78\text{ Hz}$, 2 H) 3,68-3,80 (m, 3 H)

2-amino-4,5-dihydroxyisophthalonitril

2-(benzylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (520mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa nhôm clorua (993mg) và natri iodua (1116mg) trong axetonitril (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. HCl 1N (21mL) được bổ sung vào, sau đó bổ sung natri sulfit 1M cho đến khi màu hỗn hợp phản ứng không thay đổi. Pha hữu cơ được phân tách. Pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô. Heptan (9mL) và EtOAc (1mL) được bổ sung vào và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Hợp chất thô được lọc ra khỏi dung dịch nóng này và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được 160mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,98 (br s, 1 H) 9,7 (br s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,85(s, 2 H)

Ví dụ 189: 4,5-đihydroxy-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril

tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxi-3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxi-phenyl tert-butyl carbonat (1,06g) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxi-3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl carbonat. Hợp chất thô được nghiền với ethanol nóng để thu được 1,03g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,53 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,68-3,73 (m, 4 H) 1,88-1,96 (m, 4 H) 1,40 (s, 9 H)

4-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxi-3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl carbonat (530mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril để thu được 260mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,48 (br s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,70 (t, J=6,40 Hz, 4 H) 1,88-1,93 (m, 4 H)

4,5-đihydroxy-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril được biến đổi thành 4,5-đihydroxy-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril. Hợp chất thô được hòa tan trong NaOH 8N và rửa hai lần bằng EtOAc. Pha nước được làm lạnh trong khay nước đá và HCl đặc được bổ sung vào. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được 32mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,61 (br s, 2H) 7,02 (s, 1 H) 3,64 (t, J=6,30 Hz, 4 H) 1,90(m, 4 H)

Ví dụ 190: 2-(2,6-đimetylmorpholino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

tert-butyl 2,4-đixyano-3-(2,6-đimetylmorpholino)-6-metoxi-phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxi-phenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl

2,4-đixyano-3-(2,6-đimetylmorpholino)-6-metoxyphenyl carbonat để thu được 159mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,69 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,67-3,77 (m, 2 H) 3,26 (d, $J=11,29$ Hz, 2 H) 2,94 (dd, $J=11,80, 10,04$ Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,11 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

2-(2,6-đimetylmorpholino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-3-(2,6-đimetylmorpholino)-6-metoxyphenyl carbonat (159mg) được biến đổi thành 2-(2,6-đimetylmorpholino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril. Để phân tách hợp chất thô từ hỗn hợp phản ứng này, nước muối được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô để thu được 139mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,74 (br s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,66-3,75 (m, 2 H) 3,23 (d, $J=11,54$ Hz, 2 H) 2,88-2,96 (m, 2 H) 1,10 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

2-(2,6-đimetylmorpholino)-4,5-đihydroxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 2-(2,6-đimetylmorpholino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (139mg) được biến đổi thành 2-(2,6-đimetylmorpholino)-4,5-đihydroxisophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với toluen nóng để thu được 5,7mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,41 (br s, 1 H) 10,63 (br s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 3,53-3,80 (m, 2 H) 3,16 (d, $J=11,29$ Hz, 2 H) 2,89 (d, $J=11,05$ Hz, 2 H) 1,09 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

Ví dụ 191: 4,5-đihydroxy-2-morpholinoisophthalonitril

tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-morpholinophenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-morpholinophenyl carbonat. Hợp chất thô được kết tinh từ ethanol để thu được 312mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,70 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,69-3,77 (m, 4 H) 3,28-3,34 (m, 4 H) 1,40 (s, 9 H)

4-hydroxy-5-methoxy-2-morpholinisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-dicyano-6-methoxy-3-morpholinophenyl carbonat (312mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-5-methoxy-2-morpholinisophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với diethyl ete để thu được 109mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,76 (br s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 3,85(s, 3 H) 3,71 (t, J=4,02 Hz, 4 H) 3,28 (t, J=4,52 Hz, 4 H)

4,5-dihydroxy-2-morpholinisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-5-methoxy-2-morpholinisophthalonitril (109mg) được biến đổi thành 4,5-dihydroxy-2-morpholinisophthalonitril. Hợp chất thô được hòa tan trong NaOH 4N (5mL) và rửa hai lần bằng EtOAc (5mL). Pha nước được làm lạnh trong khay nước đá và độ pH được điều chỉnh đến pH nhỏ hơn 3 bằng HCl đặc. Chất kết tủa được lọc và rửa ba lần bằng nước lạnh để thu được 26mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,91 (br s, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 3,56-3,83 (m, 4 H) 3,21-3,26 (m, 4 H)

Ví dụ 192: 4,5-dihydroxy-2-(isopropylamino)isophthalonitril

tert-butyl 2,4-dicyano-3-(isopropylamino)-6-methoxyphenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-dicyano-6-methoxyphenyl tert-butyl carbonat (1,41g) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-dicyano-3-(isopropylamino)-6-methoxyphenyl carbonat. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi heptan/EtOAc để thu được 541mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,58 (s, 1 H) 5,07 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 3,98-4,15 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 1,21 (d, J=6,27 Hz, 6 H)

4-hydroxy-2-(isopropylamino)-5-methoxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-3-(isopropylamino)-6-metoxyphenyl carbonat (535mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-2-(isopropylamino)-5-metoxisophthalonitril để thu được 265mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,57 (br s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 4,94 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 4,09 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,20 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

4,5-đihydroxy-2-(isopropylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-2-(isopropylamino)-5-metoxisophthalonitril (250mg) được biến đổi thành 4,5-đihydroxy-2-(isopropylamino)isophthalonitril. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi heptan/EtOAc chứa 0,05% TFA để thu được 175mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (br s, 1 H) 9,98 (br s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 4,71 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H) 3,94-4,06 (m, 1 H) 1,18 (d, $J=6,27$ Hz, 6 H)

Ví dụ 193: 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxypropylamino)isophthalonitril

tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-(3-metoxypropylamino)phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-(3-metoxypropylamino)phenyl carbonat. Hợp chất này được chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi Toluene/EtOAc để thu được 355mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,52 (s, 1 H) 5,98 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,58 (q, $J=6,53$ Hz, 2 H) 3,42 (t, $J=5,90$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,82 (quin, $J=6,34$ Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H)

4-hydroxy-5-metoxy-2-(3-metoxypropylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-(3-metoxypropylamino)phenyl carbonat (320mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-5-metoxy-2-(3-metoxypropylamino)isophthalonitril để thu được 188mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (br s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 5,89 (t, $J=5,90\text{Hz}$, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,57 (q, $J=6,53\text{ Hz}$, 2 H) 3,42 (t, $J=6,02\text{ Hz}$, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,81 (m, 2 H)

4,5-đihydroxy-2-(3-metoxypopylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(3-metoxypopylamino)isophthalonitril (188mg) được biến đổi thành 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxypopylamino)isophthalonitril. Hợp chất này được nghiền với hỗn hợp Toluen/EtOAc (1:1) để thu được 57mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,20 (br s, 1 H) 9,82 (br s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 5,68 (br s, 1 H) 3,53 (q, $J=6,02\text{ Hz}$, 2 H) 3,41 (t, $J=5,90\text{Hz}$, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 1,69-1,85(m, 2 H)

Ví dụ 194: 2,4,5-trihydroxyisophthalonitril

2,4-đihydroxy-5-metoxiisophthalaldehyt

4-metoxibenzen-1,3-di-ol (2,00g) được hòa tan trong TFA (50mL). Hexametylentetramin (8,00g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 6 giờ. TFA được làm bay hơi và HCl 4M (60mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được hồi lưu ở nhiệt độ phản ứng trong 3 giờ, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hợp chất rắn được lọc, rửa bằng dung dịch HCl 4M và làm khô để thu được 0,64g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,98 (br s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 3,84 (s, 3 H)

(1E,1'E)-2,6-đihydroxy-3-((E)-(hydroxyimino)metyl)-5-metoxibenzaldehyt oxim

2,4-đihydroxy-5-metoxiisophthalaldehyt (0,60g) được hòa tan trong THF (25mL). Hydroxylamin hydroclorua (0,85g) và pyridin (1,48mL) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ. THF được làm bay hơi và nước đá được bổ sung vào. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước đá lạnh và làm khô để thu được 0,41g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,68 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 3,74 (s, 3 H)

2,4-đihydroxy-5-metoxisophthalonitril

(1E,1'E)-2,6-đihydroxy-3-((E)-(hydroxyimino)metyl)-5-metoxymethylbenzaldehyd oxim (0,41g) được hòa tan trong acetic anhydrit (20mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 4 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng. Toluene và nước được bổ sung vào và các dung môi được làm bay hơi. Sau khi khuấy với nước đá, chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô. Chất rắn được hòa tan trong metanol (10mL). Natri metylat (1,68mL, dung dịch 21% trong metanol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Metanol được làm bay hơi. Nước đá được bổ sung vào và độ pH được điều chỉnh đến pH = 2 bằng HCl đặc. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi để thu được 0,32g hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,69 (br s, 1 H) 11,52 (br s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 3,81 (s, 3 H)

2,4,5-trihydroxyisophthalonitril

Axetonitril khan đã được rửa (20mL) được làm lạnh trong khay nước đá. Nhôm clorua (210mg) được bổ sung từ từ vào dung môi này sao cho nhiệt độ được duy trì dưới 30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri iodua (158mg) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy trong 15 phút. 2,4-đihydroxy-5-metoxisophthalonitril (100mg) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 45 phút, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng. HCl 2M (10mL) và natri sulfat (50mg) bổ sung lần lượt vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng HCl 2M, hai lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền với DCM. Chất rắn được lọc và rửa bằng DCM để thu được 49mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,22 (br s, 2 H) 10,15 (br s, 1 H) 7,08 (s, 1 H)

Ví dụ 195: 2-etyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp 4,5-đihydroxy-2-vinylisophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 89. 4,5-đihydroxy-2-vinylisophthalonitril (70mg) được hòa tan trong metanol (8mL). Hệ

thống phản ứng hydro hóa H-Cube® được nạp với hạt Pd/C 10 %. Dung dịch này được lọc và bơm hai lần qua hệ thống phản ứng hydro hóa H-Cube® với tốc độ dòng bằng 1 mL/phút. Dung dịch thu được được làm bay hơi để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,09 (br s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 2,78 (q, 2 H) 1,19 (t, 3 H)

Ví dụ 196: 3,4-đihydroxy-4'-metoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril

Bổ sung paladi(II) axetat (7,5mg) và DBU (120mg) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril (200mg) và 4-metoxaxit phenylboronic (127mg) trong etanol (1mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 10 phút ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp phản ứng nóng này được lọc. Sau khi làm lạnh, dịch lọc được axit hoá bằng HCl 1M (1mL). Quá trình kết tinh lại được thực hiện với etanol (1mL). Chất rắn được lọc và rửa bằng hỗn hợp nước và etanol theo tỷ lệ 2:1 để thu được 72mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,23 (br s, 2 H) 7,37-7,45 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,02-7,12 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H)

Ví dụ 197: 3,4-đihydroxy-3'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril
axit 2',6'-dixyano-3'-hydroxy-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylic

Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (76mg) và natri carbonat 2M (3mL) vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxyisophthalonitril (500mg) và axit 3-carboxyphenylboronic (426mg) trong etanol (3mL) và axetonitril (6mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 10 phút ở nhiệt độ 150°C. NaOH 1M (30mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Etanol và axetonitril được làm bay hơi. Pha nước được rửa hai lần bằng Toluen, sau đó axit hóa bằng HCl 4M trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 570mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,08 (d, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,72-7,78 (m, 2 H) 7,64-7,72 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H)

3-hydroxy-4-metoxy-3'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Axit 2',6'-dixyano-3'-hydroxy-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylic (200mg), morpholin (0,12mL), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (130mg),

DIPEA (0,30mL) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (104mg) được hoà tan trong DMF (5mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước đá (50g) và HCl 1M (5mL) được bổ sung vào. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (DCM/metanol) để thu được 70mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,49-7,66 (m, 5 H) 3,91 (s, 3 H) 3,50-3,77 (m, 8 H)

3,4-đihydroxy-3'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (0,96mL) vào hỗn hợp khan chứa 3-hydroxy-4-metoxy-3'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril (70mg) trong DCM (5mL) trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ -10°C . Hỗn hợp phản ứng này được để âm từ từ đến nhiệt độ phòng kết hợp khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào hỗn hợp metanol (1mL)/nước đá. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,26 (br s, 2 H) 7,44-7,70 (m, 4 H) 7,37 (s, 1 H) 3,45-3,75 (m, 8 H)

Ví dụ 198: N-butyl-2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit

Axit 2',6'-đixyano-3'-hydroxy-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (500mg) và 4-carboxyaxit phenylboronic (329mg) trong etanol (3mL) và axetonitril (6mL) được bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (76mg) và natri carbonat 2M (3mL). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 10 phút ở nhiệt độ 150°C . NaOH 1M (30mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Etanol và axetonitril được làm bay hơi. Pha nước được rửa hai lần bằng Toluen, sau đó axit hóa bằng HCl 4M trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được 560mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13,09 (br s, 1 H) 7,93-8,06 (m, 2 H) 7,41-7,54 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 3,69 (s, 3 H)

N-butyl-2',6'-đixyano-3'-hydroxy-4'-metoxybiphenyl-4-carboxamit

Axit 2',6'-đixyano-3'-hydroxy-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic (200mg), butylamin (0,13mL), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (130mg), DIPEA (0,30mL) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (104mg) được hoà tan trong DMF (5mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng. NaOH 1M được bổ sung (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được rửa hai lần bằng Toluen, sau đó axit hóa bằng HCl 4M. EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng HCl 1M, natri hydrocarbonat 1M, nước và nước muối. Pha hữu cơ đã được rửa được làm khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi đến khô để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,58 (m, 1 H) 7,88-8,03 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,51-7,65 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,25-3,28 (m, 2 H) 1,47-1,59 (m, 2 H) 1,35 (m, 2 H) 0,91 (t, 3 H)

N-butyl-2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit

Bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (1,23mL) vào hỗn hợp khan chứa N-butyl-2',6'-đixyano-3'-hydroxy-4'-metoxybiphenyl-4-carboxamit (90mg) trong DCM (5mL) trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng kết hợp khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào hỗn hợp metanol (1mL)/nước đá. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước để thu được 58mg hợp chất mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11,29 (br s, 2 H) 8,47-8,71 (m, 1 H) 7,85-8,08 (m, 2 H) 7,49-7,70 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 3,26-3,32 (m, 2 H) 1,46-1,64 (m, 2 H) 1,27-1,44 (m, 2 H) 0,92 (t, 3 H)

Ví dụ 199: 2-(3,3-đimetylbutyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp (E)-2-(3,3-đimetylbut-1-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 28. (E)-2-(3,3-đimetylbut-1-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril (150mg) được hòa tan trong metanol (12mL). Hệ thống phản ứng hydro hóa H-Cube® được nạp với hạt Pd/C 10%. Dung dịch này được lọc và bơm qua hệ thống phản ứng hydro hóa H-Cube® với tốc độ dòng bằng 1 mL/phút. Dung dịch thu được được làm bay hơi. Quá trình kết tinh lại được thực hiện từ dung dịch etanol và nước để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,17 (s, 1 H) 2,73 (dt, 2 H) 1,38 (dt, 2 H) 0,96 (s, 9 H)

Ví dụ 200: 4,5-dihydroxy-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril

tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxi-3-(piperidin-1-yl)phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-dixyano-6-metoxi-phenyl tert-butyl carbonat (353mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxi-3-(piperidin-1-yl)phenyl carbonat. Hợp chất thô được nghiền với etanol nóng 90% để thu được 145mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -cloform- d) ppm 7,43 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,23-3,42 (m, 4 H) 1,70-1,80 (m, 4 H) 1,60-1,70 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H)

4-hydroxy-5-metoxi-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxi-3-(piperidin-1-yl)phenyl carbonat (140mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-5-metoxi-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril. Để phân tách hợp chất thô từ hỗn hợp phản ứng này, nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô để thu được 54mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,62 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,20-3,26 (m, 4 H) 1,60-1,68 (m, 4 H) 1,52-1,59 (m, 2 H)

4,5-dihydroxy-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril được biến đổi thành 4,5-dihydroxy-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril. Hợp chất thô được hòa tan trong NaOH 2M và rửa bằng EtOAc. HCl đặc được bổ sung vào và pha nước được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền với Toluene/EtOAc/AcOH (8/3/3) và CDCl_3 để thu được 10mg

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 7,05 (s, 1 H) 3,25-3,30 (m, 4 H) 1,70-1,80 (m, 4 H) 1,60-1,65 (m, 2 H)

Ví dụ 201: 2-(hexylamino)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

tert-butyl 2,4-dixyano-3-(hexylamino)-6-metoxi-phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-đixyano-3-(hexylamino)-6-metoxyphenyl carbonat. Hợp chất thô được nghiền với etanol nóng 90% để thu được 324mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,51 (s, 1 H) 5,92 (t, $J=6,27$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,49 (q, $J=6,78$ Hz, 2 H) 1,50-1,60 (m, 2 H) 1,39 (s, 9 H) 1,19-1,35 (m, 6 H) 0,85(t, $J=6,78$ Hz, 3 H)

2-(hexylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-3-(hexylamino)-6-metoxyphenyl carbonat (320mg) được biến đổi thành 2-(hexylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril để thu được 251mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,49 (br s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 5,81 (t, $J=5,90$ Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,48 (q, $J=6,69$ Hz, 2 H) 1,49-1,59 (m, 2 H) 1,26 (br s, 6 H) 0,85(t, $J=6,53$ Hz, 3 H)

2-(hexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 2-(hexylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (251mg) được biến đổi thành 2-(hexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với hỗn hợp dung môi heptan/EtOAc (5/2) để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,24 (br s, 1 H) 9,81 (br s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,61 (t, $J=6,32$ Hz, 1 H) 3,39-3,48 (m, 2 H) 1,42-1,59 (m, 2 H) 1,20-1,40 (m, 6 H) 0,78-0,90(m, 3 H)

Ví dụ 202: 2-(xyclohexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

tert-butyl 2,4-đixyano-3-(xyclohexylamino)-6-metoxyphenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-đixyano-3-(xyclohexylamino)-6-metoxyphenyl carbonat. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel (Toluen) để thu được 257mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,56 (s, 1 H) 5,12 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65-3,74 (m, 1 H) 1,91 (d, $J=10,54$ Hz, 2 H) 1,66-1,74 (m, 2 H) 1,56 (d, $J=12,30$ Hz, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,13-1,37 (m, 5 H)

2-(xyclohexylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-3-(xyclohexylamino)-6-metoxyphenyl carbonat (257mg) được biến đổi thành 2-(xyclohexylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril. Để phân tách hợp chất thô từ hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel (Toluen/EtOAc) để thu được 94mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,58 (br s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 4,99 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,66-3,75 (m, 1 H) 1,86-1,96 (m, 2 H) 1,65-1,74 (m, 2 H) 1,56 (d, $J=10,29$ Hz, 1 H) 1,11-1,41 (m, 5 H)

2-(xyclohexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 2-(xyclohexylamino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (85mg) được biến đổi thành 2-(xyclohexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với hỗn hợp dung môi heptan/EtOAc (3/1) để thu được 19mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,27 (br s, 1 H) 9,95 (br s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 4,78 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H) 3,65 (br s, 1 H) 1,90(m, 2 H) 1,65-1,73 (m, 2 H) 1,56 (d, $J=11,80$ Hz, 1 H) 1,19-1,35 (m, 5 H)

Ví dụ 203: 4,5-đihydroxy-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril

tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-(2-metoxyletylamino)phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-đixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-đixyano-6-metoxy-3-(2-metoxyletylamino)phenyl carbonat. Hợp chất thô được hòa tan trong hỗn hợp dung môi Toluen/EtOAc (9/1). Chất rắn không tan được lọc loại bỏ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô để thu được 410mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,54 (s, 1 H) 5,62 (t, $J=6,27$ Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65 (q, $J=5,60$ Hz, 2 H) 3,51 (t, $J=5,63$ Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H)

4-hydroxy-5-metoxy-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxi-3-(2-metoxyletylamino)phenyl carbonat (400mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-5-metoxi-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với heptan để thu được 45mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,61 (br s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 5,56 (t, $J=6,06$ Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,65 (q, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,50 (t, $J=5,48$ Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H)

4,5-dihydroxy-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril (40mg) được biến đổi thành 4,5-dihydroxy-2-(2-metoxyletylamino)isophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với hỗn hợp dung môi Toluene/EtOAc (4/1) để thu được 18mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) ppm 6,99 (s, 1 H) 3,71 (t, $J=1,00$ Hz, 2 H) 3,59 (t, $J=1,00$ Hz, 2 H) 3,39 (s, 3 H)

Ví dụ 204: 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

3-(4-benzylpiperidin-1-yl)-2,4-dixyano-6-metoxiphenyl tert-butyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-dixyano-6-metoxiphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành 3-(4-benzylpiperidin-1-yl)-2,4-dixyano-6-metoxiphenyl tert-butyl carbonat. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi Toluene/EtOAc để thu được 562mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,64 (s, 1 H) 7,11-7,34 (m, 5 H) 3,80 (s, 3 H) 3,39 (m, 2 H) 3,16 (t, $J=11,12$ Hz, 2 H) 2,57 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 1,59-1,77 (m, 3 H) 1,29-1,46 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H)

2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-(4-benzylpiperidin-1-yl)-2,4-dixyano-6-metoxiphenyl tert-butyl carbonat (550mg) được

biến đổi thành 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril. Để phân tách hợp chất thô từ hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được làm lạnh trong khay nước đá và nước được bổ sung vào. Hợp chất này được lọc và rửa bằng nước đá để thu được 267mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,64 (br s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,18-7,23 (m, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,33-3,39 (m, 2 H) 3,09-3,19 (m, 2 H) 2,57 (d, $J=6,78$ Hz, 2 H) 1,66 (m, 3 H) 1,34 (m, 2 H)

2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (269mg) được biến đổi thành 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril. Hợp chất thô được kết tinh từ heptan/EtOAc (10/1) để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,31 (br s, 1 H) 10,60 (br s, 1 H) 7,25-7,33 (m, 2 H) 7,16-7,25 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 3,30 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H) 3,12 (t, $J=1,00$ Hz, 2 H) 2,56 (d, $J=6,57$ Hz, 2 H) 1,64 (d, $J=10,11$ Hz, 3 H) 1,26-1,39 (m, 2 H)

Ví dụ 205: 4,5-dihydroxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril

tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxy-3-(pentan-3-ylamino)phenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-dixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxy-3-(pentan-3-ylamino)phenyl carbonat. Hợp chất thô được chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi heptan/EtOAc để thu được 709mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,57 (s, 1 H) 5,06 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 3,77-3,84 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 1,51-1,64 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H) 0,89 (t, $J=7,58$ Hz, 6 H)

4-hydroxy-5-metoxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-dixyano-6-metoxy-3-(pentan-3-ylamino)phenyl carbonat (780mg) được biến đổi thành 4-hydroxy-5-metoxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril. Để phân tách the product, hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được làm lạnh trong khay

nước đá và nước được bổ sung vào. Hợp chất này được lọc và rửa bằng nước đá để thu được 551mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,61 (br s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 4,93 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 3,81-3,87 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,50-1,63 (m, 4 H) 0,85-0,92 (m, 6 H)

4,5-đihydroxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 4-hydroxy-5-metoxi-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril (540mg) được biến đổi thành 4,5-đihydroxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril. Hợp chất thô được kết tinh từ heptan/EtOAc (7/3) và chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi heptan/EtOAc để thu được 64mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,29 (br s, 1 H) 10,28 (br s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 4,73 (d, $J=10,04$ Hz, 1 H) 3,75 (dt, $J=10,16, 5,96$ Hz, 1 H) 1,46-1,59 (m, 4 H) 0,88 (t, $J=7,40$ Hz, 6 H)

Ví dụ 206: (E)-2-(4-etylbenzylidenamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 188. 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril (100mg), 4-etylbenzaldehyt (306mg) và etanol (4mL) được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 15 phút ở nhiệt độ 125°C . Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần cặn được nghiền với heptan. Hợp chất này được lọc và rửa bằng heptan để thu được 14mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform- d) ppm 8,52 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=7,78$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 2,73 (q, $J=7,61$ Hz, 2 H) 1,27 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H)

Ví dụ 207: (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-metoxybenzylidenamino)isophthalonitril

Quy trình tổng hợp 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 188. 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril (100mg), 4-metoxybenzaldehyt (306mg) và etanol (4mL) được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 130°C . Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần cặn được rửa bằng heptan. Hợp chất này được kết tinh từ heptan/EtOAc (3/1) để thu được 46mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,94 (br s, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 7,92 (d, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,13 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H)

Ví dụ 208: (E)-2-(4-flobenzylidenamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Quy trình tổng hợp 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 188. 2-amino-4,5-đihydroxyisophthalonitril (100mg), 4-flobenzaldehyt (283mg) và etanol (4mL) được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 130°C. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần cặn được nghiền với heptan/EtOAc (3/1). Hợp chất này được kết tinh từ heptan/EtOAc (3/1) để thu được 56mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,03 (br s, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,05 (dd, $J=8,66, 5,65$ Hz, 2 H) 7,48 (t, $J=9,03$ Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H)

Ví dụ 209: 4,5-đihydroxy-2-tosylisophthalonitril

4,5-diisopropoxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril

4,5-diisopropoxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và 4-metylbenzenthio (0,11g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C thêm 2 giờ. Sau khi bổ sung nước, 4,5-diisopropoxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,28g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,08-7,24 (m, 4 H) 4,82-4,93 (m, 1 H) 4,72-4,85(m, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 1,33 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

4,5-diisopropoxy-2-tosylisophthalonitril

Bổ sung vào hỗn hợp chứa 4,5-diisopropoxy-2-(p-tolylthio)isophthalonitril (0,27g) trong DCM (4mL) được bổ sung mCPBA (0,66g) ở nhiệt độ phòng. Sau 8 giờ, dung môi được làm bay hơi. Dung dịch NaOH 1M được bổ sung vào và thu lấy chất rắn, rửa bằng NaOH 1M, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,29g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,99 (s, 1 H) 7,45 (m, 2 H) 7,06 (m, 2 H) 4,85-4,93 (m, 1 H) 4,77-4,86 (m, 1 H) 2,47-2,53 (s, 3 H, trùng lặp với tín hiệu của dung môi) 1,33 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

MS-eS m/z 399 (M+1)

4,5-đihydroxy-2-tosylisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-diisopropoxy-2-tosylisophthalonitril (0,29g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflormetyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142 để thu được 0,08g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,90(m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 2,41 (s 3 H)

Ví dụ 210: Axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenoxy)benzoic

Axit 4-(2,6-đixyano-3,4-diisopropoxyphenoxy)benzoic

Axit 4-(2,6-đixyano-3,4-diisopropoxyphenoxy)benzoic được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và axit 4-hydroxybenzoic (0,11g) thay cho 4-(triflormetyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, chỉ khác là 3 đương lượng xeri carbonat được sử dụng và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 35 giờ. Sau khi bổ sung nước và HCl 37% đến độ pH axit, axit 4-(2,6-đixyano-3,4-diisopropoxyphenoxy)benzoic được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,24g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12,5-13,3 (br s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,93-8,02 (m, 2 H) 7,07-7,16 (m, 2 H) 4,86-4,94 (m, 1 H) 4,77-4,85(m, 1 H) 1,34 (d, 6 H) 1,31 (d, 6 H)

Axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ axit 4-(2,6-đixyano-3,4-diisopropoxyphenoxy)benzoic (0,24g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflormetyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. axit 4-(2,6-đixyano-3,4-đihydroxyphenoxy)benzoic được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,050g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8,04-8,10 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H)

Ví dụ 211: 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril

2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và 2-mercaptopbenzothiazol (0,13g) thay

cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 33 giờ. Sau khi bổ sung nước và HCl 37% đến độ pH axit, 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,27g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,19 (s, 1 H) 7,96-8,08 (m, 1 H) 7,82-7,91 (m, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,41 (m, 1 H) 4,92-5,01 (m, 1 H) 4,83-4,89 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H) 1,33 (d, 6 H)

2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,26g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,035g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 7,85(m, 2 H) 7,49 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,39 (m, 1 H)

Ví dụ 212: 2-(4-flophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

2-(4-flophenylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril

2-(4-flophenylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,30g) và 4-flobenzenthio (0,10mL) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Sau khi bổ sung nước, 2-(4-flophenylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril được thu bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,33g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,00 (s, 1 H) 7,29-7,39 (m, 2 H) 7,16-7,29 (m, 2 H) 4,84-4,89 (m, 1 H) 4,71-4,84 (m, 1 H) 1,32 (d, 6 H) 1,29 (d, 6 H)

2-(4-flophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-(4-flophenylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,33g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142.

2-(4-flophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,11g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,0-12,2 (br s 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,26-7,32 (m, 2 H) 7,18-7,25 (m, 2 H)

Ví dụ 213: 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (655mg), Pd(dppf) Cl_2 phức hợp với CH_2Cl_2 (1:1) (0,09 đương lượng) và natri hydrocarbonat (4 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (650mg) trong axetonitril, etanol và nước. Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong lò vi sóng trong 3 đến 4 giờ ở nhiệt độ 130°C . Sau khi làm lạnh, EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaOH 1M, nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril. Bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril trong DCM trong điều kiện khí nitơ được bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong DCM (2,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 đến 2 giờ và đổ vào metanol. Sau khi làm bay hơi dung môi, Dung dịch HCl 4M được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C để thu được hợp chất rắn, hợp chất này được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 217mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,51 (br s, 1 H) 11,02 (br s, 1 H) 7,59-7,66 (m, 4 H) 7,42-7,48 (m, 2 H) 7,32-7,38 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,24-7,29 (m, 2 H) 4,20 (s, 2 H)

Ví dụ 214: 2-(4-clo-2-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (650mg) và 2-(4-clo-2-metylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1072mg) thay cho 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 213 để thu được 187mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,16 (br s, 2 H) 7,32 (s, 2 H) 7,13 (dd, 1 H) 6,50 (d, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H)

Ví dụ 215: 2-(2-ethylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (750mg) và 2-(2-ethylbenzyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1028mg) thay cho 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 213 để thu được 111mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,26 (br s, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,23 (dd, 1 H) 7,17 (td, 1 H) 7,06 (td, 1 H) 6,43 (dd, 1 H) 4,16 (s, 2 H) 2,75 (q, 2 H) 1,22 (t, 3 H)

Ví dụ 216: 2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (400mg) và 5-indanol (183mg) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142, sau đó khử methyl hoá theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Điều kiện của phản ứng giữa 2-brom-4,5-diisopropoxyisophthalonitril with 5-indanol: 3 ngày ở nhiệt độ phòng. 2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được 150mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10,97 (br s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 6,67 (dd, 1 H) 2,82 (q, 4 H) 1,97-2,07 (m, 2 H)

Ví dụ 217: Chất đồng phân đối ảnh A và chất đồng phân đối ảnh B của 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril

Quy trình tổng hợp 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril được mô tả trong Ví dụ 156. Các chất đồng phân đối ảnh sulfoxit của 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril được phân tách bằng cột phân tách chất đồng phân đối ảnh IC điều chế với dung dịch rửa giải đẳng dòng etanol 25% (0,2% TFA) trong n-hexan (0,1% TFA) với tốc độ dòng bằng 20 mL/phút. Thời gian lưu của chất đồng phân đối ảnh A: 9,99 phút. Thời gian lưu của chất đồng phân đối ảnh B: 21,03 phút.

Ví dụ 218: 2-((cyclohexylmetyl)amino)-4,5-dihydroxyisophthalonitril

tert-butyl 2,4-dixyano-3-((cyclohexylmetyl)amino)-6-metoxyphenyl carbonat

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 3-brom-2,4-dixyano-6-metoxyphenyl tert-butyl carbonat (706mg) được biến đổi thành tert-butyl

2,4-đixyano-3-((xyclohexylmetyl)amino)-6-metoxypheyl carbonat. Hợp chất này được nghiền với etanol nóng 90% để thu được 355mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,51 (s, 1 H) 5,94 (t, $J=6,27$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,35 (t, $J=6,65$ Hz, 2 H) 1,64-1,77 (m, 4 H) 1,51-1,64 (m, 2 H) 1,39 (s, 9H) 1,12-1,21 (m, 3 H) 0,86-0,97 (m, 2 H)

2-((xyclohexylmetyl)amino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, tert-butyl 2,4-đixyano-3-((xyclohexylmetyl)amino)-6-metoxypheyl carbonat (355mg) được biến đổi thành 2-((xyclohexylmetyl)amino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril để thu được 156mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,50 (br s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 5,84 (t, $J=6,02$ Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,36 (t, $J=6,53$ Hz, 2 H) 1,70 (t, $J=12,92$ Hz, 4 H) 1,51-1,64 (m, 2 H) 1,09-1,25 (m, 3 H) 0,82-0,97 (m, 2 H)

2-((xyclohexylmetyl)amino)-4,5-đihydroxisophthalonitril

Bằng cách sử dụng quy trình giống như quy trình nêu trong Ví dụ 188, 2-((xyclohexylmetyl)amino)-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (156mg) được biến đổi thành 2-((xyclohexylmetyl)amino)-4,5-đihydroxisophthalonitril. Hợp chất thô được nghiền với Toluene/EtOAc (3:2) để thu được 65mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,19 (br s, 1 H) 9,81 (br s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 5,60 (t, $J=6,06$ Hz, 1 H) 3,25-3,35 (2 H, trùng lặp với tín hiệu của dung môi) 1,70 (t, $J=13,39$ Hz, 4 H) 1,46-1,64 (m, 2 H) 1,05-1,25 (m, 3 H) 0,82-0,98 (m, 2 H)

MS-eS m/z 272 ($M+1$)

Ví dụ 219: 4,5-đihydroxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril

2-(4-hydroxyphenylthio)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril

2-(4-hydroxyphenylthio)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được tổng hợp từ 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (0,25g) và 4-hydroxythiophenol (0,10g) thay cho 4-(triflometyl)thiophenol theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. Sau khi bổ sung nước, 2-(4-hydroxyphenylthio)-4,5-điisopropoxyisophthalonitril được thu bằng cách lọc,

rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện chân không để thu được 0,27g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9,81 (br s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 6,76 (m, 2 H) 4,80-4,87 (m, 1 H) 4,73-4,81 (m, 1 H) 1,30 (d, 6 H) 1,28 (d, 6 H)

4,5-đihydroxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril

Bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-(4-hydroxyphenylthio)-4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,1g), đồng (II) axetat (0,05g), trietylamin (0,19mL) trong DCM (2,5mL) chứa chất hấp phụ có kích cỡ 4 Å (0,1g) được bổ sung axit phenylboronic (0,21g) theo từng phần. Sau khi khuấy trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và rửa bằng HCl 1M, NaOH 1M, nước muối, và nước. Thu lấy pha hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), và lọc. Dung môi được làm bay hơi để thu được 4,5-diisopropoxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril (0,090g). Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-diisopropoxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. 4,5-đihydroxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,11g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36-7,43 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,25-7,31 (m, 2 H) 7,12-7,20 (m, 1 H) 6,95-7,05 (m, 4 H)

Ví dụ 220: 4,5-đihydroxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril

4,5-diisopropoxyisophthalonitril

Bình phản ứng được nạp với 4,5-đihydroxyisophthalonitril (1,29g), kali carbonat (3,34g), 2-iodopropan (2,41mL) và DMF (20mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 6,5 giờ. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phần 2-iodopropan còn lại (0,80mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ phòng. Nước and EtOAc được bổ sung vào. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng NaOH 1M, làm khô (Na_2SO_4) và các dung môi được làm bay hơi. Hợp chất thô được kết tinh lại từ etanol tuyệt đối để thu được 1,03g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,91-7,93 (m, 1 H) 7,87-7,91 (m, 1 H) 4,72-4,86 (m, 2 H) 1,26-1,33 (m, 12 H)

4,5-diisopropoxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril

Bình áp lực được nạp với 4,5-diisopropoxyisophthalonitril (0,244g), kali carbonat (0,207g), triphenylphosphin (0,052g), paladi(II) axetat (0,011g), axit 2-ethylhexanoic (0,016mL), xylen (3mL) và 3-brompyridin (0,12mL). Không khí được hút bỏ và bình phản ứng kín này được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C và khuấy trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , 20-50% EtOAc/heptan) để thu được 0,14g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform- d) ppm 8,70-8,80 (m, 2 H) 7,83 (m, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 4,65 (m, 1 H) 1,45 (d, 6 H) 1,42 (d, 6 H)

4,5-đihydroxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-diisopropoxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril (0,14g) thay cho 4,5-diisopropoxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 142. 4,5-đihydroxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký để thu được 0,039g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11,0-12,0 (br s, 2 H) 8,70 (m, 2 H) 7,97 (m, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H)

Ví dụ 221: 4,5-đihydroxy-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril

Metyl 4-(2,2,2-trifloetyl)benzoat

1,1,1-triflo-2-iodoetan (5,5mL), xantphos (1,6g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,3g) và xeri carbonat (36,2g) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-(metoxycarbonyl)phenylboronic (5g) trong 1,4-dioxan (75mL) và nước (9mL) trong điều kiện khí agon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và hỗn hợp này chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 4,56g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 8,03 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,38 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,42 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H)

(4-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)metanol

Metyl 4-(2,2,2-trifloetyl)benzoat (11,0g) được hoà tan trong THF (40mL) được bổ sung vào a suspension of liti nhôm hydrua (2,3g) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri sulfat bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được làm bay hơi để loại bỏ THF, chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện chân không để thu được 9,6g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 4,71 (d, $J=5,6$ Hz, 2 H) 3,37 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H) 1,67 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H)

1-(clometyl)-4-(2,2,2-trifloetyl)benzen

Phospho pentaclorea (8,2g) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa (4-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)metanol (5g) trong cloform (100mL) ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước lạnh và chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện chân không để thu được 5,2g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,39 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 3,37 (q, $J=10,4$ Hz, 2 H)

4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)-1,3,2-diôxaborolan

Bình phản ứng chứa magie (9,0g) được gia nhiệt ở nhiệt độ 250°C trong 30 phút trong điều kiện chân không. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, THF (300mL) được bổ sung vào và gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Bình phản ứng được làm nguội một lần nữa đến nhiệt độ phòng và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diôxaborolan (16,3mL) được bổ sung từ từ vào. Dung dịch chứa 1-(clometyl)-4-(2,2,2-trifloetyl)benzen (15,6g) trong THF (60mL) được bổ sung từ từ vào trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước đá và filtered qua đệm xelit. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lốp hữu

cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 9,5g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,17 (br s, 4 H) 3,31 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 1,24 (s, 12 H)

4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril

4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)-1,3,2-di-oxaborolan (498mg), phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (75mg) và natri hydrocarbonat (350mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-brom-4-hydroxy-5-metoxiisophthalonitril (210mg) trong etanol (1mL) và nước (10mL) trong điều kiện khí nitơ và hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp phản ứng thô này được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 88mg

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 6,70 (br s, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,33 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H)

4,5-di-hydroxy-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril

Dung dịch chứa Bo tribromua trong DCM (3 M, 2,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril (88mg) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng này được dừng bằng metanol và hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô. Hợp chất thô được cho phản ứng với nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,28-7,33 (m, 3 H) 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 3,59 (q, $J=10,8$ Hz, 2 H)

Ví dụ 222: 4,5-di-hydroxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril

Metyl 4-brom-2-(triflometyl)benzoat

Axit 4-brom-2-triflometyl benzoic (25g) được hòa tan trong metanol (300mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Thionyl clorua (88,8g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện chân không để thu được 25,8g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,89 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H)

Metyl 4-metyl-2-(triflometyl)benzoat

Trimetylboroxin (16,2g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (8,2g) và xeri carbonat (69,0g) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 4-brom-2-(triflometyl)benzoat (20,0g) trong 1,4-đioxan (500mL) trong điều kiện khí agon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 12,4g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,71 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H)

(4-metyl-2-(triflometyl)phenyl)metanol

(4-metyl-2-(triflometyl)phenyl)metanol được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ metyl 4-metyl-2-(triflometyl)benzoat (24,0g) để thu được 17,9g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,56 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 4,81 (s, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,82 (br s, 1 H)

1-(clometyl)-4-metyl-2-(triflometyl)benzen

1-(clometyl)-4-metyl-2-(triflometyl)benzen được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ (4-metyl-2-(triflometyl)phenyl)metanol (28,9g) và phospho pentaclorua (79,0g) để thu được 24,1g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 2,72 (s, 3 H)

4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)-1,3,2-đioxaborolan

4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)-1,3,2-đioxaborolan được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ 1-(clometyl)-4-metyl-2-(triflometyl)benzen (12g) và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (10g). Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 7,2g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,38 (s, 1 H) 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 2,41 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 1,17 (s, 12 H)

4-hydroxy-5-metoxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril

4-hydroxy-5-metoxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ 2-brom-4-hydroxy-5-metoxisophthalonitril (0,40g) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-metyl-2-(triflometyl) benzyl)-1,3,2-dioxaborolan (0,71g). Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,54 (s, 1 H) 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,66 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 4,07 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H)

4,5-dihydroxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril

Hợp chất mong muốn được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ 4-hydroxy-5-metoxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril (33mg) để thu được 22mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,60 (s, 1 H) 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,56 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 4,27 (s, 2 H) 2,35 (s, 3 H)

Ví dụ 223: 4,5-dihydroxy-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)thio)isophthalonitril

(disulfandiylbis(4,1-phenylen))bis(morpholinometanon)

Oxalyl clorua (0,7mL) và chất xúc tác DMF được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4,4'-disulfandiylidibenzoic (0,5g) trong THF (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trong điều kiện khí nitơ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được hòa tan trong DCM (10mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Trietylamin (2,26mL) và morpholin (0,7mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và hỗn hợp này chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện chân không để thu được 650mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,60 (d, J=8,4 Hz, 4 H) 7,44 (d, J=8,4 Hz, 4 H) 3,57 (br s, 16 H)

(4-Mercaptophenyl)(morpholino)metanon

Natri borohyđrua (139mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (đisulfandiybis(4,1-phenylen))bis(morpholinometanon) (0,65g) trong etanol (10mL) trong điều kiện khí nitơ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Etanol được loại bỏ bằng cách chưng cất và dung dịch nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện chân không để thu được 300mg hợp chất thô mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,30 (br s, 5 H) 3,68 (br s, 8 H)

4,5-điisopropoxy-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)thio)isophthalonitril

2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (270mg) và (4-mercaptophenyl)(morpholino)metanon (187mg) được hòa tan trong toluen khan (10mL) trong điều kiện khí nitơ. Đisopropylamin (0,23mL), DPEPhos (34mg) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Nước được bổ sung vào để dừng phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 200mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8,06 (s, 1 H) 7,39 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 4,79-4,92 (m, 2 H) 3,57 (br s, 8 H) 1,34 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H) 1,30 (d, $J=6,0$ Hz, 6 H)

4,5-dihydroxy-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)thio)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-điisopropoxy-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)thio)isophthalonitril (160mg) thay cho 4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 221 để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,36-7,40 (m, 3 H) 7,18 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 3,56 (br s, 8 H)

Ví dụ 224: 4,5-dihydroxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril

4,5-điisopropoxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril

N,4-đimetylanilin (124mg), paladi(II) axetat (21mg), rac-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (87mg) và xeri carbonat (911mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-brom-4,5-điisopropoxyisophthalonitril (300mg) trong THF (15mL) trong điều kiện khí argon và gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 16 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và hỗn hợp này chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 130mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,24 (s, 1 H) 7,04 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 6,56 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 4,86-4,92 (m, 1 H) 4,53-4,58 (m, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 1,34-1,41 (m, 12 H)

4,5-đihydroxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril

Hợp chất nêu trên được tổng hợp từ 4,5-điisopropoxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril (120mg) thay cho 4-hydroxy-5-metoxi-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 221. 4,5-đihydroxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 35mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,29 (s, 1 H) 7,00 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 6,46 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H)

Ví dụ 225: 4,5-đihydroxy-2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)isophthalonitril

6-metoxi-2-naphthalđehyt

n-butylliti (18,5mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 2-brom-6-metoxynaphtalen (10,0g) trong diethyl ete (200mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. DMF (3,25mL) được bổ sung dropwise và hỗn hợp này được khuấy một lần nữa trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ 0°C. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và hỗn hợp này chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 7,4g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 10,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,88-7,94 (m, 2 H) 7,81 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H)

(6-metoxynaphtalen-2-yl)metanol

Natri borohyđrua (1,8g) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 6-metoxy-2-naphthalđehyt (7,4g) trong metanol (80mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Metanol được loại bỏ trong điều kiện chân không và dung dịch nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô ở nhiệt độ 40°C trong điều kiện chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 7,1g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,72-7,77 (m, 3 H) 7,45 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,09-7,19 (m, 2 H) 4,82 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 1,70 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H)

2-(clometyl)-6-metoxynaphtalen

2-(clometyl)-6-metoxynaphtalen được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ (6-metoxynaphtalen-2-yl)metanol (6,0g) và phospho pentaclorua (9,95g) để thu được 5,0g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,71-7,79 (m, 3 H) 7,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,12-7,18 (m, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H)

2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan

2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 221 bắt đầu từ 2-(clometyl)-6-metoxynaphtalen (15,2g) và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (16,0mL) để thu được 18,9g hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform-d) ppm 7,60-7,68 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,07-7,10 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 1,23 (s, 12 H)

5-(benzyloxy)-4-hydroxy-2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)isophthalonitril

2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (700mg), phức hợp của $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với CH_2Cl_2 (1:1) (83mg) và natri carbonat (493mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(benzyloxy)-2-brom-4-hydroxyisophthalonitril (300mg) in isopropanol (2,5mL) và nước (10mL) trong điều kiện khí nitơ và hồi lưu trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Hỗn hợp phản ứng thô này được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng DCM. Lớp

hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được 450mg hợp chất thô mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, cloform- d) ppm 7,63-7,73 (m, 3 H) 7,37-7,48 (m, 6 H) 7,27 (s, 1 H) 7,08-7,14 (m, 2 H) 6,86 (br s, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 4,43 (s, 2 H) 3,90(s, 3 H)

4,5-đihydroxy-2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)isophthalonitril

Paladi hấp thụ vào cacbon (10%, 300mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(benzyloxy)-4-hydroxy-2-((6-metoxynaphtalen-2-yl)metyl)isophthalonitril (450mg) trong ethanol (20mL) và khuấy trong điều kiện khí hydro (1 atm) trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được 75mg hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7,72-7,79 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,26-7,33 (m, 3 H) 7,13 (dd, $J=8,4, 1,6$ Hz, 1 H) 4,28 (s, 2 H) 3,85(s, 3 H)

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có các đặc tính dược học ưu việt, tức là có hoạt tính ức chế COMT và có thể sử dụng trong liệu pháp levodopa để làm tăng nồng độ levodopa trong huyết tương. Các đặc tính này được kiểm chứng bằng các thử nghiệm dưới đây.

Thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính ức chế COMT *in vitro*

Hoạt lực ức chế được xác định bằng cách đo hoạt tính của COMT hòa tan tái tổ hợp của người (soluble COMT - S-COMT) ở các nồng độ hợp chất khác nhau. Hoạt tính của COMT được đo bằng phương pháp được công bố trong bài báo: Kurkela, M. et al. *Analytical Biochemistry*, 331 (2004) 198 có biến đổi một chút theo Thử nghiệm 1 hoặc Thử nghiệm 2 được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm 1

S-COMT tái tổ hợp của người (12nM) được ủ với chất ức chế COMT theo sáng chế và 400 μM S-adenosyl-L-metionin trong dung dịch đệm Na_2HPO_4 100mM, pH = 7,4, chứa 5mM MgCl_2 trong 60 phút ở nhiệt độ 37°C. Phản ứng được kích hoạt bằng cách bổ sung cơ chất esculetin đến nồng độ cuối cùng bằng 2 μM và sự sản sinh O-metyl-esculetin được theo dõi bằng máy đọc đĩa huỳnh quang FlexStation (Molecular Probes, USA) ở bước sóng kích thích bằng 355nm và bước sóng phát xạ bằng 460 nm. Hằng số ức chế phân ly K_i của các hợp chất nghiên cứu được tính toán bằng phương trình Morrison,

trong đó hoạt tính ức chế được tính toán chính xác (Copeland, R. A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2005, pp. 185-187):

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E+I+K_i) - \sqrt{(E+I+K_i)^2 - 4E \cdot I}}{2E}$$

trong đó v_0 và v_i lần lượt là tốc độ phản ứng khi không có mặt và có mặt chất ức chế, E là nồng độ enzym hoạt tính, và I là nồng độ chất ức chế. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism phiên bản 4.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Thử nghiệm 2

S-COMT tái tổ hợp của người (0,8nM) được ủ với chất ức chế COMT theo sáng chế và 200 μ M S-adenosyl-L-metionin trong dung dịch đệm Na₂HPO₄ 100mM, độ pH = 7,4, chứa 5mM MgCl₂ trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C. Phản ứng được kích hoạt bằng cách bổ sung esculetin đến nồng độ cuối cùng bằng 0,5 μ M và hỗn hợp phản ứng với tổng thể tích 200 μ l được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 37°C. Phản ứng này được dừng bằng 20 μ L HClO₄ 4M và protein kết tủa được loại bỏ bằng đĩa kết tủa protein Sirocco (được ly tâm ở nhiệt độ 4°C trong 10 phút và tốc độ bằng 3000g). O-metyl-esculetin được phát hiện bằng hệ thống Waters HT Alliance HPLC có trang bị bộ phận phát hiện huỳnh quang Waters 474 (ở bước sóng kích thích bằng 460nm, bước sóng phát xạ bằng 460nm, độ khuếch đại 100). Các chất phân tích được phân tách đẳng dòng bằng cách sử dụng Na₂HPO₄ 0,1M, axit xitric 20mM, EDTA 0,15mM, pH = 3,2, trong pha động là metanol 40% và cột Waters Spherisorb ODS2 (3 μ m, 4,6mm x 100mm). Nồng độ O-metyl-esculetin được tính toán dựa trên đường chuẩn và các trị số K_i được tính toán bằng phương trình Morrison như trong Thử nghiệm 1.

Kết quả đánh giá hoạt tính ức chế COMT *in vitro* được thể hiện trong Bảng 1. Các kết quả này cho thấy hợp chất có công thức I có khả năng ức chế hoạt tính COMT *in vitro*.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế COMT *in vitro*.

Hợp chất	K _i /nM	Phương pháp
Hợp chất của Ví dụ 5	0,84	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 23	0,19	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 26	0,12	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 32	2,0	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 38	9,5	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 45	8,2	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 74	2,0	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 76	3,3	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 89	2,0	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 100	6,5	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 118	0,33	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 121	18	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 122	1,5	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 144	0,7	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 152	1,6	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 153	0,4	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 154	1,3	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 156	0,26	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 158	0,53	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 159	0,94	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 160	0,7	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 161	0,3	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 164	0,2	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 167	0,3	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 171	0,9	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 172	0,2	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 174	0,5	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 177	0,8	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 180	0,5	Thử nghiệm 2
Hợp chất của Ví dụ 187	3,2	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 191	2,9	Thử nghiệm 1
Hợp chất của Ví dụ 209	0,1	Thử nghiệm 2

Thử nghiệm 2: Định lượng nồng độ levodopa trong huyết tương của chuột

Nồng độ levodopa trong huyết tương của chuột được định lượng theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ, Kim, T. K. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38 (2009) 525. Các nghiên cứu được thực hiện trên chuột đực Wistar trưởng thành. Chất ức chế COMT được sử dụng theo đường uống trong khoảng liều xác định và nhiều thời điểm lấy mẫu được chọn nằm trong khoảng từ 0 phút đến 300 phút sau khi sử dụng thuốc (levodopa + carbidopa và chất ức chế COMT). Các mẫu máu được lấy chọc thẳng vào tim chuột trong điều kiện gây mê bằng CO₂ và chuyển vào các ống chứa K₂EDTA đã được làm lạnh trước và giữ trong nước đá cho đến khi ly tâm thu huyết tương. Để định lượng levodopa, 75µL huyết tương đã được phân tách được hút bằng pipet và chuyển ngay vào các ống làm bằng polypropylen đã được làm lạnh trước chứa

chất bảo quản. Toàn bộ các mẫu này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C có ghi tên đánh dấu cho đến khi phân tích. Nồng độ levodopa trong huyết tương được định lượng bằng LC-MS/MS (hoặc HPLC). Các phương pháp được động học tiêu chuẩn được sử dụng để đánh giá dữ liệu nồng độ - thời gian theo mô hình phân tích không chia ngăn. Các phân tích được thực hiện bằng phần mềm WinNonlin® Professional v. 5.0.1.

Kết quả định lượng nồng độ levodopa trong huyết tương của chuột được thể hiện trong Bảng 2. Các kết quả này cho thấy hợp chất có công thức I đã làm tăng nồng độ levodopa trong huyết tương.

Bảng 2. Nồng độ levodopa tương đối trong huyết tương của chuột (entacapon = 1,00).

Hợp chất	Nồng độ levodopa tương đối
Hợp chất của Ví dụ 1	1,65
Hợp chất của Ví dụ 6	1,64
Hợp chất của Ví dụ 23	1,34
Hợp chất của Ví dụ 28	2,69
Hợp chất của Ví dụ 55	1,31
Hợp chất của Ví dụ 60	1,13
Hợp chất của Ví dụ 87	1,51
Hợp chất của Ví dụ 92	1,42
Entacapon	1,00

Hợp chất có công thức I có hoạt tính ức chế COMT. Do đó, hợp chất theo sáng chế được dùng để làm thuốc. Hợp chất này được dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cần dùng chất ức chế COMT. Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cần dùng chất ức chế COMT. Trong phương pháp này, lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I được sử dụng cho động vật có vú, ví dụ người cần điều trị. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cần dùng chất ức chế COMT.

Theo một phương án của sáng chế, bệnh cần điều trị bằng chất ức chế COMT là bệnh Parkinson.

Theo một phương án của sáng chế, liệu pháp điều trị bằng tiền chất của dopamin, ví dụ levodopa, được sử dụng.

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng, ví dụ theo đường tiêu hóa, tại chỗ hoặc đường tiêm dưới dạng dược phẩm hữu dụng cho các đường đưa thuốc này và chứa hoạt chất là ít nhất một hợp chất có công thức I ở lượng hữu hiệu và được dùng cùng với

tá dược pha loãng, chất mang và/hoặc tá dược được dụng đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Liều lượng sử dụng cho người bệnh cần điều trị sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất đang được sử dụng, độ tuổi và giới tính của đối tượng cần điều trị, tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị, cũng như đường đưa thuốc và phương pháp sử dụng, và được xác định dễ dàng bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Theo đó, liều lượng thông thường để sử dụng theo đường uống là nằm trong khoảng từ $5\mu\text{g/kg}$ đến 100mg/kg/ngày và để sử dụng theo đường tiêm nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{g/kg}$ đến 10mg/kg cho động vật có vú trưởng thành.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng riêng cho người bệnh hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác và/hoặc tá dược được dụng. Các tá dược bao gồm các tá dược và các chất trợ công thức thường được sử dụng, như tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, tá dược trơn, dung môi, tá dược tạo gel, chất nhũ hóa, chất ổn định, chất màu và/hoặc chất bảo quản.

Hợp chất có công thức I được bào chế thành các dạng thuốc bằng các phương pháp bào chế được phẩm đã biết. Các dạng thuốc này có thể là ví dụ, viên nén, viên nang, thuốc cốm, thuốc đạn, nhũ tương thuốc, hỗn dịch thuốc hoặc nhũ tương thuốc. Phụ thuộc vào đường đưa thuốc và thầy thuốc, lượng hoạt chất trong công thức bào chế thường nằm trong khoảng từ 0,01% và 100% (khối lượng/khối lượng).

Để điều trị bệnh Parkinson hợp chất có công thức I có thể được sử dụng kết hợp với levodopa hoặc tiền chất khác của dopamin, mỗi hoạt chất này được bào chế ở dạng được phẩm riêng biệt hoặc kết hợp trong một được phẩm duy nhất. Chất ức chế dopa decarboxylaza (DDC), như benserazit hoặc carbidopa, và/hoặc chất ức chế monoamin oxidaza tít B (MAO-B), như lazabemit, rasagilin, safinamit hoặc selegilin cũng có thể được sử dụng. Liều lượng levodopa có thể nằm trong khoảng từ 50mg đến 400mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 50mg to 300mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 50mg đến 200mg. Lượng carbidopa có thể nằm trong khoảng từ 5mg đến 200mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 10mg đến 150mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 20mg đến 110mg.

Khi toàn bộ các hoạt chất không được bào chế dưới dạng một được phẩm, thì liều hàng ngày của các hoạt chất này có thể thay đổi. Ví dụ, được phẩm chứa hợp chất có

công thức I có thể được sử dụng một lần một ngày và dược phẩm chứa tiền chất của dopamin và chất ức chế DDC có thể được sử dụng ba lần một ngày.

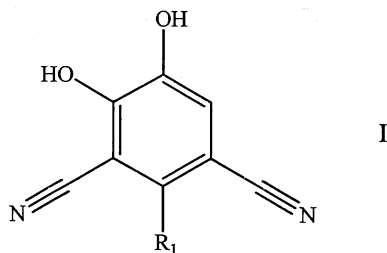
Chất ức chế DDC và tiền chất của dopamin, như levodopa, thường được sử dụng ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:40, ví dụ nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:10.

Liều hàng ngày của lazabemit thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 800mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 100mg đến 200mg, được chia thành từ 1 đến 10 liều đơn, ví dụ từ 1 đến 2 liều đơn. Liều hàng ngày của rasagilin thường nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 5mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 2mg, được chia thành từ 1 đến 10 liều đơn, ví dụ từ 1 đến 2 liều đơn. Liều hàng ngày của safinamit thường nằm trong khoảng từ 10mg to 600mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 50mg đến 150mg, được chia thành từ 1 đến 10 liều đơn, ví dụ từ 1 đến 2 liều đơn. Liều hàng ngày của selegilin thường nằm trong khoảng từ 1mg đến 20mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 2mg đến 10mg, được chia thành từ 1 đến 10 liều đơn, ví dụ từ 1 đến 2 liều đơn.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các phương án được mô tả trong đơn có thể được biến đổi mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể được bộc lộ mà còn bao gồm các phương án biến đổi của chúng mà nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_3-C_7) xycloalkyl, (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, $(R_2)_2C=C-$, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_4-C_{10}) xycloalkenyloxy, (C_4-C_{10}) xycloalkenyl-S-, aryloxy, aryl-S-, heteroaryloxy, heteroaryl-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl (C_1-C_6) alkyl, (1-amino-1-carboxymethyl)- (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkyl-S- (C_1-C_6) alkyl, $(R_3)_2N-(C_1-C_6)$ alkyl, carboxy (C_2-C_6) alkenyl, (C_3-C_7) xycloalkyl (C_2-C_6) alkenyl, aryl (C_2-C_6) alkenyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_2-C_6) alkenyl, heteroxyclyl (C_2-C_6) alkenyl, heteroaryl (C_2-C_6) alkenyl, carboxy (C_2-C_6) alkynyl, (C_3-C_7) xycloalkyl (C_2-C_6) alkynyl, aryl (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_2-C_6) alkynyl, heteroxyclyl (C_2-C_6) alkynyl, heteroaryl (C_2-C_6) alkynyl, halo (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-O-$, $R_5-(S=O)-$, $R_5-(O=S=O)-$, hydroxy (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy- $(C=O)-(C_2-C_6)$ alkenyl hoặc (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-O-(C_1-C_6)$ alkyl, trong đó nhóm (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thể hoặc được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể R_6 ;

R_2 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là carboxy hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm không được thể hoặc được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl, aryl, (C_3-C_7) xycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl hoặc aryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nhóm không được thể hoặc được thể

bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy hoặc hydroxy (C_1-C_6) alkyl;

R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy;

R_5 là (C_1-C_6) alkyl, aryl, hydroxy hoặc (C_1-C_6) alkoxy, trong đó nhóm aryl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, carboxy, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, (C_4-C_{10}) xycloalkenyloxy, (C_4-C_{10}) xycloalkenyl-S-, aryloxy, aryl-S-, heteroaryloxy, heteroaryl-S-, $(R_7)_2N$ -, carboxy (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, heteroxyclyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkyl-(C=O)-, (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)-, heteroxyclyl-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)-, halo (C_1-C_6) alkoxy, R_8 -(S=O)-, R_8 -(O=S=O)-, (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)- (C_1-C_6) alkyl, $(R_7)_2N$ -(C=O)- (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)-, trong đó nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl;

hoặc R_6 và cả hai R_6 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon trên vòng để tạo thành nhóm -(C=O)-;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl hoặc carboxy (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy hoặc $(R_9)_2N$ -;

R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl;

hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, halogen, hydroxy, (C_4-C_{10}) xycloalkenyloxy, aryloxy, aryl-S-, heteroaryl-S-, $(R_3)_2N$ -,

$(R_4)_2C=N-$, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, $(R_3)_2N-$ (C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_2-C_6)alkenyl, (C_3-C_7) xycloalkyl(C_2-C_6)alkenyl, aryl(C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_2-C_6)alkenyl, heteroaryl(C_2-C_6)alkenyl, aryl(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_2-C_6)alkynyl, $R_5-(S=O)-$, $R_5-(O=S=O)-$ hoặc (C_1-C_6) alkoxy- $(C=O)-$ (C_2-C_6)alkenyl, trong đó nhóm (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl, aryl, (C_3-C_7) xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl hoặc aryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl;

R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy;

R_5 là aryl, trong đó nhóm aryl này được thế bằng 1 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, carboxy, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, aryloxy, carboxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, heteroxyclyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkyl- $(C=O)-$, (C_1-C_6) alkoxy- $(C=O)-$, heteroxyclyl- $(C=O)-$, $(R_7)_2N-(C=O)-$, halo(C_1-C_6)alkoxy, $R_8-(O=S=O)-$, (C_1-C_6) alkoxy- $(C=O)-$ (C_1-C_6)alkyl, $(R_7)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkoxy- $(C=O)-$, trong đó nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác độc lập ở mỗi lần xuất hiện là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl;

hoặc R_6 và cả hai R_6 được gắn vào cùng một nguyên tử cacbon trên vòng để tạo thành nhóm $-(C=O)-$;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl hoặc carboxy(C_1-C_6)alkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl không được thế;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc $(R_9)_2N-$;
 R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, halogen, (C_4-C_{10}) xycloalkenyloxy, aryloxy, aryl-S-, heteroaryl-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, $(R_3)_2N-(C_1-C_6)$ alkyl, carboxy(C_2-C_6)alkenyl, (C_3-C_7) xycloalkyl(C_2-C_6)alkenyl hoặc aryl(C_2-C_6)alkenyl, trong đó nhóm (C_4-C_{10}) xycloalkenyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl;
 R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, carboxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, heteroxyclyl-(C=O)-, $(R_7)_2N-(C=O)-$, $R_8-(O=S=O)-$ hoặc (C_1-C_6) alkoxy-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H, (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl, trong đó nhóm (C_3-C_7) xycloalkyl không được thế;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc $(R_9)_2N-$;

R_9 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, aryl, halogen, aryloxy, aryl-S-, $(R_3)_2N-$, $(R_4)_2C=N-$, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl(C_2-C_6)alkenyl hoặc aryl(C_2-C_6)alkenyl, trong đó aryl, heteroxyclyl, heteroaryl hoặc (C_3-C_7) xycloalkyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_4 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc aryl, trong đó nhóm aryl này ở mỗi lần xuất hiện độc lập là nhóm được thế bằng 1 phần tử thế là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, xyano, aryl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl-S-, carboxy (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, heteroxyclyl-(C=O)-, $(R_7)_2N$ -(C=O)- hoặc R_8 -(O=S=O)-, trong đó nhóm aryl hoặc heteroxyclyl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_8 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R_1 là (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, aryl, halogen, aryloxy, aryl-S-, $(R_3)_2N$ -, heteroxyclyl, heteroaryl, aryl (C_1-C_6) alkyl hoặc aryl (C_2-C_6) alkenyl, trong đó aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl; R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy, carboxy (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_6) alkyl hoặc $(R_7)_2N$ -(C=O)-;

R_7 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, aryl, halogen, aryloxy, aryl-S-, $(R_3)_2N$ -, heteroaryl, aryl (C_1-C_6) alkyl hoặc aryl (C_2-C_6) alkenyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_3 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen, (C_1-C_6) alkoxy, carboxy (C_1-C_6) alkyl hoặc halo (C_1-C_6) alkyl.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, aryl, halogen, aryl-S-, heteroaryl hoặc aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, halogen, aryl-S- hoặc aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl này như một phần của một nhóm khác là nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, aryl, aryl-S-, heteroaryl hoặc aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl này dưới dạng như vậy hoặc dưới dạng phần tử của một nhóm khác là nhóm được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó:

R_1 là (C_2-C_6) alkenyl, aryl-S- hoặc aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó nhóm aryl này như một phần của một nhóm khác là nhóm được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

11. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R_1 là (C_2-C_6) alkenyl.

12. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R_1 là aryl, trong đó nhóm aryl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

13. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R_1 là aryl-S-, trong đó nhóm aryl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

14. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R_1 là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl, halogen hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

15. Hợp chất theo điểm 7, trong đó:

R_1 là aryl (C_1-C_6) alkyl, trong đó aryl được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể R_6 ;

R_6 ở mỗi lần xuất hiện độc lập là (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkoxy.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-brom-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(phenylethynyl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(prop-1-ynyl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(thiophen-2-yl)isophthalonitril, 2-(furan-2-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 3',4',5'-triflo-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 4,5-đihydroxy-2-(naphthalen-1-yl)isophthalonitril, 4'-tert-butyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-4'-(hydroxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril, 4,5-đihydroxy-2-(naphthalen-2-yl)isophthalonitril, 3,4-đihydroxy-4'-(isopropylthio)biphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-4'-(methylthio)biphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-4'-isopropoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 4'-(ethylthio)-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-4'-isopropoxy-3',5'-đimetylbi-phenyl-2,6-đicarbonitril, 4'-butyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-2',4',5'-trimetylbi-phenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-2',5'-đimetylbi-phenyl-2,6-đicarbonitril, 2-xyclohexenyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 3'-etyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxybiphenyl-2,4',6-tricarbonitril, 3,4-đihydroxy-4'-(isopropylsulfonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril, 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxy-N,N-đimetylbi-phenyl-4-sulfonamit, (E)-4,5-đihydroxy-2-(pent-1-enyl)isophthalonitril, 3,4-đihydroxy-4'-(1-metoxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril, (E)-2-(3,3-đimetylbut-1-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 3,4-đihydroxy-2'-metylbi-phenyl-2,6-đicarbonitril, (E)-2-(2-xyclohexylvinyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, (Z)-4,5-đihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril, axit 3-(2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-yl)propanoic, 3,4-đihydroxy-3'-(hydroxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-3'-(metoxymetyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril, 2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxy-N,N-đipropylbi-phenyl-4-carboxamit, (E)-4,5-đihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril, 3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril,

3',4'-diclo-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-3'-(triflometyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-(furan-3-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(triflometyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(thiophen-3-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-metylfuran-2-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-metyltiophen-2-yl)isophthalonitril, 2-benzyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(5-clothiophen-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-styrylisophthalonitril, 4'-etyl-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-3',5'-dimetylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(phenylthio)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(p-tolythio)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-metylbenzyl)isophthalonitril, 2-(4-flobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-hydroxybenzyl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(2-metoxybenzyl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometoxy)benzyl)isophthalonitril, 2-(3-flo-4-metoxybenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(2-flobenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(2-metylbenzyl)isophthalonitril, 2-(2,5-dimetylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(3-flo-5-metylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-flo-3-metylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-metylbenzyl)isophthalonitril, 2-(5-flo-2-metoxybenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(3,5-dimetylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-isopropylbenzyl)isophthalonitril, 2-(4-etylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(napthalen-1-ylmetyl)isophthalonitril, 2-(2,4-dimetylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-xyclopentenyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit (E)-3-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenyl)acrylic, (E)-4,5-dihydroxy-2-(3-metoxyprop-1-enyl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(5-hexylthiophen-2-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (Z)-2-(but-2-enyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-metylbut-2-enyl)isophthalonitril, (E)-2-(but-2-enyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-metylisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(2-metylprop-1-enyl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxy-3'-metylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-vinylisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(prop-1-en-2-yl)isophthalonitril, 2-(2-

etoxythiazol-5-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-allyl-4,5-dihydroxyisophthalonitril,
 3'-(tert-butoxymetyl)-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, tert-butyl 2',6'-dixyano-
 3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxylat, 3,4-dihydroxybiphenyl-2,3',6-tricarbonitril, 2',6'-
 dixyano-3',4'-dihydroxy-N,N-dipropylbiphenyl-3-carboxamit, 2',6'-dixyano-N-
 xyclohexyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-carboxamit, 2',6'-dixyano-N-xyclohexyl-3',4'-
 dihydroxybiphenyl-3-carboxamit, 2',6'-dixyano-N,N-dietyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-
 carboxamit, 2',6'-dixyano-N,N-dietyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxamit, 2',6'-
 dixyano-N-etyl-3',4'-dihydroxybiphenyl-3-carboxamit, 2',6'-dixyano-3',4'-dihydroxy-
 N,N-dimetylbiiphenyl-3-carboxamit, 4'-flo-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril,
 3',4'-diflo-3,4-dihydroxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4'-flo-3,3',4-trihydroxybiphenyl-2,6-
 dicarbonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(3-phenylprop-1-enyl)isophthalonitril, 4'-flo-3,4-
 dihydroxy-3'-metoxybiphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-
 (metylsulfonyl)biphenyl-2,6-dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-propoxybiphenyl-2,6-
 dicarbonitril, 4'-clo-3,4-dihydroxy-3'-metylbiiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-
 (5-phenylthiophen-2-yl)isophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-isopropylbiphenyl-2,6-
 dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-4'-propylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1-
 phenylvinyl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-metoxystyryl)isophthalonitril, 3,4-
 dihydroxy-3',4'-dimetylbiiphenyl-2,6-dicarbonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-
 metylstyryl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril,
 4'-flo-3,4-dihydroxy-3'-metylbiiphenyl-2,6-dicarbonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-metylbut-2-
 en-2-yl)isophthalonitril, 2-(2,5-dimetylthiophen-3-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-
 (2,3-diflo-4-metylbenzyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-
 dihydroxybenzyl)phenyl)propanoic, (E)-2-(3-xyclopentylprop-1-enyl)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril,
 axit 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl) axetic, 4,5-dihydroxy-2-
 (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(3-metoxypop-1-
 ynyl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(2-(thiophen-3-yl)vinyl)isophthalonitril, (E)-2-
 (2-xyclopropylvinyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2',6'-dixyano-3',4'-
 dihydroxybiphenyl-4-carboxamit, 3,4-dihydroxy-3',4'-dimetoxibiphenyl-2,6-
 dicarbonitril, 3,4-dihydroxy-3'-isopropylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, 2-(2,3-
 dihydrobenzofuran-5-yl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(6-
 metoxynaphtalen-2-yl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-

(hydroxymetyl)benzyl)isophthalonitril, 2-(2,6-diflo-3-metylbenzyl)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenylthio)isophthalonitril, 2-
 (2,4-dimetylphenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, metyl 3-(4-(2,6-dixyano-3,4-
 dihydroxyphenylthio)phenyl)propanoat, 4,5-dihydroxy-2-(p-tolyloxy)isophthalonitril,
 (E)-2-(2,4-diflostyryl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(3-
 (triflometyl)styryl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-metylpent-1-
 enyl)isophthalonitril, (E)-2-(3,5-diflostyryl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, axit 2-(4-(2,6-
 dixyano-3,4-dihydroxybenzyl)phenyl)axetic, 2-(4-clobenzyl)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, 3,4-dihydroxy-4'-metylbiphenyl-2,6-dicarbonitril, axit 3-(4-
 (2,6-dixyano-3,4-dihydroxybenzyl)phenyl)propanoic, 4,5-dihydroxy-2-(4-
 (triflometyl)benzyl)isophthalonitril, (E)-4,5-dihydroxy-2-(4-
 (triflometyl)styryl)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril, 2-
 (4-etylphenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-clophenylthio)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(o-tolylthio)isophthalonitril, metyl 4-(2,6-
 dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoat, 2-(2-clophenylthio)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, metyl 2-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)benzoat, axit
 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenylthio)phenyl)axetic, axit 3-(4-(2,6-dixyano-3,4-
 dihydroxyphenylthio)phenyl)propanoic, 4,5-dihydroxy-2-(4-
 metoxyphenylthio)isophthalonitril, metyl 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-
 dihydroxybenzyl)phenyl)axetat, 4,5-dihydroxy-2-(3-metoxyphenylthio)isophthalonitril,
 metyl 4-(2,6-dixyano-3,4-dihydroxyphenoxy)benzoat, 4,5-dihydroxy-2-(pyridin-4-
 ylthio)isophthalonitril, 2-(4-xyanophenylthio)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-
 dihydroxy-2-(naphthalen-2-ylthio)isophthalonitril, 2-(4-(2,6-dixyano-3,4-
 dihydroxybenzyl)phenyl)-N,N-dietylaxetamit, 2-(4-etylphenoxy)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-axetylphenoxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-
 dihydroxy-2-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)isophthalonitril, axit 2-(2',6'-
 dixyano-3',4'-dihydroxybiphenyl-4-yl)axetic, 2-(2,4-dimetylphenoxy)-4,5-
 dihydroxyisophthalonitril, 2-(4-clophenoxy)-4,5-dihydroxyisophthalonitril, 4,5-
 dihydroxy-2-(4-(triflometyl)phenoxy)isophthalonitril, 4,5-dihydroxy-2-(1H-inden-3-
 yl)isophthalonitril, 2-((dietylamino)metyl)-4,5-dihydroxyisophthalonitril hydroclorua,
 4,5-dihydroxy-2-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)isophthalonitril hydroclorua (1:1), 4,5-
 dihydroxy-2-(3-hydroxypropyl)isophthalonitril, 2-amino-4,5-dihydroxyisophthalonitril,

4,5-đihydroxy-2-(pyrrolidin-1-yl)isophthalonitril, 2-(2,6-đimetylmorpholino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-morpholinoisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(isopropylamino)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(3-metoxypopylamino)isophthalonitril, 2,4,5-trihydroxyisophthalonitril, 2-etyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 3,4-đihydroxy-4'-metoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril, 3,4-đihydroxy-3'-(morpholin-4-carbonyl)biphenyl-2,6-đicarbonitril, N-butyl-2',6'-đixyano-3',4'-đihydroxybiphenyl-4-carboxamit, 2-(3,3-đimetylbutyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(piperidin-1-yl)isophthalonitril, 2-(hexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(xyclohexylamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(2-metoxyetylamino)isophthalonitril, 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(pentan-3-ylamino)isophthalonitril, (E)-2-(4-etylbenzylidenamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, (E)-4,5-đihydroxy-2-(4-metoxybenzylidenamino)isophthalonitril, (E)-2-(4-flobenzylidenamino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-tosylisophthalonitril, 2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(4-flophenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(biphenyl-4-ylmetyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(4-clo-2-metylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(2-etylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 2-(2,3-đihydro-1H-inđen-5-yloxy)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, chất đồng phân đối ảnh A của 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril, chất đồng phân đối ảnh B của 4,5-đihydroxy-2-(p-tolylsulfinyl)isophthalonitril, 2-((xyclohexylmetyl)amino)-4,5-đihydroxyisophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(4-phenoxyphenylthio)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(pyridin-3-yl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(4-(2,2,2-trifloetyl)benzyl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(4-metyl-2-(triflometyl)benzyl)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)thio)isophthalonitril, 4,5-đihydroxy-2-(metyl(p-tolyl)amino)isophthalonitril hoặc 4,5-đihydroxy-2-((6-metoxynapthalen-2-yl)metyl)isophthalonitril.

17. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là (E)-2-(3,3-đimetylbut-1-enyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.

18. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là (E)-4,5-đihydroxy-2-(prop-1-enyl)isophthalonitril.

19. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(2-methylprop-1-enyl)isophthalonitril.
20. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-vinylisophthalonitril.
21. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(prop-1-en-2-yl)isophthalonitril.
22. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là 2-allyl-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
23. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 4'-tert-butyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril.
24. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3,4-đihydroxy-2',5'-dimetylbiphenyl-2,6-đicarbonitril.
25. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 4'-etyl-3,4-đihydroxybiphenyl-2,6-đicarbonitril.
26. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3,4-đihydroxy-4'-isopropylbiphenyl-2,6-đicarbonitril.
27. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3,4-đihydroxy-4'-propylbiphenyl-2,6-đicarbonitril.
28. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3,4-đihydroxy-3',4'-dimetylbiphenyl-2,6-đicarbonitril.
29. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3,4-đihydroxy-4'-metylbiphenyl-2,6-đicarbonitril.
30. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3,4-đihydroxy-4'-metoxybiphenyl-2,6-đicarbonitril.
31. Hợp chất theo điểm 13, trong đó hợp chất này là 2-(4-etylphenylthio)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
32. Hợp chất theo điểm 13, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(o-tolylthio)isophthalonitril.

33. Hợp chất theo điểm 13, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(4-metoxyphenylthio)isophthalonitril.
34. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)isophthalonitril.
35. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là 2-(2-etoxythiazol-5-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
36. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là 2-(2,5-đimetylthiophen-3-yl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
37. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)isophthalonitril.
38. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(4-metylbenzyl)isophthalonitril.
39. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là 4,5-đihydroxy-2-(2-metoxymethyl)isophthalonitril.
40. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là 2-(3,5-đimethylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
41. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là 2-(4-etylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
42. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là 2-(2-etylbenzyl)-4,5-đihydroxyisophthalonitril.
43. Dược phẩm chứa hoạt chất là ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42 và chất mang, tá dược pha loãng, tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của chúng.
44. Dược phẩm theo điểm 43, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ levodopa, benserazid, carbidopa, lazabemit, rasagilin, safinamid, và selegilin.
45. Dược phẩm theo điểm 44, trong đó dược phẩm này chứa levodopa và carbidopa.