



(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)



1-0023268

(51)⁷

C07D 239/48; A61K 31/506; C07D (13) B
471/04; C07D 403/12; C07D 405/12;
C07D 413/12; A61K 31/505; C07D
401/12

(21) 1-2013-03043

(22) 10/04/2012

(86) PCT/EP2012/056388 10/04/2012

(87) WO2012/136834 11/10/2012

(30) 11161595.1 08/04/2011 EP

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/04/2014 313A

(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)

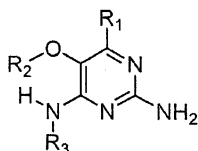
Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland

(72) MC GOWAN, David (US); RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (FR);
EMBRECHTS, Werner (BE); JONCKERS, Tim, Hugo, Maria (BE); LAST, Stefaan,
Julien (BE); PIETERS, Serge, Maria, Aloysius (NL); VLACH, Jaromir (CZ)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DẪN XUẤT PYRIMIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ
BỆNH NHIỄM VIRUT

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrimidin và dược phẩm của chúng để sử dụng trong
việc điều trị các bệnh nhiễm virus như HCV hoặc HBV.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrimidin, và dược phẩm chứa chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm virus, như HBV hoặc HCV. Sáng chế còn đề cập đến dẫn xuất pyrimidin để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm virus, rối loạn miễn dịch hoặc viêm nhiễm, trong đó có liên quan đến quá trình điều biến hoặc chủ vận của thụ thể giống toll (Toll-Like-Receptor - TLR). Thụ thể giống Toll là protein xuyên màng sơ cấp được đặc trưng bởi miền giàu loxin ngoại bào và phần kéo dài trong tế bào chất chứa vùng bảo toàn. Hệ miễn dịch bẩm sinh có thể nhận diện mẫu phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh thông qua các TLR được biểu hiện trên bề mặt tế bào của loại tế bào miễn dịch nhất định. Việc nhận diện các tác nhân gây bệnh sẽ hoạt hóa quá trình sản xuất cytokin và điều chỉnh tăng phân tử đồng-kích thích trên bề mặt thực bào. Điều này dẫn đến sự điều biến tập tính tế bào T.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ước tính rằng hầu hết các loài động vật có vú có từ mười đến mười lăm loại thụ thể giống Toll. Mười ba TLR (được gọi tên từ TLR1 đến TLR13) được nhận diện đồng thời ở người và ở chuột, và dạng tương đương của nhiều loại trong số chúng đã được phát hiện ở các loài động vật có vú khác. Tuy nhiên, dạng tương đương của TLR nhất định được phát hiện ở người không có mặt ở tất cả động vật có vú. Ví dụ, gen mã hóa cho protein tương tự với TLR10 ở người có mặt ở chuột, nhưng có vẻ đã bị hỏng ở một thời điểm nhất định trong quá khứ do retrovirus. Mặt khác, chuột biểu hiện các TLR 11, 12, và 13, không loại nào trong số này có mặt ở người. Động vật có vú khác có thể biểu hiện các loại TLR mà không được tìm thấy ở người. Các loài không phải động vật có vú khác có thể có các TLR khác so với động vật có vú, như được chứng minh bởi TLR14, mà được tìm thấy ở cá nóc Takifugu. Điều này có thể làm phức tạp quy trình sử dụng động vật thí nghiệm làm mô hình về tính miễn dịch bẩm sinh ở người.

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

Các hợp chất thể hiện hoạt tính lên thụ thể giống Toll được nêu trước đây như dẫn xuất purin trong WO 2006/117670, dẫn xuất adenin trong WO 98/01448 và WO 99/28321, và pyrimidin trong WO 2009/067081.

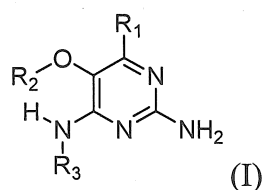
Tuy nhiên, vẫn rất cần có chất điều biến thụ thể giống Toll mới có tính chọn lọc tốt hơn, hiệu lực cao hơn, độ ổn định chuyển hóa cao hơn, và profin an toàn được cải thiện so với hợp chất trong tình trạng kỹ thuật.

Trong việc điều trị một số bệnh nhiễm virus nhất định, việc tiêm đều đặn interferon (IFN α) có thể được áp dụng, như trong trường hợp virus viêm gan C (HCV), (Fried et. al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82). Tác nhân gây cảm ứng IFN phân tử nhỏ dùng qua đường miệng có bán trên thị trường mang lại lợi ích tiềm năng về tính gây miễn dịch giảm và thuận tiện để sử dụng. Như vậy, tác nhân gây cảm ứng IFN mới là nhóm thuốc mới có hiệu quả tiềm năng trong việc điều trị các bệnh nhiễm virus. Ví dụ theo tài liệu về tác nhân gây cảm ứng IFN phân tử nhỏ có tác dụng kháng virus là De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. *Science* **1978**, *200*, 563-565.

IFN α còn được cung cấp ở dạng kết hợp với các thuốc khác khi điều trị một số loại bệnh ung thư nhất định (Eur. J. Cancer 46, 2849–57, và Cancer Res. **1992**, *52*, 1056). Chất chủ vận TLR 7/8 cũng được quan tâm làm tá dược vắc xin nhờ khả năng gây ra đáp ứng Th1 rõ rệt (Hum. Vaccines 2010, *6*, 322-335; Hum. Vaccines 2009, *5*, 381–394).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc muối được dùng, (các) tautome, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó :

R₁ là hydro, metyl, C₁₋₂alkyl, xyclopropyl, metoxy, halogen, hydroxyl, triflometyl, hoặc diflometyl,

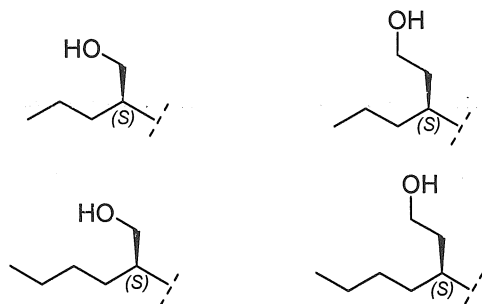
R_2 là C_{1-8} alkyl, (C_{1-4}) alkoxy- (C_{1-4}) alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-7} dị vòng, dị vòng dạng hai vòng, thiom, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, mỗi gốc trong số các gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, C_{1-6} alkyl, di- (C_{1-6}) alkylamino, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, axit carboxylic, este carboxylic, amit carboxylic, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, nitril, và

R_3 là C_{4-8} alkyl, C_{4-8} alkoxy, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{2-6} alkynyl, mỗi gốc trong số các gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl, nitril.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R_3 là butyl hoặc pentyl và trong đó R_2 và R_1 như được nêu cụ thể ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R_3 là C_{4-8} alkyl được thế bằng hydroxyl, và trong đó R_2 và R_1 như được nêu cụ thể ở trên.

Phương án khác đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó khi R_3 là C_{4-8} alkyl được thế bằng hydroxyl, R_3 là một trong số các gốc sau:

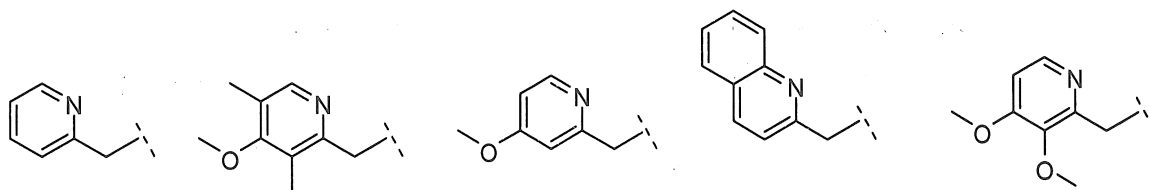


Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là hydro hoặc $-CH_3$ và trong đó R_2 và R_3 như được nêu cụ thể ở trên.

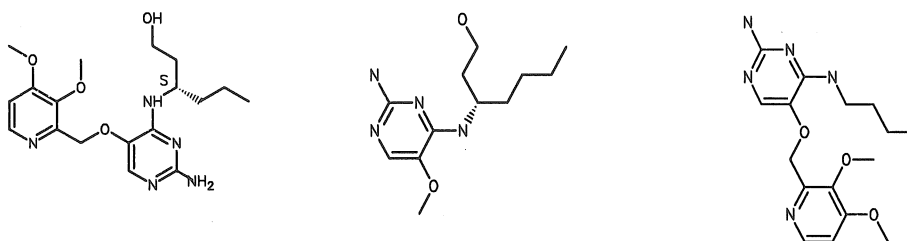
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R_2 là arylalkyl hoặc heteroarylalkyl, được thế bằng C_{1-3} alkyl, hydroxyl, alkoxy, nitril, dị vòng hoặc este và trong đó R_1 và R_3 như được nêu cụ thể ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R_2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng aryl, dị vòng, hoặc heteroaryl mà được thế tiếp bằng C_{1-3} alkyl, alkoxy, este carboxylic hoặc amit carboxylic và trong đó R_1 và R_3 như được nêu cụ thể ở trên.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R_2 là một trong số các ví dụ sau đây mà có thể được thế tiếp bằng C_{1-3} alkyl, hydroxyl, alkoxy, nitril, dị vòng hoặc este.



Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là:



Hợp chất có công thức (I) và muối được dụng, (các) tautome, solvat hoặc dạng đa hình của chúng có hoạt tính như dược chất, cụ thể là như chất điều biến hoạt tính thụ thể giống Toll (cụ thể là TLR7 và/hoặc TLR8).

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

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

Khía cạnh khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của chúng, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của chúng có thể được sử dụng trong việc điều trị rối loạn hoặc bệnh trong đó có sự tham gia của quá trình điều biến TLR7 và /hoặc TLR8.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “alkyl” chỉ hydrocacbon béo, no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon xác định.

Thuật ngữ “halogen” chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

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

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ alkyl như được xác định ở trên chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ vòng cacbon có số lượng nguyên tử cacbon xác định.

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm như được xác định cho thuật ngữ “aryl” chứa ít nhất 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là N và O.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là từ N và O. Cấu trúc vòng thơm này có thể có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử vòng. Cụ thể, cấu trúc vòng thơm có thể có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng.

Thuật ngữ “dị vòng hai vòng” dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm, như được xác định cho thuật ngữ “aryl” có chứa hai vòng thơm ngưng tụ. Mỗi vòng tùy ý có chứa nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là từ N và O.

Thuật ngữ “aryllalkyl” dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm như được xác định cho thuật ngữ “aryl” tùy ý được thế bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “heteroaryllalkyl” dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm như được xác định cho thuật ngữ “heteroaryl” tùy ý được thế bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl (mạch cacbon và hydro) được liên kết đơn với oxy như trong trường hợp nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Dị vòng chỉ phân tử no hoặc no một phần và bao gồm etyloxit, tetrahydrofuran, dioxan hoặc ete dạng vòng khác. Dị vòng chứa N bao gồm, ví dụ azetidin, morpholin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, và dị vòng tương tự. Các dị vòng khác bao gồm, ví dụ, thiomorpholin, dioxoliny, và sulfon vòng.

Nhóm heteroaryl là nhóm dị vòng mà về bản chất là thơm. Chúng là vòng đơn, hai vòng, hoặc đa vòng có chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S. Nhóm heteroaryl có thể là, ví dụ, imidazolyl, isoxazolyl, furyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyridonyl, pyridyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl.

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

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

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

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình. Chúng có thể thu được ví dụ ở dạng bánh thuốc rắn, bột, hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, làm đông khô, sấy phun, hoặc làm khô bằng cách làm bay hơi. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Thông thường, chúng sẽ được sử dụng dưới dạng chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả thành phần bất kỳ không phải là (các) hợp chất theo sáng chế. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố như phương thức sử dụng cụ thể, ảnh hưởng của tá dược lên độ tan và độ ổn định, và bản chất của dạng phân liều.

Hợp chất theo sáng chế hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng có thể được bào chế theo công thức thành các dạng dược phẩm khác nhau để sử dụng. Các chế phẩm thích hợp có thể được đề cập là tất cả chế phẩm thường được dùng để sử dụng thuốc theo đường toàn thân. Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, làm thành phần hoạt tính, được kết hợp trong hỗn hợp trộn nhuyễn với chất mang được dụng, trong đó chất mang có thể có nhiều dạng phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng. Điều mong muốn là các dược phẩm này ở dạng phân liều đơn vị thích hợp, ví dụ, để dùng qua đường miệng, qua trực

tràng, hoặc qua da. Ví dụ, để bào chế được phẩm ở dạng phân liều dùng qua đường miệng, môi trường bất kỳ trong số các môi trường được phẩm thông thường có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, sirô, cốm ngọt, nhũ tương, và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất liên kết, chất phân rã và chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng thích hợp nhất, trong đó hiển nhiên là chất mang được phẩm dạng rắn được sử dụng. Sáng chế còn bao gồm chế phẩm dạng rắn mà có thể được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành dạng lỏng. Trong chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý bao gồm chất tăng thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ ở tỷ lệ nhỏ, mà chất phụ gia này không gây ra tác dụng có hại đáng kể lên da. Chất phụ gia này có thể tạo thuận lợi cho việc sử dụng lên da và/hoặc có thể hữu ích cho việc điều chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo các cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng miếng dán qua da, dưới dạng bôi tại chỗ, dưới dạng thuốc mỡ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách xông hít hoặc bơm khí bằng các phương pháp và chế phẩm được sử dụng trong lĩnh vực để sử dụng theo cách này. Như vậy, nhìn chung hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng vào phổi dưới dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô.

Đặc biệt có lợi là bào chế theo công thức được phẩm nêu trên ở dạng phân liều đơn vị để dễ dàng sử dụng và có độ đồng đều liều lượng. Dạng phân liều đơn vị trong bản mô tả này dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính được tính để gây ra tác dụng trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang được yêu cầu. Ví dụ về dạng phân liều đơn vị là viên nén (gồm viên nén có rãnh hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, thuốc đạn, dung dịch tiêm hoặc hỗn dịch và dạng tương tự, và dạng đa liều tách riêng của chúng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều trị các bệnh nhiễm khuẩn có thể xác định lượng hữu hiệu từ kết quả thử nghiệm được trình bày sau đây. Nhìn chung dự định là lượng hàng ngày hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 50 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa nếu từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Có

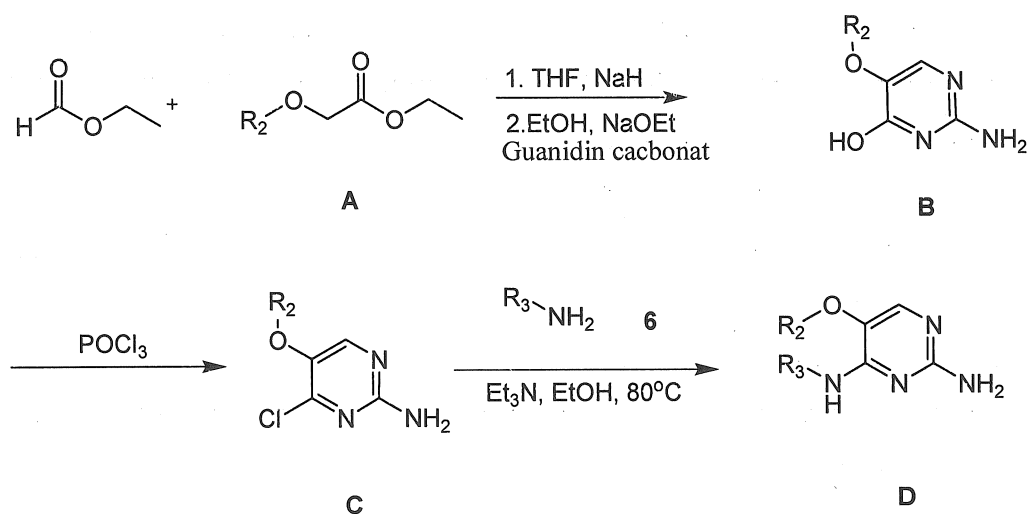
thể thích hợp là dùng liều lượng yêu cầu dưới dạng hai, ba, bốn hoặc hơn bốn liều chia nhỏ ở các khoảng thời gian cách quãng thích hợp trong ngày. Các liều chia nhỏ này có thể được bào chế theo công thức dưới dạng phân liều đơn vị, ví dụ, chứa từ 1 đến 1000 mg, và cụ thể là từ 5 đến 200 mg thành phần hoạt tính cho mỗi dạng phân liều đơn vị.

Liều lượng và tần suất sử dụng chính xác phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, tuổi, trọng lượng và điều kiện sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể cũng như thuốc khác mà cá thể này có thể đang dùng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, hiển nhiên là lượng hữu hiệu có thể được giảm hoặc được tăng phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào sự đánh giá của thầy thuốc kê đơn hợp chất theo sáng chế. Do vậy, lượng hữu hiệu nằm trong khoảng nêu trên chỉ để tham khảo và không nhằm làm giới hạn phạm vi hoặc việc sử dụng của sáng chế ở mức độ bất kỳ.

Ví dụ thuốc hiện sáng chế (I) (đậm)

Điều chế hợp chất

Hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là nguyên tử hydro được điều chế theo Sơ đồ 1.

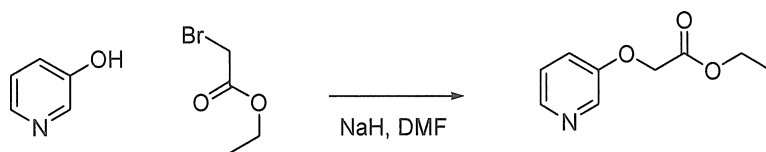


Sơ đồ 1

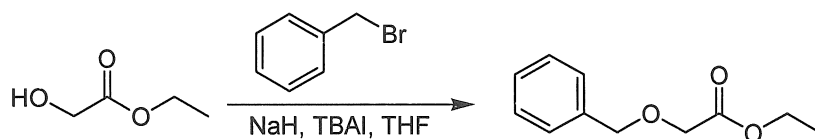
Hợp chất loại A, trong sơ đồ 1 được điều chế bằng một trong số các cách sau

(i) Phản ứng của rượu dị vòng với este được halogen hoá và bazơ thích hợp, ví dụ kali cacbonat, xesi cacbonat, hoặc natri hydrit. Ví dụ được thể hiện trong sơ đồ 2a.

(ii) Phản ứng của rượu, hoặc hydroxy este, ví dụ 2-hydroxy ethyl axetat, với alkyl halogenua bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, ví dụ natri hydrit. Ví dụ được thể hiện trong sơ đồ 2b.

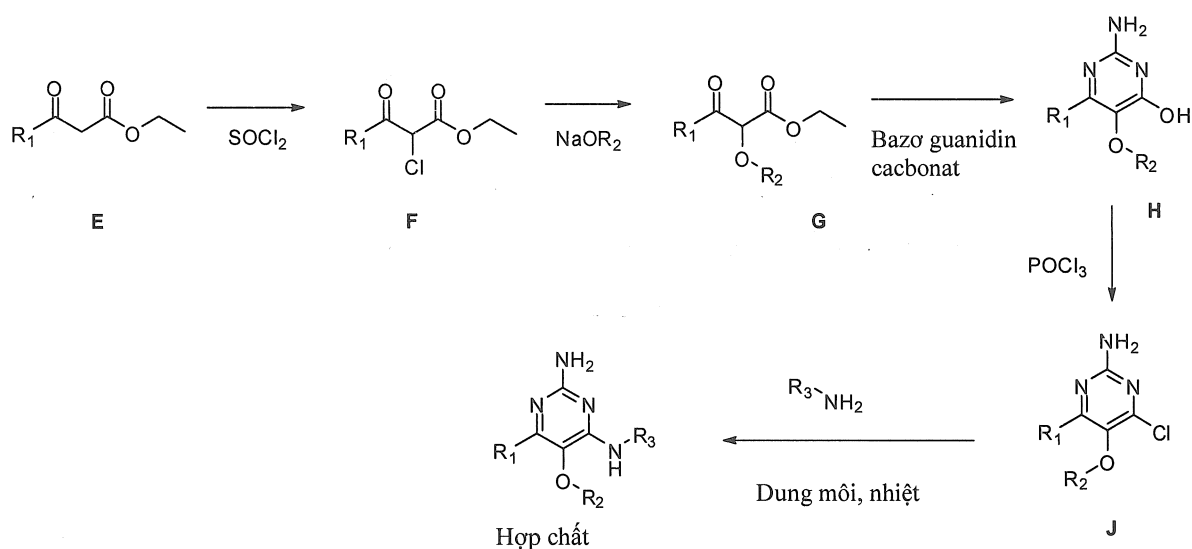


Sơ đồ 2a

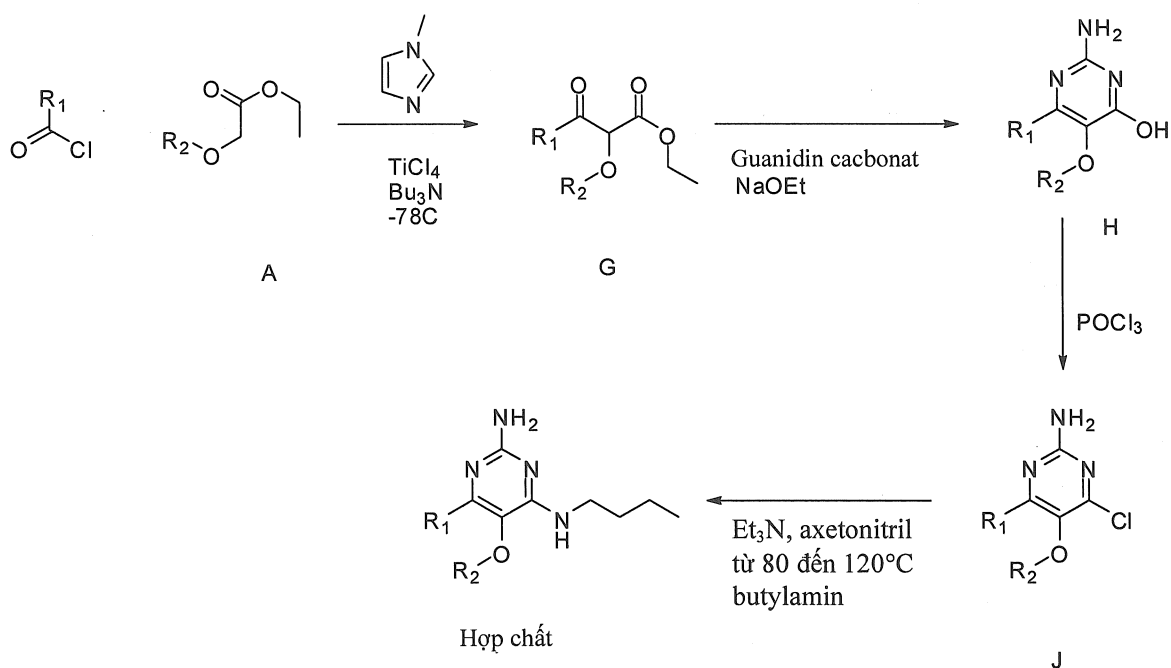


Sơ đồ 2b

Hợp chất có công thức (I), khi R_1 là alkyl, xycloalkyl, triflometyl, hoặc alkoxy và trong đó R_2 là aryl hoặc heteroaryl, được điều chế như trong sơ đồ 3 dưới đây. Betaketoeste (E) có thể được clo hoá bằng cách sử dụng, ví dụ, thionyl clorua để tạo ra hợp chất trung gian 2-clo-beta-ketoeste (F). Phenol hoặc rượu thơm khác loại (R_2OH) được kết hợp với tỷ lệ đẳng mol của natri hydroxit chứa nước. Sau đó, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được muối phenol hoặc muối rượu thơm khác loại của R_2 . Muối này được kết hợp với hợp chất trung gian 2-clo- β -ketoeste (F) để thu được hợp chất trung gian G theo phương pháp đã nêu trong tài liệu. Sau đó, hợp chất trung gian G được kết hợp, có hoặc không có bazơ, với guanidin cacbonat trong dung môi thích hợp, ví dụ, etanol. Sau đó, hợp chất trung gian H được phản ứng với phospho oxyclorua để tạo thành hợp chất trung gian clopyrimidin (J). Sau đó, các sản phẩm được tạo thành nhờ gia nhiệt (J) trong điều kiện có mặt amin dư và tùy ý bazơ hữu cơ dư, ví dụ triethylamin, ở nhiệt độ tăng. Đây là sơ đồ chung sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ xem tài liệu Organic Syntheses volume 33, p.43 (1953).



Sơ đồ 3



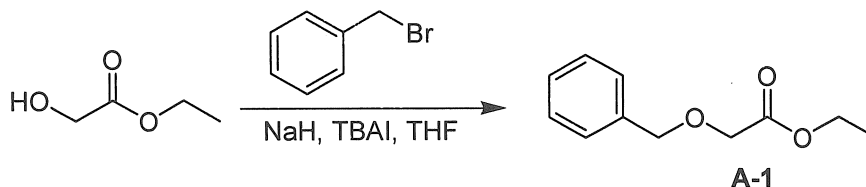
Sơ đồ 4

Hợp chất có công thức (I), khi R_1 là alkyl, xycloalkyl, triflometyl, hoặc alkoxy và trong đó R_2 là thơm hoặc béo, có thể được điều chế theo sơ đồ 4. Sơ đồ phản ứng này bắt đầu với phản ứng Claisen chéo trong đó axyl clorua phản ứng với hợp chất trung gian este A (như được thể hiện trong sơ đồ 1) để tạo thành hợp chất trung gian (G) như trong sơ đồ 3. Từ hợp chất trung gian G, sơ đồ phản ứng này theo cùng một con đường tới các sản phẩm như trong sơ đồ 3. Đây là sơ đồ chung sử dụng phương

pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ xem tài liệu Journal of American Chemical Society volume 127, page 2854 (2005).

Phần thí nghiệm.

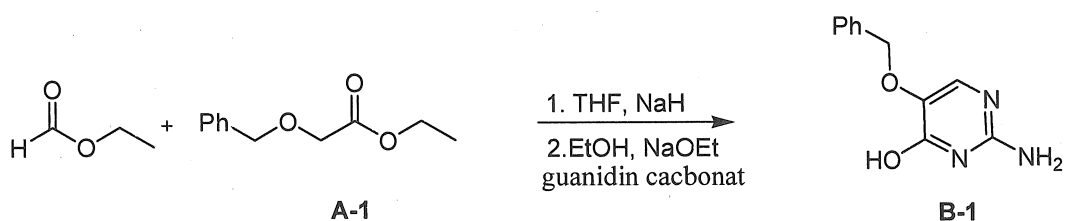
Tổng hợp chất trung gian A-1.



Thêm từng giọt benzyl bromua (451,80 g, 2,64 mol) vào hỗn hợp của etyl glycolat [623-50-7] (250,00 g, 2,40 mol), NaH (105,65 g, 2,64 mol), tetrabutylamoni iodua (TBAI) (88,70 g, 240,14 mmol) trong THF khan (2 L) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 16 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua chứa nước, bão hòa (1L), và chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 x 1L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối biển (1 L), làm khô trên magie sulfat, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và cô dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (ete dầu mỏ: etyl axetat = 6:1) để thu được hợp chất trung gian A-1 (200 g).

^1H NMR (CDCl_3 400MHz) δ phần triệu 7,37-7,27 (m, 5H); 4,62 (s, 2H), 4,24-4,19 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 1,29-1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Quy trình điều chế hợp chất trung gian B-1.



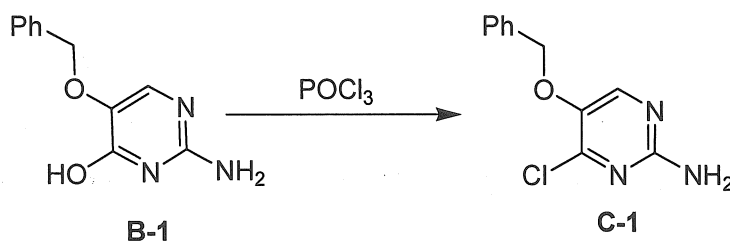
Thêm etyl format (114,42 g, 1,54 mol) vào huyền phù được khuấy chứa NaH (45,30 g, 1,13 mol) trong THF khan (1,2 L). Làm nguội hỗn dịch trong bể đá, và sau đó thêm từng giọt hợp chất A-1 (200 g, 1,03 mol) trong THF khan (300 mL) qua phễu nạp. Khuấy hỗn hợp màu trắng ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Trong thời gian này, phản ứng này tỏa nhiệt và chuyển thành màu vàng. Trong bình tam giác riêng rẽ, guanidin cacbonat [593-85-1] (111,31 g, 0,618 mol)

được xử lý bằng dung dịch natri etoxit, được điều chế mới bằng cách thêm cẩn thận Na (28,41 g, 1,24 mol) vào etanol khan (750 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thêm huyền phù màu trắng thu được sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ vào dung dịch màu vàng được điều chế ở trên. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt thu được trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ dung môi, và sau đó phân cận thô được hòa tan trong nước (1,5 L). Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp về pH=5 bằng axit axetic. Thu gom chất rắn, rửa kỹ bằng nước và etanol để thu được hợp chất trung gian B-1 (160 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 4,90 (s, 2 H), 6,33 (br. s., 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 5 H), 11,21 (br. s., 1 H)

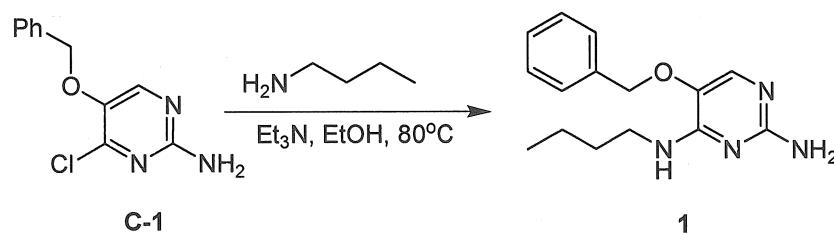
Điều chế hợp chất trung gian C-1.

Sơ đồ phản ứng :



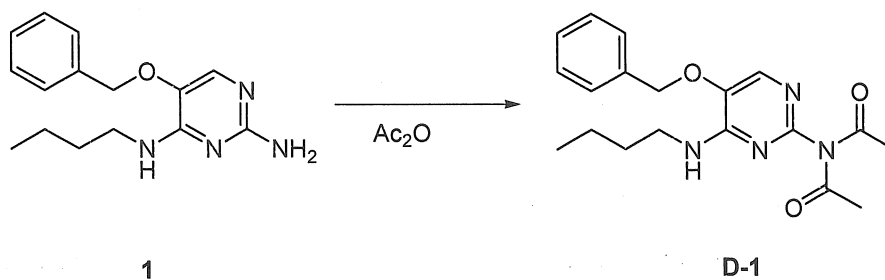
Gia nhiệt hỗn dịch của hợp chất trung gian B-1 (160 g, 0,74 mol) trong POCl_3 (900 mL) đến nhiệt độ 100°C trong môi trường N_2 kèm theo khuấy trong thời gian 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ POCl_3 dư trong điều kiện áp suất giảm, rót phần cận dầu vào NaHCO_3 chứa nước bão hoà, lạnh (2 L) mà được khuấy trong thời gian 30 phút. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 1,5 L). Phân tách các lớp hữu cơ kết hợp và rửa bằng nước muối biển (1 L), làm khô trên natri sulfat, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và cô dung môi của dịch lọc để thu được hợp chất trung gian C-1 (70 g) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình điều chế hợp chất 1.



Thêm *n*-butylamin (217,24 g, 2,97 mol) và triethylamin (60,11 g, 594,05 mmol) vào hỗn dịch của C-1 (70,00 g, 297,03 mmol) trong ethanol (1,4 L). Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ ete dầu mỏ đến etyl axetat để thu được hợp chất 1 (26 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ phần triệu 0,96 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 3,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 5 H)



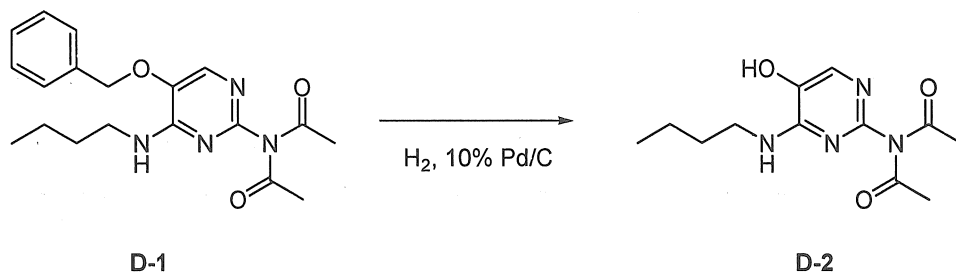
Điều chế hợp chất trung gian D-1.

Cho hợp chất 1 (1g, 3,67 mmol) trong anhydrit của axit axetic (40 mL) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL được trang bị thanh khuấy từ. Khuấy dung dịch màu vàng ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat. Thu gom các phân đoạn tốt nhất và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng, D-1.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 356,19; xác định được $357[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ phần triệu 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,31 - 1,45 (m, 2 H), 1,50 - 1,67 (m, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 3,44 (m, $J=6,0$ Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 5,41 - 5,52 (m, 1 H), 7,43 (m, $J=1,5$ Hz, 5 H), 7,79 (s, 1 H)

Điều chế hợp chất trung gian D-2.



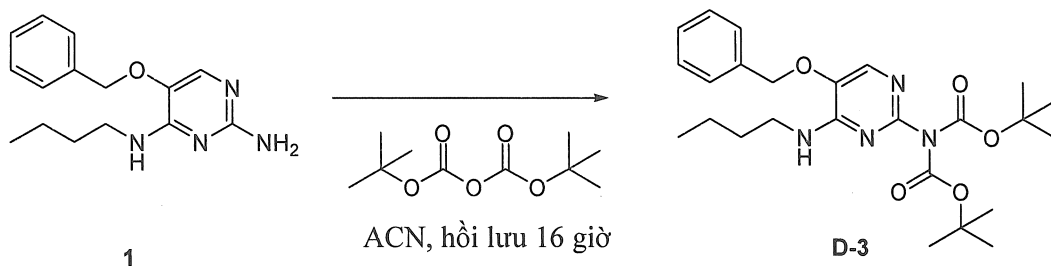
Phương pháp A. Cho hợp chất trung gian D-1 (1g), và etanol (100 mL) vào bình tam giác erlenmeyer loại 250 mL được trang bị thanh khuấy từ. Phun nitơ vào bình tam giác này, sau đó bổ sung 10% Pd trên cacbon (100 mg). Bịt kín bình tam giác và loại bỏ không khí và thay bằng hydro. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Lọc hỗn hợp dị thể qua xelit nhồi và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được D-2 theo hiệu suất định lượng.

Phương pháp B. dung dịch 0,1M của nguyên liệu khởi đầu trong metanol được cho chạy qua H-cube, được trang bị ống chứa 10% Pd/C, ở tốc độ 0,5 mL/phút và áp suất 3 MPa (30 bar) của hydro. LC-MS thể hiện sự chuyển hoá hoàn toàn. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại; loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng, D-2.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 266,14; xác định được $267[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ phần triệu 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,28 (dd, $J=14,9, 7,4$ Hz, 2 H), 1,49 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 3,20 - 3,37 (m, 2 H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 10,27 (br. s, 1 H)

Điều chế hợp chất trung gian D-3.

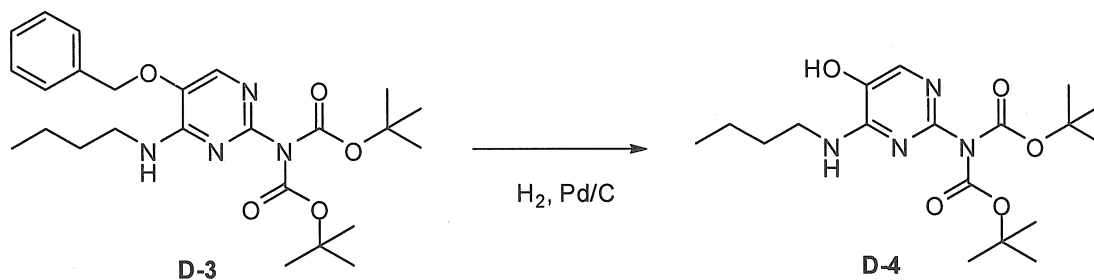


Cho hợp chất 1 (1 g, 3,67 mmol), di-*tert*-butyl dicacbonat (7,5 g), và axetonitril (50 mL) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL. Khuấy dung dịch màu vàng ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silic dioxit bằng cách sử dụng cột silic dioxit 80g được nhồi trước và gradien từ heptan đến etyl axetat, với thu gom tự động ở 254nm. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại để thu được dầu màu vàng, D-3.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{25}H_{36}N_4O_5$: 472,269; xác định được 473[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,33 - 1,42 (m, 2 H), 1,46 (s, 18 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 3,35 - 3,51 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 5,31 - 5,38 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 5 H), 7,75 (s, 1 H)

Điều chế hợp chất trung gian D-4.

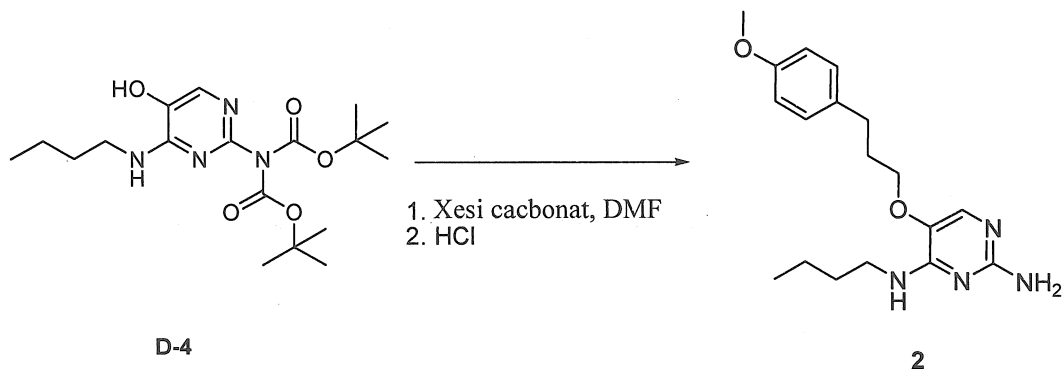


Hợp chất trung gian D-4 được điều chế theo phương pháp điều chế hợp chất trung gian D-2, sử dụng phương pháp A hoặc B.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{18}H_{30}N_4O_5$: 382,222; xác định được 383[M+H]⁺

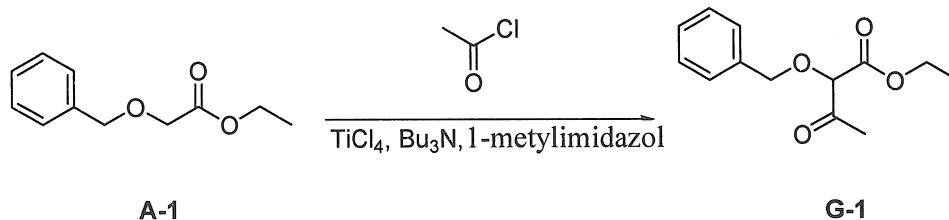
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,39 (s, 18 H), 1,40 - 1,45 (m, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)

Điều chế hợp chất 2.



Cho hợp chất trung gian D-4 (200 mg, 0,52 mmol), DMF (5 mL), 1-(3-bromopropyl)-4-methoxybenzen (130 mg, 0,57 mmol), và xesi cacbonat (508 mg, 1,56 mmol) vào lọ 30 mL. Khuấy phản ứng trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và hoàn nguyên sản phẩm thô trong metanol và thêm vào đó HCl (6M trong isopropanol) và khuấy phản ứng trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng cách phân tách pha đảo để thu được hợp chất 2 dưới dạng bazơ tự do.

Điều chế hợp chất trung gian G-1.

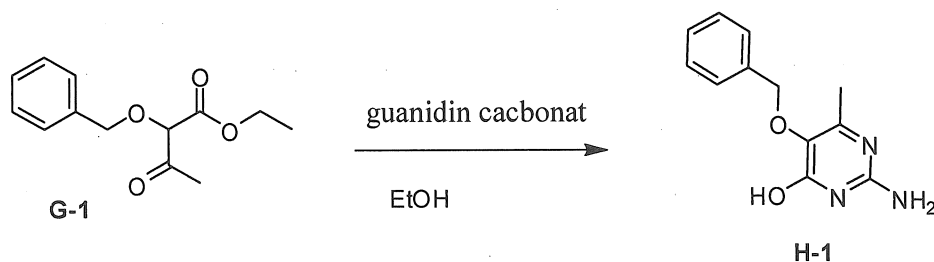


Bổ sung axetyl clorua (24,3 g, 309 mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của hợp chất A-1 (60 g, 309 mmol, 1 đương lượng) và 1-metylimidazol (30,4 g, 370 mmol, 1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (1 L) ở nhiệt độ -45°C trong môi trường N_2 . Sau khi khuấy trong thời gian 20 phút, thêm TiCl_4 (210 g, 1,08 mol, 3,5 đương lượng) và tributylamin (230 g, 1,24 mol, 4 đương lượng) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -45°C trong môi trường N_2 , và tiếp tục khuấy trong thời gian 50 phút ở nhiệt độ -45°C trong môi trường N_2 . Sau khi hoàn thành, thêm nước và etyl axetat. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng etyl axetat hai lần. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối biển và làm khô trên natri sulfat. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong

điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat để thu được dầu màu vàng nhạt, G-1.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 1,30 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,27 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 4,41 (s, 1 H), 4,58 (d, $J=11,8$ Hz, 1 H), 4,75 (d, $J=11,8$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 5 H)

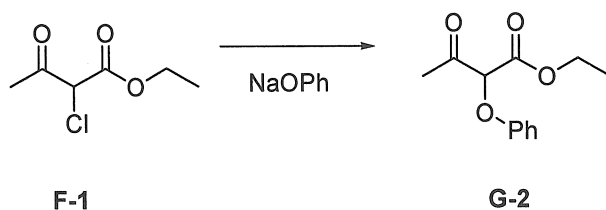
Điều chế hợp chất trung gian H-1.



Cho hợp chất trung gian G-1 (500 mg, 2,12 mmol), etanol (5mL), và guanidin cacbonat (200 mg, 2,22 mmol) vào lọ vi sóng 20 mL. Bịt kín lọ và để cho phản ứng xảy ra ở nhiệt độ 120°C kèm theo khuấy trong thời gian 4 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Thêm nước (25 mL). Đưa độ pH của hỗn hợp đến pH=5 bằng cách thêm cẩn thận axit axetic. Tách phần kết tủa bằng cách lọc để thu được chất rắn màu trắng, H-1.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 1,88 (s, 3 H), 4,85 (s, 2 H), 6,38 (br. s., 2 H), 7,24 - 7,49 (m, 5 H), 11,16 (s, 1 H)

Điều chế hợp chất trung gian G-2.

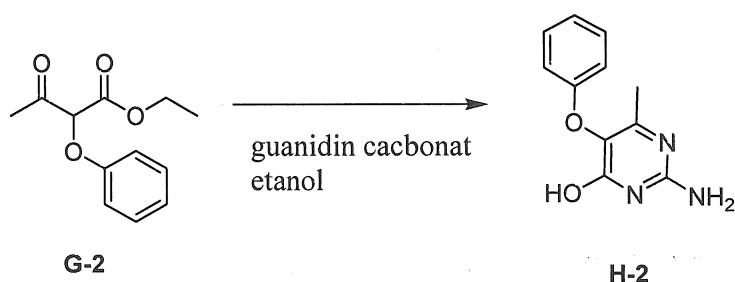


Bước 1. Điều chế natri phenolat bằng cách làm bay hơi phần đẳng mol của phenol và natri hydroxit trong bình tam giác đáy tròn 1L trên thiết bị làm bay hơi quay. Sử dụng toluen trong việc loại bỏ nước đồng sôi.

Bước 2. Cho natri phenolat (116 g, 1 mol) đã điều chế được trong bước 1 và toluen (1 L) vào bình tam giác ba cổ 2L được lắp với bộ phận khuấy cơ học, phễu nạp,

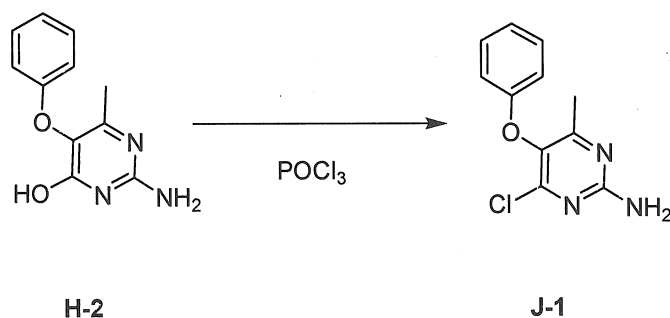
và bộ ngưng tụ hồi lưu có ống làm khô. Gia nhiệt hỗn dịch để hồi lưu, sau đó thêm ethyl α -cloaxetoacetat (165 g, 1 mol) vào qua phễu nạp kèm theo khuấy trong đó phản ứng tiếp tục gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Làm nguội hỗn dịch màu nâu nhạt xuống nhiệt độ trong phòng, chiết bằng nước (2 x 500 mL), và làm khô (magie sulfat khan). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế hợp chất trung gian H-2.



Thêm hợp chất trung gian G-2 (1g, 4,5 mmol), etanol (50 mL), và guanidin cacbonat [593-85-1] (203 mg, 2,25 mmol) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL được trang bị thanh khuấy từ và bộ ngưng tụ hồi lưu. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Thêm nước (25 mL). Đưa độ pH của hỗn hợp đến pH=5 bằng cách thêm cẩn thận axit axetic vào. Tách phần kết tủa bằng cách lọc để thu được chất rắn màu trắng, H-2. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

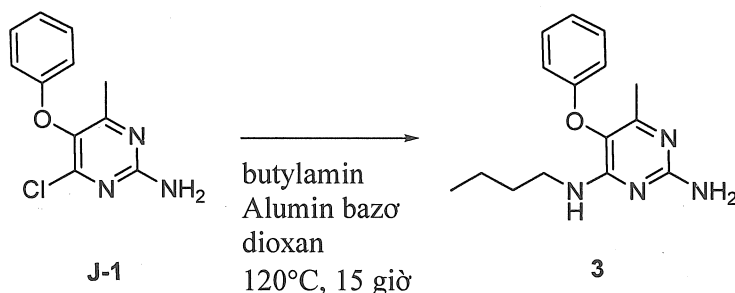
Điều chế hợp chất trung gian J-1.



Thêm hợp chất trung gian H-2 (500 mg, 2,3 mmol) và POCl₃ (20 mL) vào bình tam giác đáy tròn 50 mL được trang bị thanh khuấy từ và bộ ngưng tụ hồi lưu. Gia nhiệt hồi lưu hỗn dịch kèm theo khuấy trong thời gian 6 giờ. Loại bỏ dung môi trong

điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu thô, J-1. Không cần tinh chế thêm. Sử dụng hợp chất như vậy trong bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 3.

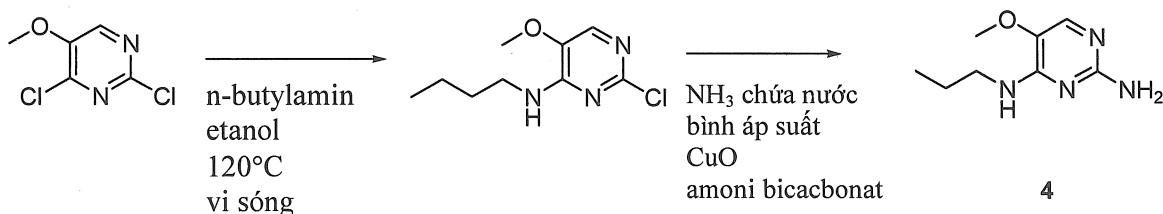


Cho hợp chất trung gian J-1 (150 mg, 0,64 mmol), n-butylamin (70 mg, 0,96 mmol), alumin bazo (100 mg), và dioxan (10 mL) vào ống bịt kín 50 mL được trang bị thanh khuấy từ. Bịt kín ống, đặt trong bể dầu ở nhiệt độ 120°C, và gia nhiệt phản ứng kèm theo khuấy trong thời gian 15 giờ. Làm nguội bình xuống nhiệt độ trong phòng và cẩn thận tháo nắp ra. Rót phần chứa bên trong vào bình tam giác đáy tròn trong đó loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 5% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{15}H_{20}N_4O$: 272,16; xác định được 273 $[M+H]^+$

¹H NMR (300 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 0,80 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,33 - 1,47 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 3,20 - 3,34 (m, 2 H), 4,74 (br. s., 2 H), 4,79 (br. s., 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 6,91 - 7,01 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H)

Điều chế hợp chất 4



Bước 1.

Thêm 2,4-diclo-5-metoxi pyrimidin có trên thị trường (300 mg, 1,68 mmol), ethanol (5 mL), và n-butylamin (0,166 mL, 1,68 mmol) vào lọ vi sóng 20 mL. Bịt kín lọ sau đó gia nhiệt trong lò vi sóng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 120°C. LC-MS cho thấy đã chuyển hoá hoàn toàn. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng luôn cho bước 2.

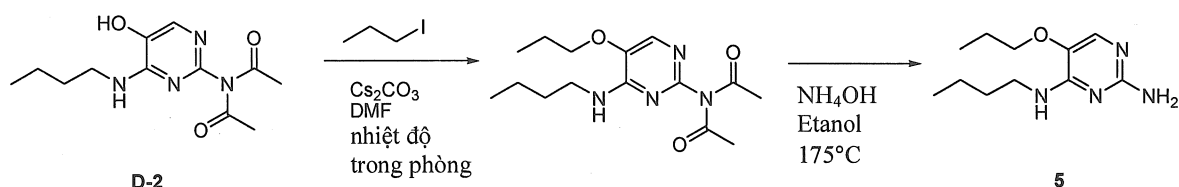
Bước 2.

Cho hợp chất từ bước 1 vào bình áp suất 20 mL với amoni chứa nước (10 mL) và thêm amoni bicarbonat (200 mg, 2,6 mmol), và CuO (24 mg, 0,17 mmol, 0,1 đương lượng) vào bình này. Bịt kín bình và gia nhiệt hỗn hợp đến 120°C kèm theo khuấy trong thời gian 24 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần bằng 5mL diclometan:metanol tỷ lệ 9:1 và loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Lọc hợp chất qua silic dioxit rửa giải bằng diclometan:metanol tỷ lệ 9:1 và loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký pha đảo.

LC/MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_9H_{16}N_4O$: 196,13; xác định được $197[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 0,97 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 2 H), 1,56 - 1,68 (m, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H)

Điều chế hợp chất 5.



Bước 1.

Cho hợp chất trung gian D-2 (180 mg, 0,66 mmol), DMF (5 mL), propyl iodua (111 mg, 0,656 mmol), và xesi cacbonat (320 mg, 0,98 mmol) vào ống nghiệm 16 x 100. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến

10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng.

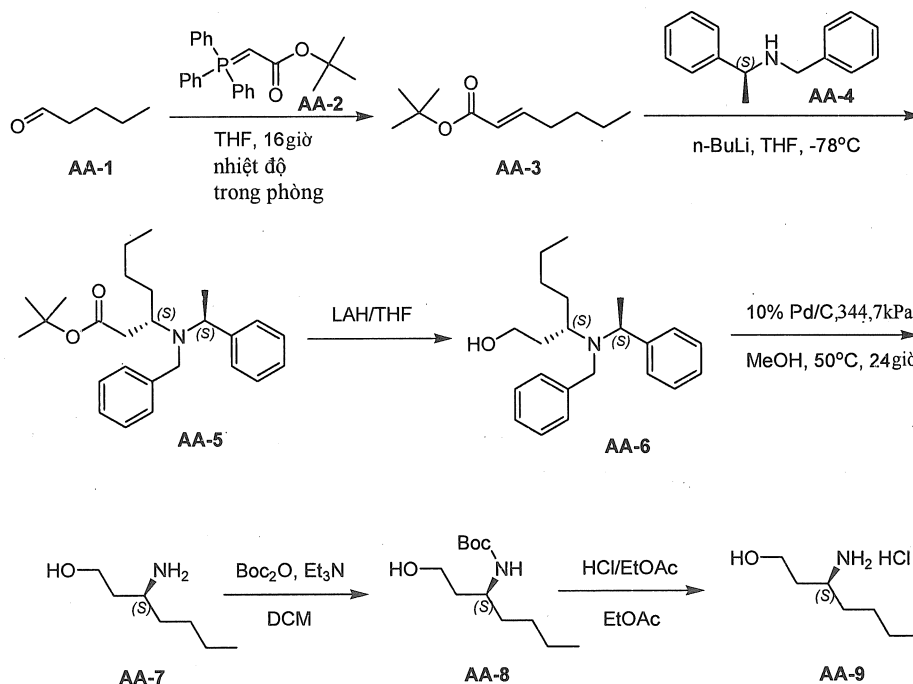
Bước 2.

Cho chất rắn màu trắng nêu trên (100 mg), amoni hydroxit (1 mL) và etanol (1 mL) vào lọ vi sóng 10 mL. Bịt kín lọ và gia nhiệt kèm theo khuấy đến nhiệt độ 175°C trong thời gian 10 phút. LC-MS cho thấy đã chuyển hoá hoàn toàn thành sản phẩm. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký gel silic dioxid bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu không màu. Thêm một đương lượng của HCl (bằng cách sử dụng HCl từ 5 đến 6N trong isopropanol) vào để tạo ra chất rắn màu trắng, hợp chất 5.

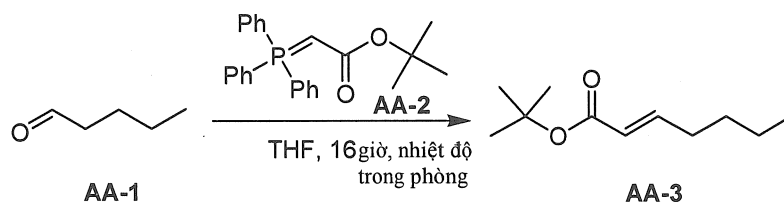
LC/MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{11}H_{20}N_4O$: 224,16; xác định được $225[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 0,90 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 0,98 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 2 H), 1,54 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,69 - 1,75 (m, 2 H), 3,40 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,87 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,46 (br. s., 2 H), 8,28 - 8,37 (m, 1 H)

Sơ đồ tổng hợp để điều chế hợp chất AA-9



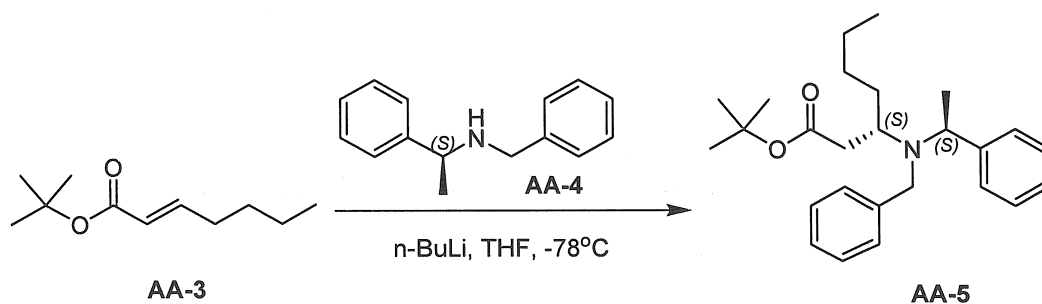
Tổng hợp hợp chất trung gian AA-3



Thêm hợp chất AA-2 (200 g, 532 mmol) vào dung dịch valeraldehyt (43 g, 500 mmol) trong THF (1 L) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi dung môi và pha loãng phần cặn trong ete dầu mỏ và lọc. Loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silic dioxit bằng cách sử dụng từ ete dầu mỏ đến 3% etyl axetat trong gradien ete dầu mỏ để thu được AA-3 (90 g) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ phần triệu 6,81-6,77 (m, 1H), 5,68-5,64 (td, $J=1,2\text{Hz}$, 15,6 Hz, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,406 (s, 9H), 1,38-1,26(m, 4H), 0,85-0,81(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

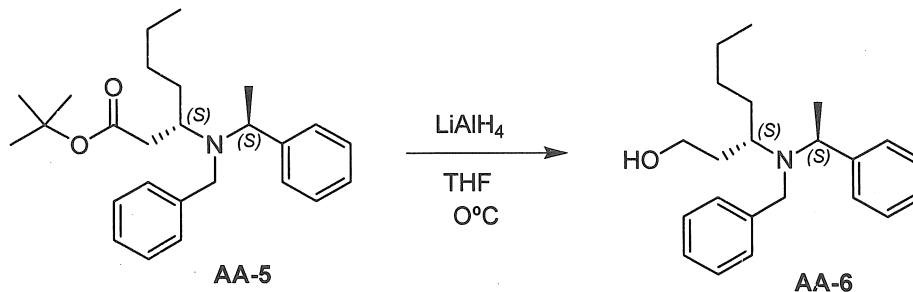
Tổng hợp hợp chất AA-5



Thêm n-butyl lithi (290mL, 725mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của hợp chất AA-4 (165 g, 781 mmol) trong THF (800 mL) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút sau đó thêm hợp chất AA-3 (90 g, 488,4 mmol) trong THF (400 mL) vào và khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ -78°C . Làm dừng hỗn hợp bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước, bão hoà và làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Phân tách sản phẩm giữa etyl axetat và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối biển, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng 5% etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được dầu không màu, hợp chất AA-5 (132 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ phần triệu 7,36-7,16 (m, 10H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,43-3,39 (d, $J=15,2\text{Hz}$, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,26-1,17 (m, 7H), 0,83-0,79 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

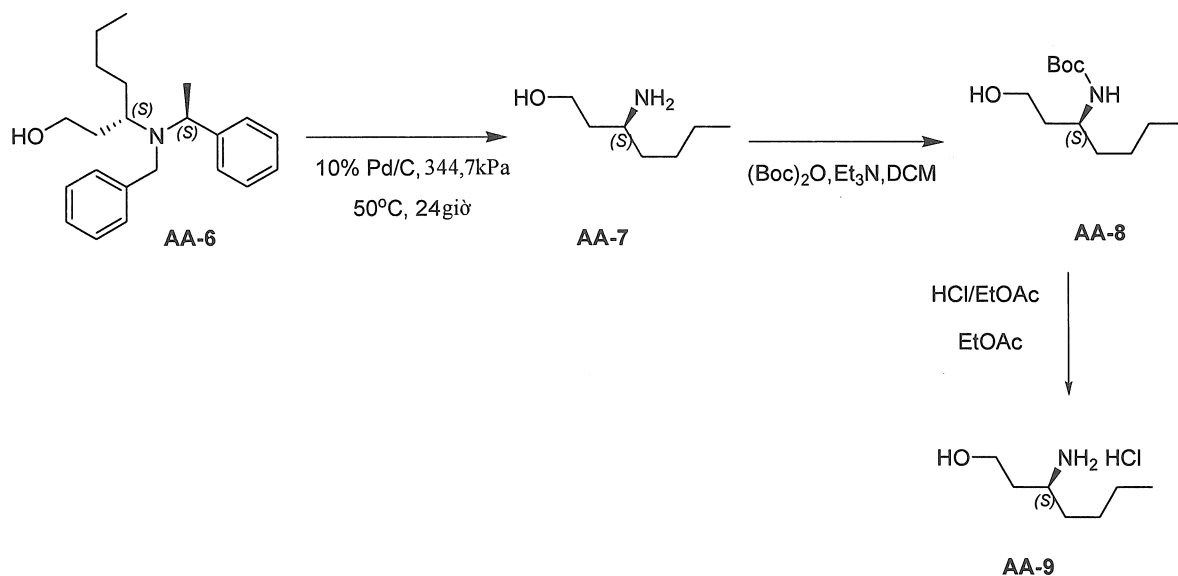
Tổng hợp hợp chất AA-6



Hòa tan hợp chất AA-5 (130 g, 328 mmol) trong THF (1,5 L) và thêm từng phần nhỏ LAH (20 g, 526 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ và sau đó để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Làm dừng hỗn hợp bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước, bão hoà. Phân tách sản phẩm giữa ethyl axetat và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối biển, làm khô và làm bay hơi. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và cô để thu được hợp chất thô AA-6 (100 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ phần triệu 7,33-7,14 (m, 10H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,80-3,77 (d, $J=13,6\text{Hz}$, 1H), 3,63-3,60 (d, $J=13,6\text{Hz}$, 1H), 3,43-3,42 (m, 1 H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 1,65-1,28 (m, 10H), 0,89-0,81 (m, 3H).

Tổng hợp hợp chất AA-9



Dung dịch chứa hợp chất AA-6 (38 g, 116,75 mmol) và 10% Pd/C trong metanol (200 mL) được hydrat hoá trong môi trường hydro 344,7kPa (50 PSI) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 24 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô AA-7 (17 g).

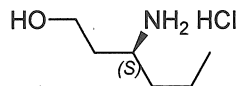
Hòa tan sản phẩm thô trong diclometan (200 mL), thêm triethylamin (26,17 g, 259,1 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (84,7 g, 194,4 mmol) vào ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Phân tách hỗn hợp giữa diclometan và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối biển, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký gel silic dioxit rửa giải bằng 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất AA-8 (13 g) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ phần triệu 4,08-4,03 (br, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,20-2,90(br, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 15 H), 0,85-0,82(t, J=6,8Hz, 3H).

Hòa tan hợp chất AA-8 (42 g, 0,182 mol) trong dioxan (200 mL) và thêm dioxan/HCl (4M, 200 mL) vào ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô. Bổ sung hỗn hợp diclometan/ete dầu mỏ (50 mL, 1:1, theo thể tích) vào sản phẩm thô, và dịch nổi bề mặt được gạn ra. Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được dầu, hợp chất AA-9 (26,6 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ phần triệu 8,04 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,16-3,15 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 4H), 0,90-0,87 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Điều chế hợp chất AA-10

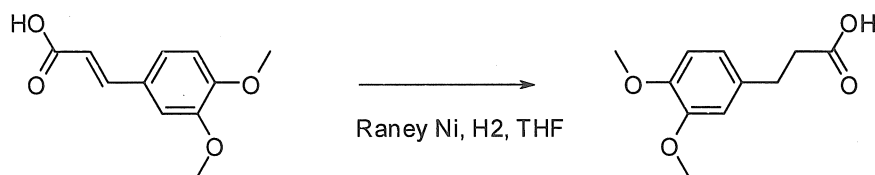


AA-10

Hợp chất AA-10 được điều chế theo phương pháp điều chế hợp chất AA-9, bằng cách sử dụng butyraldehyt thay cho valeraldehyt.

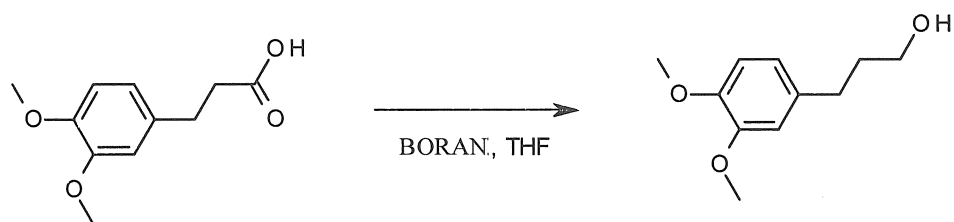
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ phần triệu 8,07 (s, 3H), 4,85 (br, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H), 0,90-0,80 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Điều chế hợp chất 74



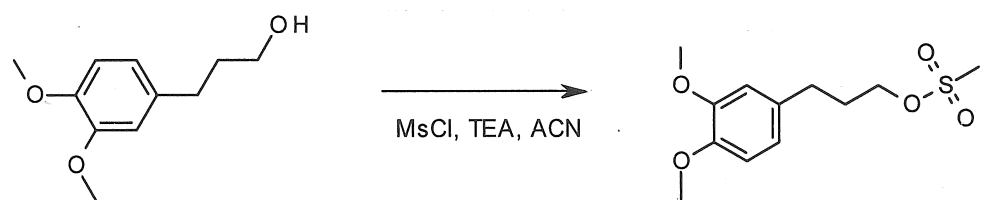
Bước 1. Hoà tan axit 3,4-dimethoxydimethoxyxinamic (5 g, 24 mmol) trong THF (100 mL). Thêm niken Raney vào dung dịch này trong môi trường khí N_2 . Cho hỗn hợp phản ứng tiếp xúc với môi trường khí hydro và khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua ống chứa được nhồi đất diatomit và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 210,09; xác định được 209[M-H]



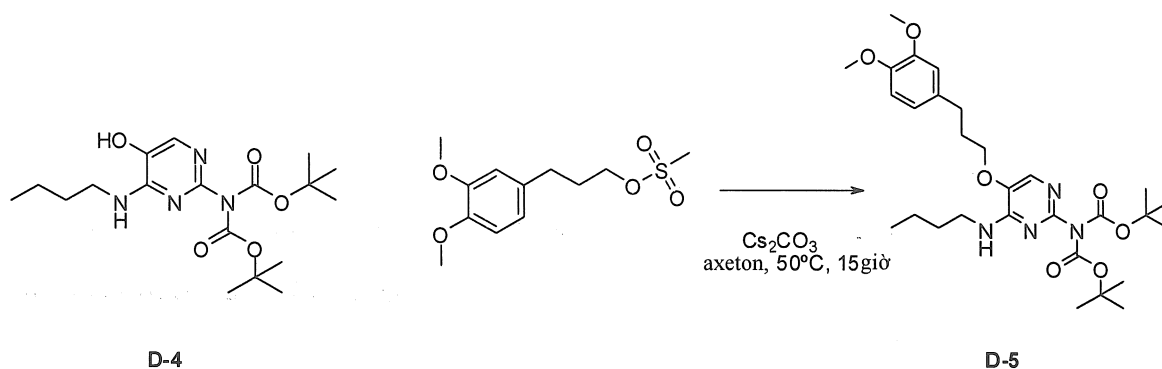
Bước 2. Hòa tan axit 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoic trong THF (100 mL). Thêm phức hợp boran-dimetyl sulfua (2M trong dietyl ete, 20 mL, 40 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Metanol được thêm từ từ vào để làm dừng hỗn hợp phản ứng, sau đó bổ sung silic dioxit và loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng dầu. Sản phẩm này được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho C₁₁H₁₆O₃: 196,11; xác định được 195[M-H]



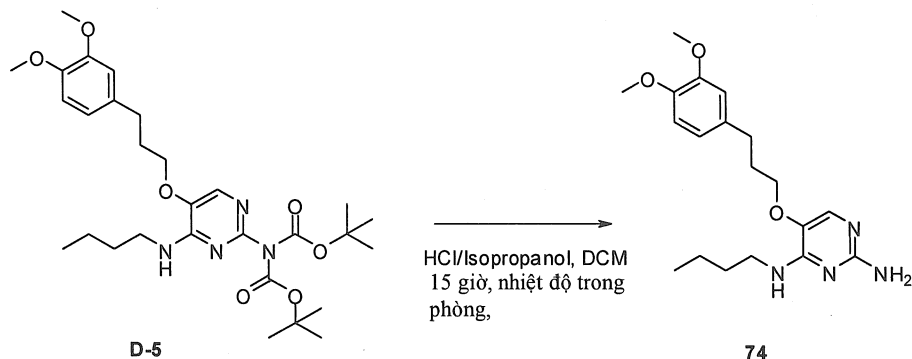
Bước 3. Hòa tan 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propan-1-ol (3,8 g, 19,5 mmol) và trietylamin (3,8 mL, 27,3 mmol) trong axetonitril (15 mL) và sau đó thêm metansulfonyl clorua (1,5 mL, 19,5 mmol) vào. Lắc hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat để thu được sản phẩm dưới dạng dầu trong.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ phần triệu 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,58 - 2,64 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 4,19 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 6,71 - 6,76 (m, 1 H), 6,81 - 6,89 (m, 2 H)



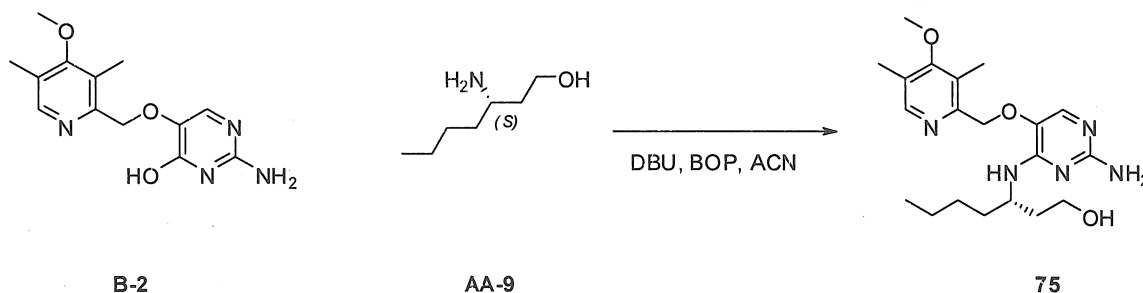
Bước 4. Gia nhiệt dung dịch gồm hợp chất D-4 (400 mg, 1 mmol), xesi cacbonat (511 mg, 1,6 mmol) và 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl metansulfonat (430 mg, 1,6 mmol) trong axeton (50 mL) đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 15 giờ. Đặt hỗn hợp phản ứng vào máy ly tâm và gạn dịch nổi bề mặt sau đó làm bay hơi cho đến khi khô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn có chứa sản phẩm được gộp lại và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất D-5.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{29}H_{44}N_4O_7$: 560,32; xác định được 561 $[M+H]^+$



Bước 5. Hòa tan hợp chất được bảo vệ-boc trong diclometan (5 mL) và thêm HCl 6M trong isopropanol (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Thêm ete (5 mL) vào và chất kết tủa được tạo thành, hợp chất 74 được tách bằng cách lọc sau đó làm khô trong lò chân không trong thời gian 15 giờ.

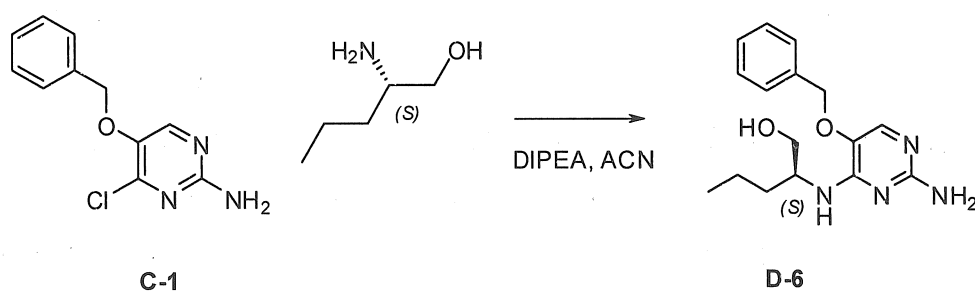
Điều chế hợp chất 75



Bước 1. Hợp chất trung gian B-2 được điều chế theo phương pháp điều chế hợp chất trung gian B-1 đã nêu.

Bước 2. Thêm BOP (2,08 g, 4,71 mmol) vào dung dịch gồm hợp chất B-2 (1 g, 3,62 mmol) và DBU (5,4 mL, 36 mmol) trong axetonitril (20 mL) và hỗn hợp phản ứng trở nên trong suốt và được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm hợp chất AA-9 (910 mg, 5,43 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 ngày ở nhiệt độ 50°C. Loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn trên silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hoàn nguyên chất thô trong diclometan (2 mL) sau đó thêm HCl trong diethylene vào để tạo thành muối HCl. Tách chất kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không để thu được hợp chất 75.

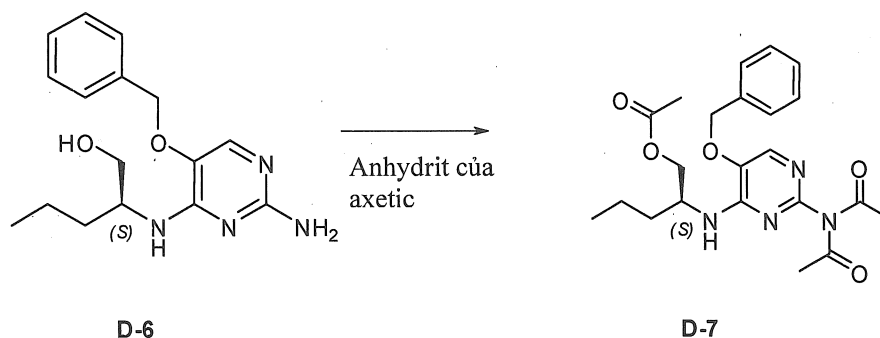
Điều chế hợp chất 76



Bước 1. Hòa tan hợp chất C-1 (2 g, 8,49 mmol), L-norvalinol (1,75 g, 17 mmol) và diisodiisopropyletylamin (5,85 mL, 34 mmol) trong axetonitril (200 mL) trong bình áp suất được phủ teflon 500 mL và gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit bằng cách

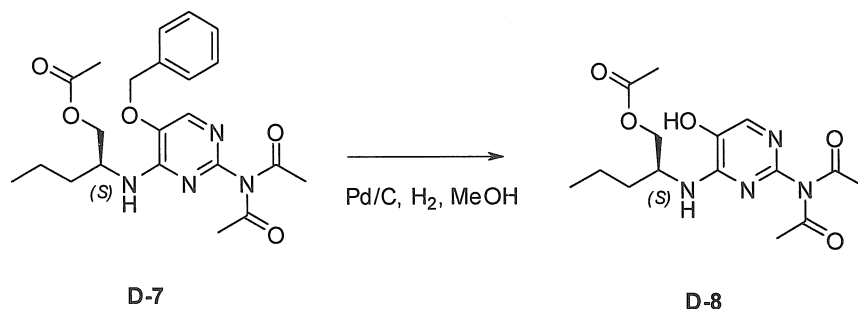
sử dụng gradien từ diclometan đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian D-6.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{16}H_{22}N_4O_2$: 302,17; xác định được 303 $[M+H]^+$



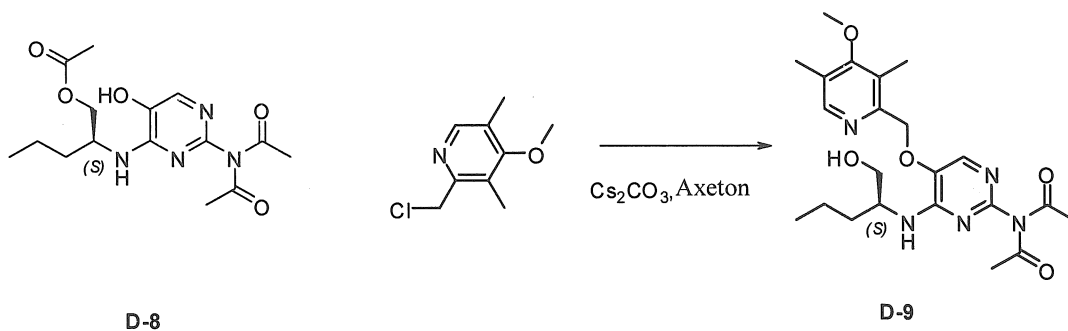
Bước 2. Gia nhiệt hồi lưu hợp chất D-6 (2 g, 6,61 mmol) trong anhydrit của axit axetic (100 mL) trong bình tam giác đáy tròn 250 mL trong thời gian 4 giờ. Loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat để thu được dầu màu vàng, hợp chất D-7.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{22}H_{28}N_4O_5$: 428,21; xác định được 429 $[M+H]^+$



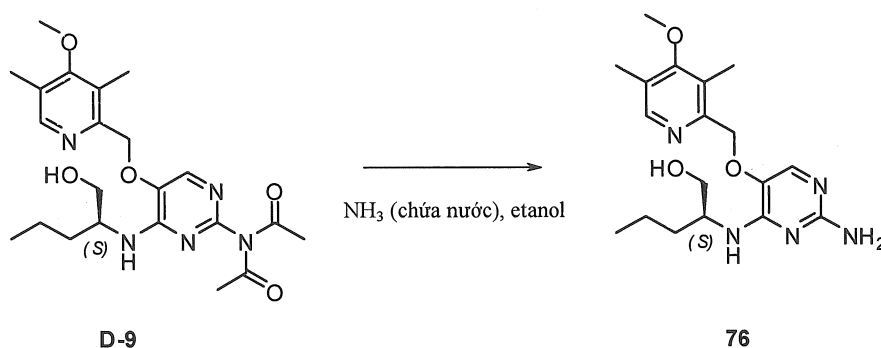
Bước 3. Điều chế hợp chất D-8 theo phương pháp điều chế hợp chất trung gian D-2.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{15}H_{22}N_4O_5$: 338,16; xác định được 339 $[M+H]^+$



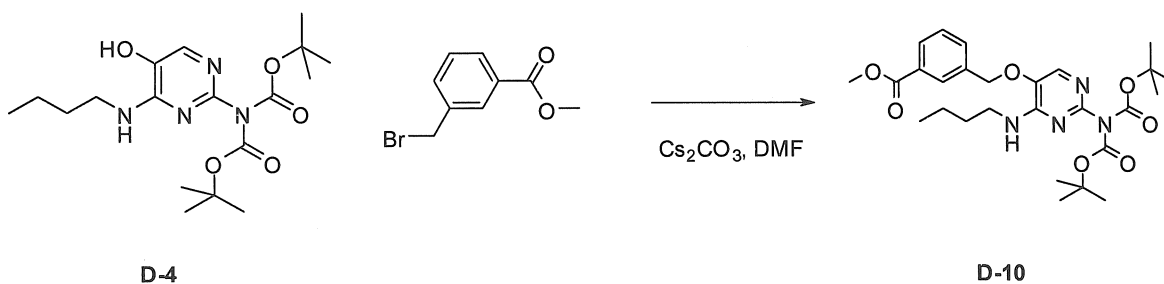
Bước 4. Điều chế hợp chất trung gian D-9 theo phương pháp được bộc lộ trong ví dụ 75 từ hợp chất trung gian D-4.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{15}H_{22}N_4O_5$: 338,16; xác định được 339 $[M+H]^+$



Bước 5. Tiến hành khử bảo vệ hợp chất D-9 theo phương pháp được bộc lộ trong bước 2 của hợp chất 5 để tạo ra hợp chất 76.

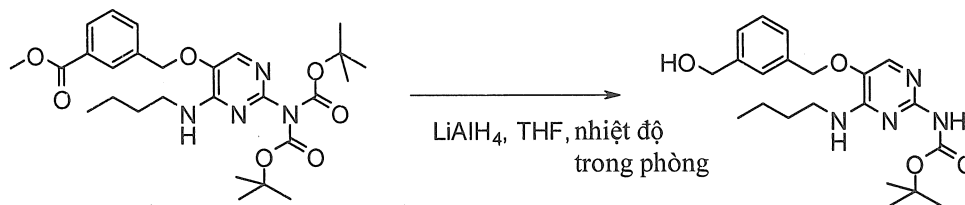
Điều chế hợp chất 77



Bước 1. Điều chế hợp chất D-10 từ hợp chất D-4 theo phương pháp điều chế trong ví dụ 5, tinh chế qua cột silic dioxit với gradien từ heptan đến etyl axetat.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{27}H_{38}N_4O_7$: 530,27; xác định được 531 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ phần triệu 0,93 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,37 (dd, $J=14,9, 7,4$ Hz, 2 H), 1,53 - 1,62 (m, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,92 - 3,95 (m, 3 H), 5,13 (s, 2 H), 5,33 (s, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,05 (dt, $J=7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)

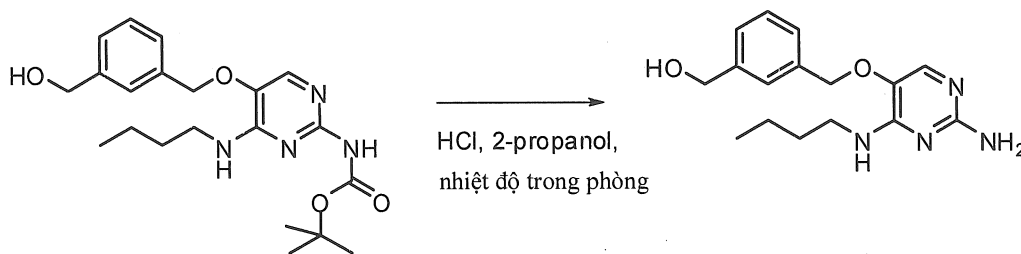


D-10

D-11

Bước 2. Hòa tan hợp chất D-10 (2,14 g, 3,91 mmol) trong THF khan (250 mL). Thêm từng giọt lithi nhôm hydrit (1M trong THF, 5,87 mL, 5,87 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm từng giọt NH_4Cl (bão hoà, chứa nước) vào hỗn hợp phản ứng và loại bỏ muối kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng THF. Làm bay hơi dịch lọc cho đến khi khô và sản phẩm thô D-11 được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: 402,23; xác định được 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

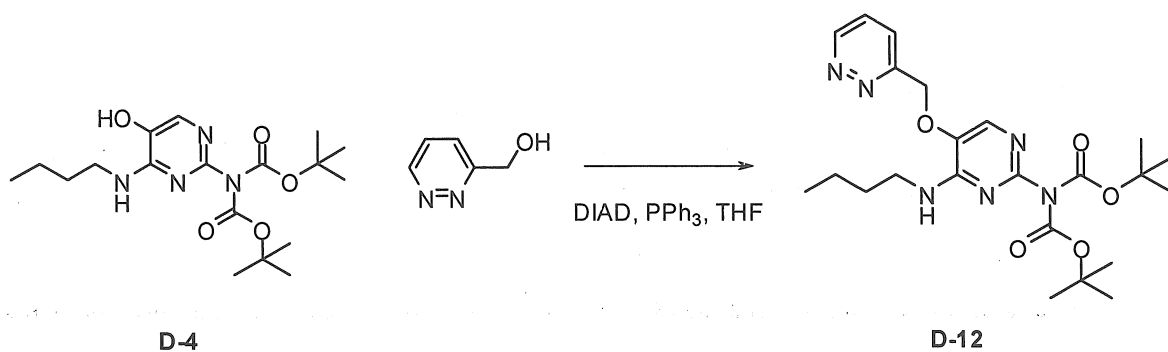


D-11

77

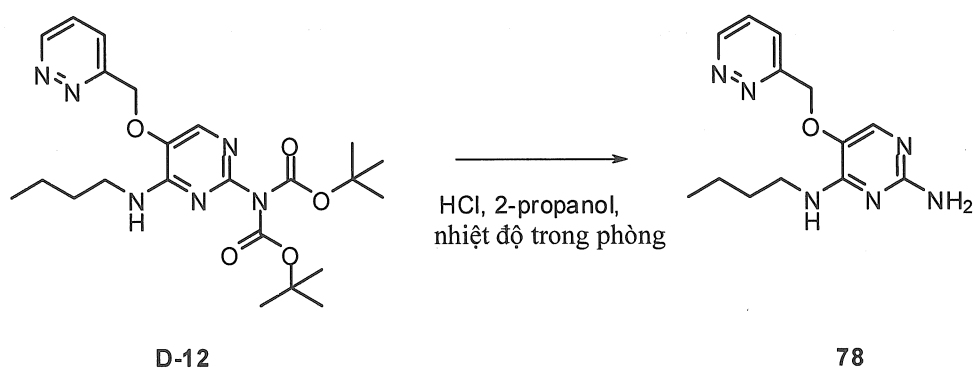
Bước 3. Hòa tan hợp chất D-11 (1,57 g, 3,91 mmol) trong diclometan (20 mL) và thêm vào đó HCl (6M trong isopropanol, 50 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô qua cột silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 10% diclometan trong metanol để thu được hợp chất 77 dưới dạng dầu mà đóng rắn khi để yên.

Điều chế hợp chất 78



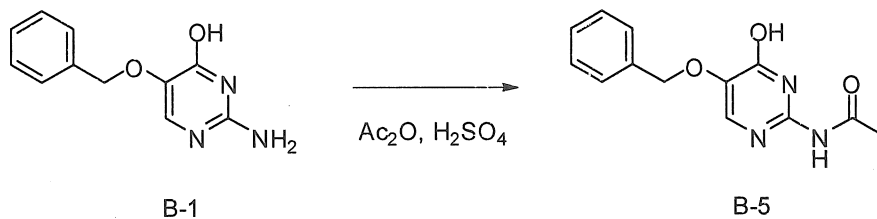
Bước 1. Làm nguội dung dịch D-4 (0,5 g, 1,31 mmol), 3-pyridazinylmetanol (158 mg, 1,44 mmol) và triphenylphosphin (377 mg, 1,44 mmol) trong THF khan (4 mL) xuống nhiệt độ 0°C và thêm từng giọt dung dịch DIAD (0,28 mL, 1,44 mmol) vào ở nhiệt độ 0°C. Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Làm nguội dung môi bằng nước (10 mL), khuấy trong thời gian 10 phút và loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chiết lớp nước bằng diclometan, kết hợp các lớp hữu cơ, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất D-12.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5$: 474,26; xác định được 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

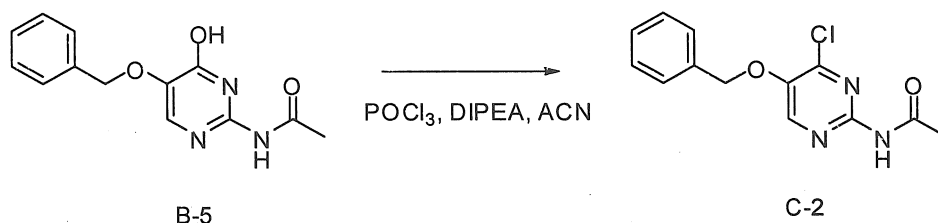


Bước 2. Hòa tan hợp chất D-11 (620 mg, 1,31 mmol) trong diclometan (10 mL) và thêm HCl (6M trong isopropanol, 10 mL) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo để thu được hợp chất 78.

Điều chế hợp chất 79



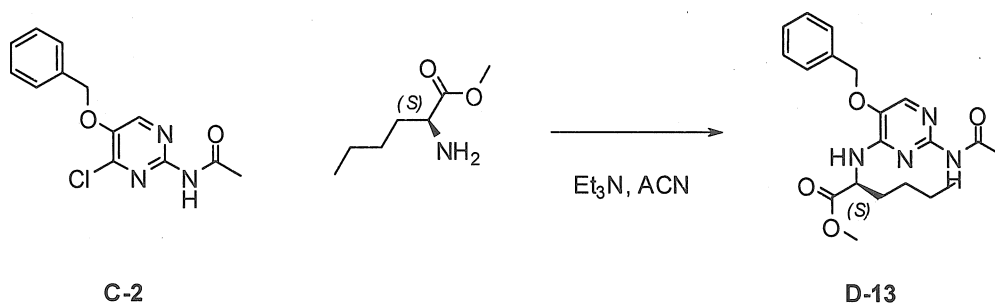
Bước 1. Trong bình tam giác 500 mL, gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất B-1 (30 g, 138 mmol) và axit sulfuric (3 mL) trong axetic anhydrit (300 mL) đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và tách phần kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng diisopropylete và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được chất rắn màu trắng, hợp chất B-5.



Bước 2. Trong bình phản ứng multimax 400 mL, khuấy hỗn hợp của hợp chất B-5 (21,8 g, 84 mmol) trong axetonitril (244 mL) ở nhiệt độ 30°C dưới dòng nitơ nhẹ. Thêm từng giọt phosphoryl clorua (18,14 mL, 195 mmol) trong khoảng thời gian là 5 phút. Sau khi thêm xong, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 45°C và khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút, sau đó thêm từ từ DIPEA (33 mL, 195 mmol) vào trong khoảng thời gian là 1,5 giờ. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 45°C cho đến khi hoàn thành (được theo dõi bằng LC-MS). Gia nhiệt dung dịch natri etanoat (65 g) trong nước (732 mL) trong bình tam giác 2 L đến nhiệt độ 35°C và thêm từng phần hỗn hợp phản ứng vào dung dịch này trong khoảng thời gian là 5 phút. Giữ nhiệt độ nằm trong khoảng 35-40°C nhờ bể làm nguội bên ngoài. Để hỗn hợp đạt đến nhiệt độ môi trường xung quanh và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Tách chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất C-2 dưới dạng chất rắn.

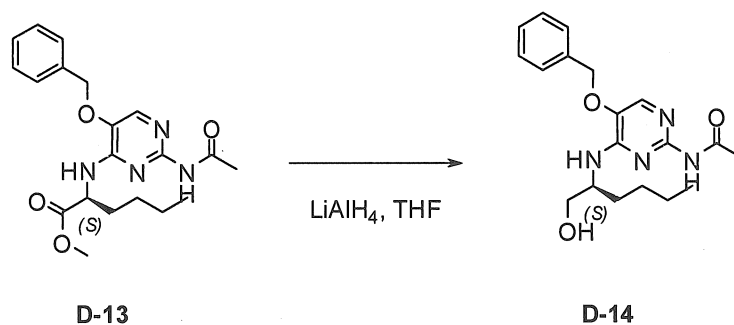
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 277,06; xác định được 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ phần triệu 2,11 (s, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,43 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H)



Bước 3. Gia nhiệt hồi lưu dung dịch gồm hợp chất trung gian C-2 (5,9 g, 21,2 mmol), metyl (2S)-2-amino-3-methylpentanoat (5,79 g, 31,9 mmol) và triethylamin (14,8 mL, 106 mmol) trong axetonitril (100 mL) trong 4 ngày. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong diclometan và rửa bằng nước muối biển. Làm khô lớp hữu cơ (magie sulfat) sau đó tinh chế trực tiếp qua cột silic dioxid bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất D-13.

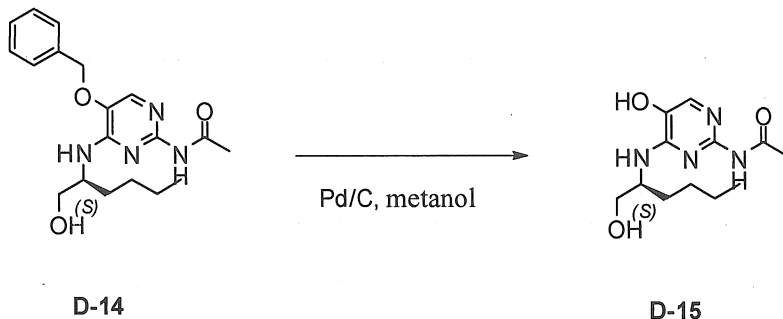
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: 386,20; xác định được 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Bước 2. Hoà tan hợp chất D-13 (3,7 g, 9,57 mmol) trong THF khan (100 mL). Thêm từng giọt lithi nhôm hydrit (1M trong THF, 9,6 mL, 9,6 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm từng giọt NH_4Cl (bão hoà, chứa nước) vào hỗn hợp phản ứng và loại bỏ muối kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng THF. Làm bay hơi dịch lọc cho đến khi khô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên gel silic dioxid bằng cách sử dụng gradien từ diclometan đến 10% metanol

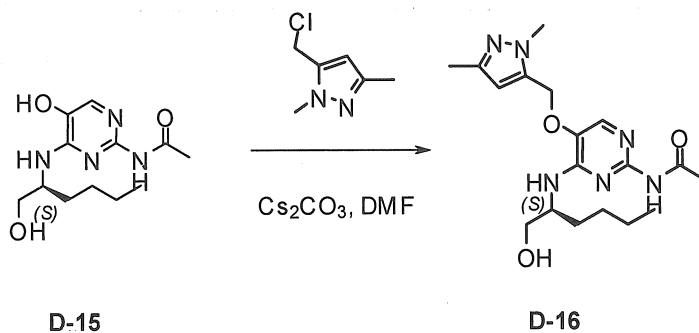
trong diclometan. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất D-14.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{19}H_{26}N_4O_3$: 358,20; xác định được 359 $[M+H]^+$



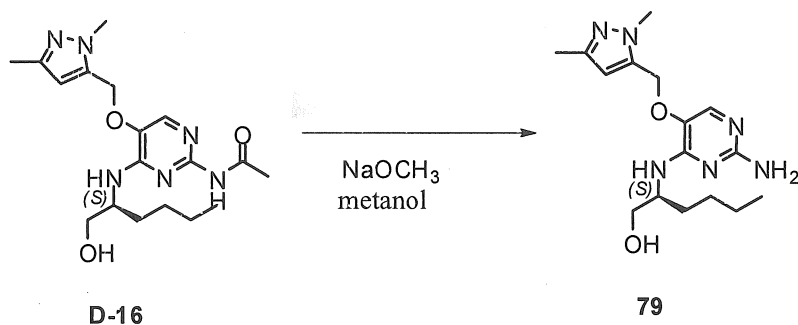
Bước 3. Điều chế hợp chất D-15 theo phương pháp đã mô tả cho hợp chất trung gian D-2. Được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{12}H_{20}N_4O_3$: 268,15; xác định được 269 $[M+H]^+$



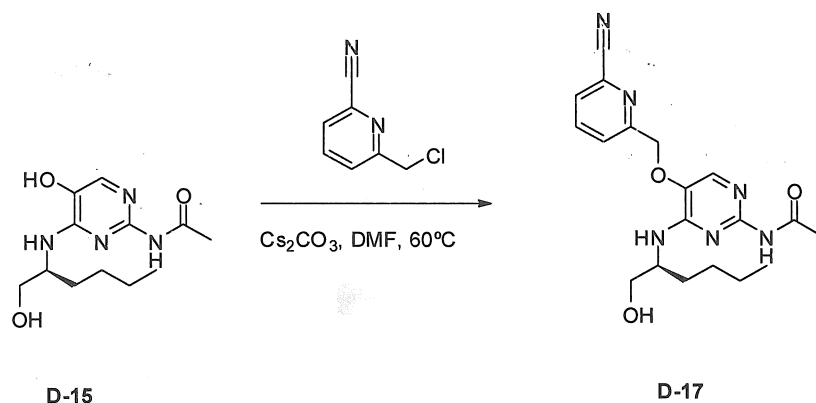
Bước 4. Gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất D-15 (210 mg, 0,78 mmol) và xesi cacbonat (765 mg, 2,35 mmol) trong DMF (25 mL) đến nhiệt độ 60°C kèm theo khuấy sau đó thêm từng giọt dung dịch 5-(clometyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol (113 mg, 0,78 mmol) trong DMF (10 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 60°C. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô D-16 được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{18}H_{28}N_6O_3$: 376,22; xác định được 377 $[M+H]^+$



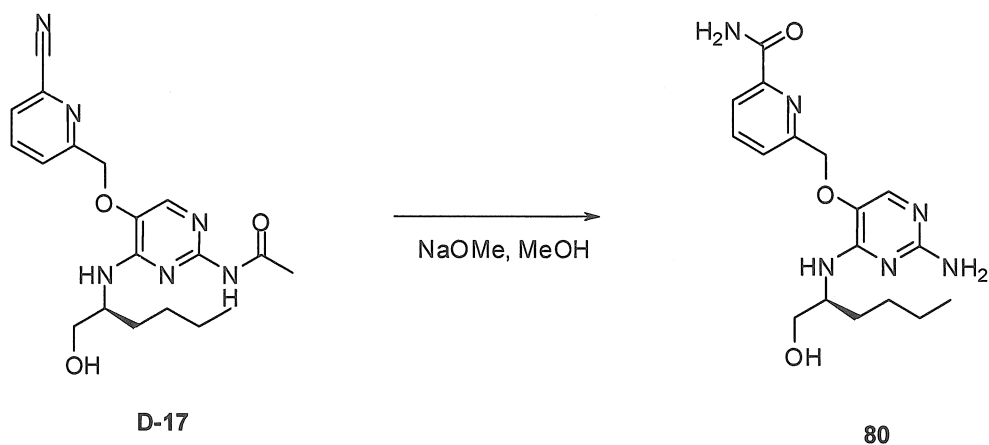
Bước 5. Cho hợp chất D-16 (295 mg, 0,78 mmol) và NaOCH₃ (30% trong metanol, 2 mL) và metanol (20 mL) vào ống thủy tinh 30 mL và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký lỏng pha đảo (Sunfire Prep C18 OBD 10mm, 30 x 150 mm. Pha động: dung dịch NH₄OAc 0,25% trong nước, metanol) để thu được hợp chất 79 dưới dạng bazơ tự do.

Điều chế hợp chất 80



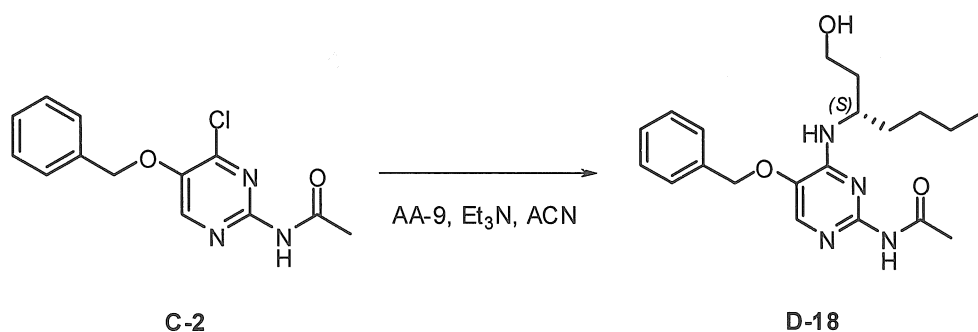
Bước 1. Hợp chất trung gian D-17 được điều chế theo phương pháp được sử dụng cho hợp chất D-16 bằng cách alkyl hoá hợp chất D-15.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho C₁₉H₂₄N₆O₃: 384,19; xác định được 385 [M+H]⁺



Bước 2. Hòa tan hợp chất D-17 (301 mg, 0,78 mmol) và NaOCH₃ (30% trong metanol, 2 mL) trong metanol (20 mL) trong ống thủy tinh 30 mL và khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Thêm 10 mL nước vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 60°C. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký lỏng pha đảo (Sunfire Prep C18 OBD 10mm, 30 x 150 mm. Pha động: dung dịch NH₄OAc 0,25% trong nước, metanol) để thu được hợp chất 80 dưới dạng bột.

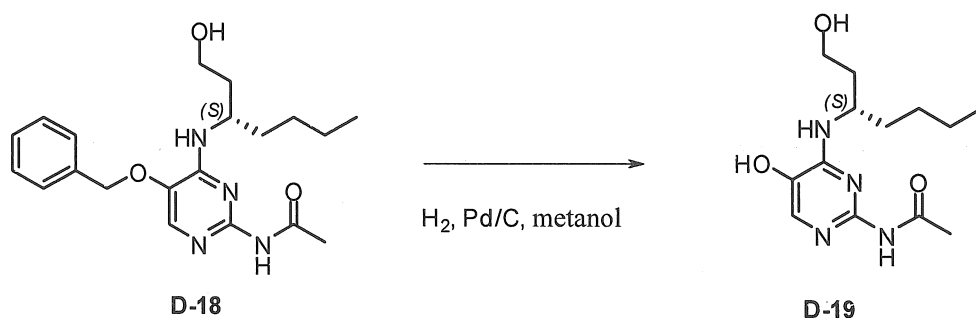
Điều chế hợp chất 81



Gia nhiệt hồi lưu dung dịch của hợp chất trung gian C-2 (2 g, 7,2 mmol), AA-9 (3,02 g, 18 mmol) và triethylamin (5 mL, 36 mmol) trong axetonitril (75 mL) trong thời gian 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong diclometan và rửa bằng nước muối. Nạp lớp hữu cơ vào ống chứa silic dioxit và dùng gradien từ diclometan đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn có chứa sản phẩm được làm bay hơi cho đến khi khô để thu được bột màu trắng, hợp chất D-18.

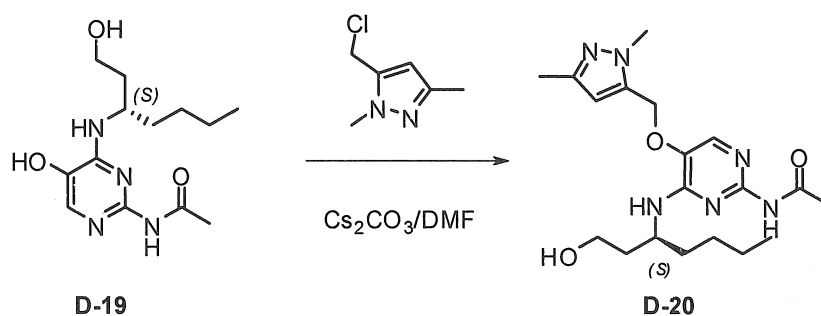
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho C₂₀H₂₈N₄O₃: 372,22; xác định được 373 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ phần triệu 0,77 - 0,92 (m, 3 H) 1,15 - 1,36 (m, 4 H) 1,42 - 1,72 (m, 4 H) 2,12 (s, 3 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 4,11 - 4,24 (m, 1 H) 4,35 - 4,52 (m, 1 H) 6,42 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 9,63 (br. s., 1 H)



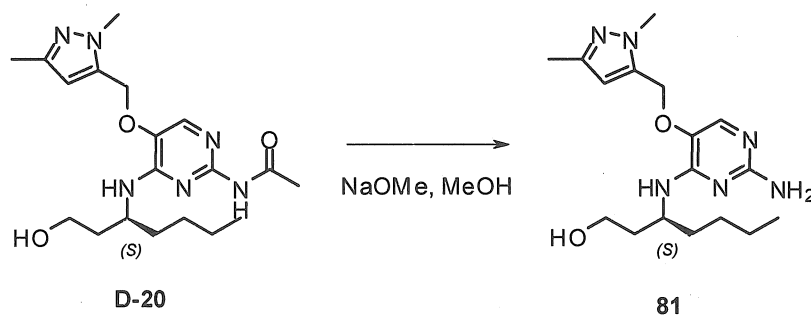
Điều chế hợp chất D-19 từ hợp chất D-18 theo phương pháp được sử dụng cho hợp chất trung gian D-2.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: 282,1; xác định được 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$



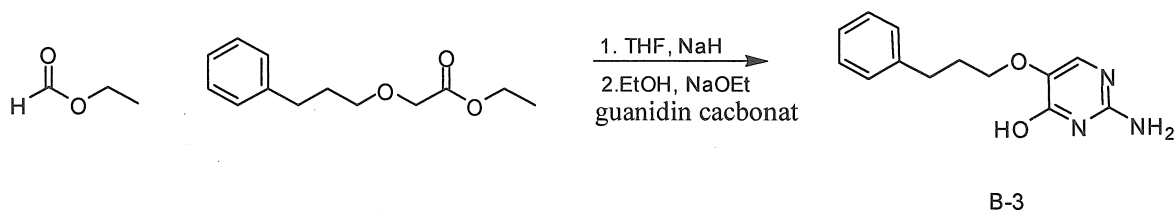
Điều chế hợp chất D-20 từ hợp chất D-19 theo phương pháp điều chế hợp chất D-17.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 390,24; xác định được 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Điều chế hợp chất 81 từ hợp chất D-20 theo phương pháp điều chế hợp chất 79.

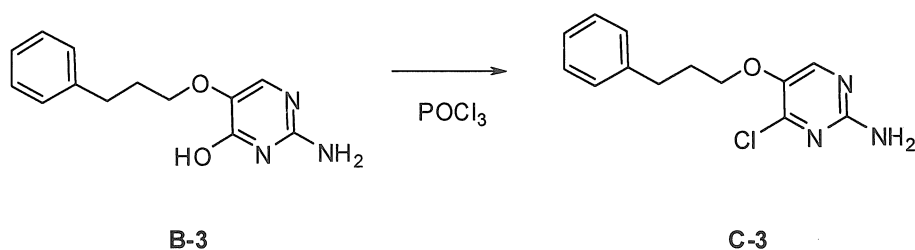
Điều chế hợp chất 82



Bước 1. Điều chế hợp chất trung gian B-3 theo phương pháp đã mô tả cho hợp chất B-1.

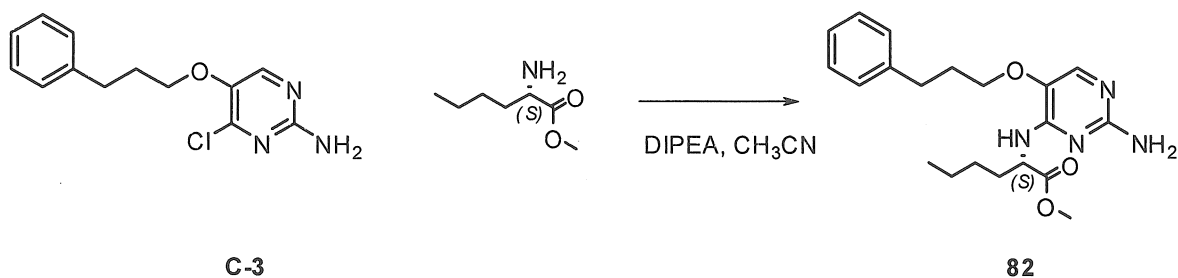
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{13}H_{15}N_3O_2$: 245,12; xác định được 246 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 2,66 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 3,76 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,54 (br. s., 2 H), 7,11 - 7,21 (m, 3 H), 7,22 - 7,29 (m, 3 H), 11,46 (br. s, 1 H)



Bước 2. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp của hợp chất B-3 (15 g, 61,15 mmol) trong $POCl_3$ (150 mL) trong bình tam giác đáy tròn 250 mL và khuấy trong thời gian 2 giờ. Để phản ứng nguội và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền phần cặn với diisopropylete. Tách chất kết tủa được tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng diisopropylete và làm khô trong chân không ở nhiệt độ $50^\circ C$ để thu được chất rắn, hợp chất C-3, được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

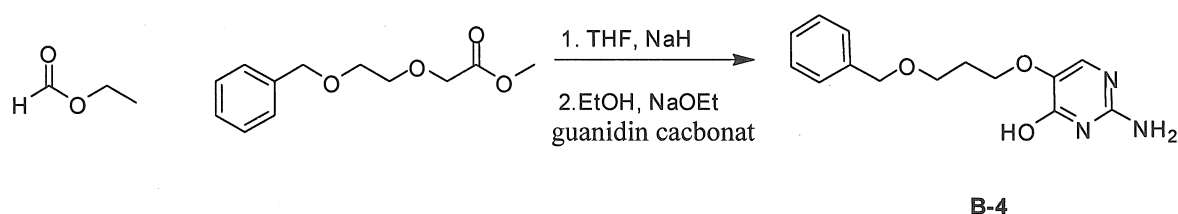
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{13}H_{14}ClN_3O$: 263,08; xác định được 264 $[M+H]^+$



Bước 3. Cho hợp chất C-3 (0,45 g, 1,05 mmol), este của axit L-2-aminohexanoic-metyl HCl (0,48 g, 2,62 mmol), DIPEA (1,18 mL, 6,82 mmol), và axetonitril (5 mL) vào ống 20 mL. Bịt kín ống và gia nhiệt trong vi sóng trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 120°C. Để phản ứng nguội và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm.

Tinh chế hỗn hợp chất thô bằng Prep HPLC trên (RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 250 g, 5 cm). Pha động (dung dịch NH_4OAc 0,25% trong nước, metanol), các phân đoạn mong muốn được thu gom và được làm bay hơi cho đến khi khô. Hòa tan phần cặn trong hỗn hợp của diclometan/metanol và rót qua ống chiết pha rắn được cải biến axit (SCX). Giải phóng sản phẩm bằng cách sử dụng NH_3 7N trong metanol. Cô dung dịch sau khi thu gom trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn mong muốn, hợp chất 82.

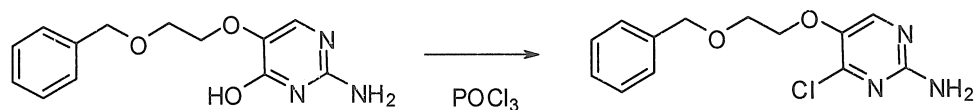
Điều chế hợp chất 83



Bước 1. Điều chế hợp chất trung gian B-4 theo phương pháp điều chế hợp chất B-1.

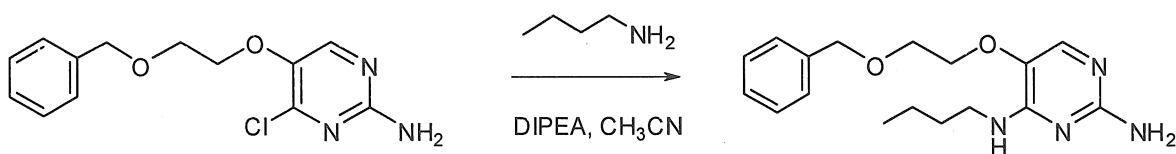
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: 275,13; xác định được 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ phần triệu 3,63 (dd, $J=5,4, 3,9$ Hz, 2 H), 3,95 (dd, $J=5,4, 3,6$ Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 6,33 (br. s., 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,30 - 7,36 (m, 4 H), 10,71 - 11,58 (m, 1 H)

**B-4****C-4**

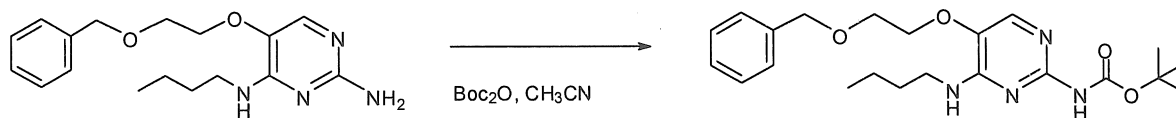
Bước 2. Cho hợp chất B-4 (10 g, 38,27 mmol) và POCl₃ (75 mL) vào bình tam giác đáy tròn 250 mL. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp và khuấy trong thời gian 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất C-4 thô được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho C₁₂H₁₂ClN₃O₂: 265,06; xác định được 266 [M+H]⁺

**C-4****83**

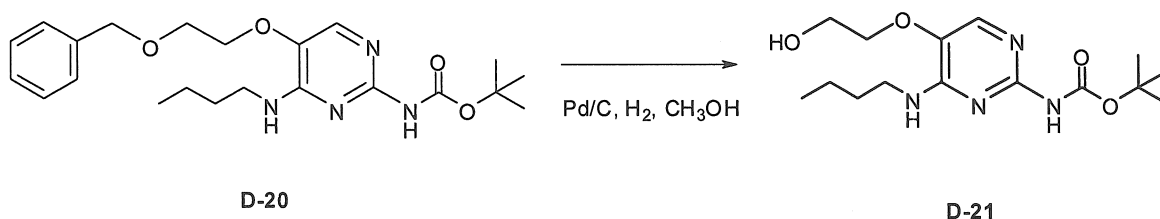
Bước 3. Cho hợp chất C-4 (10 g, 35,75 mmol), *n*-butylamin (10,6 mL, 107,25 mmol) và DIPEA (30,8 mL, 178,75 mmol) trong axetonitril (40 mL) vào ống 50 mL. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 120°C trong điều kiện chiếu vi sóng trong thời gian 3 giờ. Các hỗn hợp phản ứng đã được kết hợp trong điều kiện áp suất giảm và cạn dầu được hòa tan trong diclometan và rửa bằng HCl 1N và nước. Làm khô lớp hữu cơ (magie sulfat), loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được bột màu nâu đỏ, hợp chất 83.

Điều chế hợp chất 84

**83****D-20**

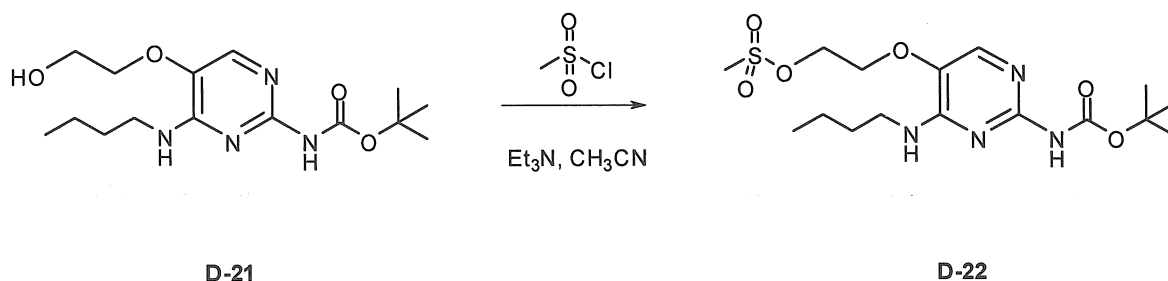
Bước 1. Cho hợp chất 83 (13,5 g, 25,6 mmol), Boc-anhydrit (27,94 g, 128 mmol) và axetonitril (150 mL) vào bình tam giác đáy tròn 500 mL. Khuấy dung dịch màu vàng trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong diclometan và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước, bão hòa và nước. Làm khô lớp hữu cơ (magie sulfat), loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu, hợp chất D-20.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: 416,24; xác định được 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Bước 2. Tạo hỗn dịch 10% Pd/C (4 g) trong metanol (350 mL) dưới dòng khí N_2 vào bình tam giác erlenmeyer 1L, sau đó thêm hợp chất D-20 (14,3 g, 34,33 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong môi trường khí hydro cho đến khi hấp thụ 1 đương lượng hydro. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua decalit được nhồi. Loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu, hợp chất D-21. Phần cặn được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

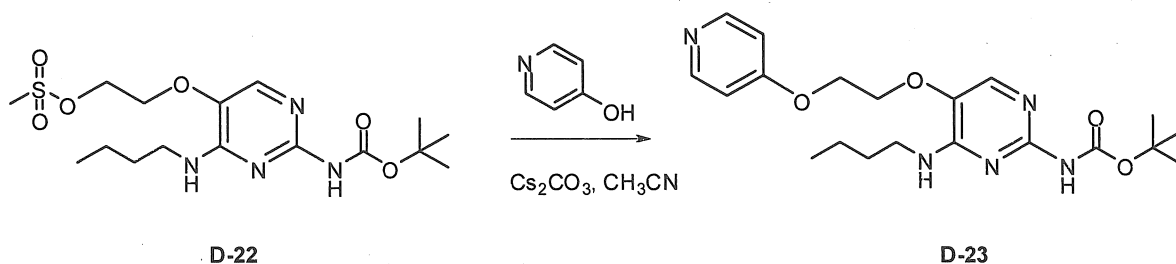
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: 326,20; xác định được 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$



Bước 3. Khuấy dung dịch chứa hợp chất D-21 (8,7 g, 26,66 mmol) và triethylamin (7,41 mL, 53,31 mmol) trong axetonitril (300 mL) trong bình tam giác đáy

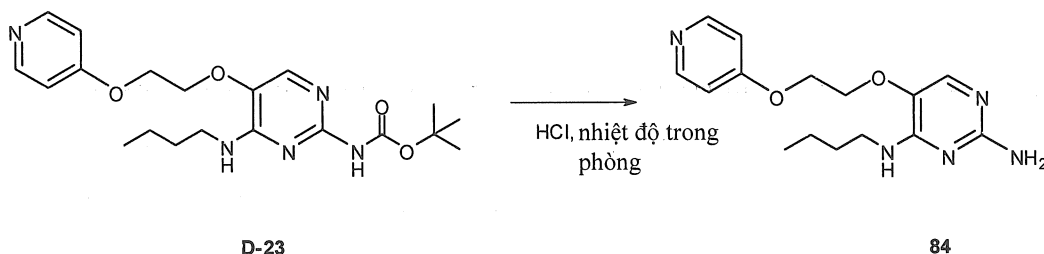
tròn 1L ở nhiệt độ môi trường xung quanh và thêm metansulfonyl clorua (3,1 mL, 40 mmol) vào. Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong etyl axetat và rửa bằng NaHCO_3 chứa nước, bão hòa. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô (magie sulfat), loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và làm bay hơi dung môi của dịch lọc cho đến khi khô để thu được hợp chất D-22 dưới dạng dầu.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 404,17; xác định được 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$



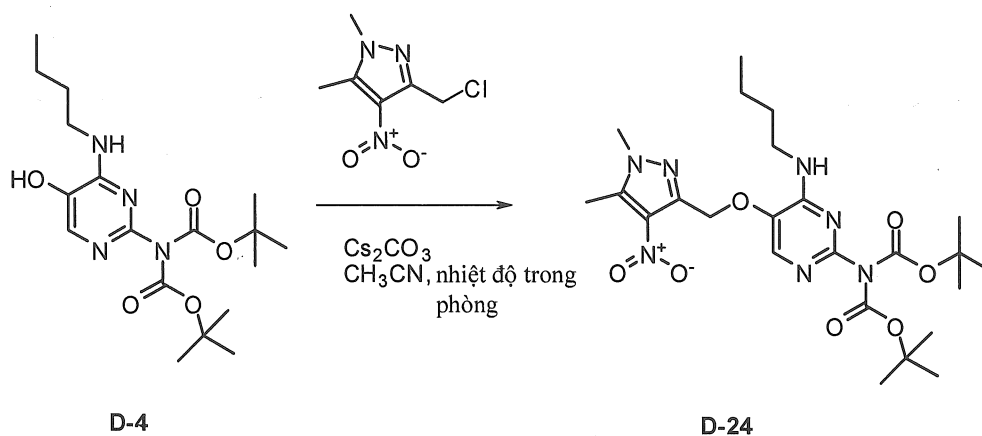
Bước 4. Cho hỗn hợp của 4-hydroxypyridin (94 mg, 0,99 mmol) và Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,47 mmol) trong axetonitril (10 mL) vào ống thủy tinh 30 mL. Bịt kín ống và lắc ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 1 giờ. Thêm hợp chất D-22 (400 mg, 0,99 mmol) ở dạng dung dịch trong axetonitril (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng và lắc thêm 18 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Thêm xesi cacbonat (320 mg, 1 mmol) và lắc hỗn hợp trong thời gian 1 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và xử lý sản phẩm thô bằng hỗn hợp của diclometan/metanol, 95/5 và lắc trong thời gian 1 giờ, sau đó lọc qua 2 g silic dioxit nhồi. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất D-23 được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$: 403,22; xác định được 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$



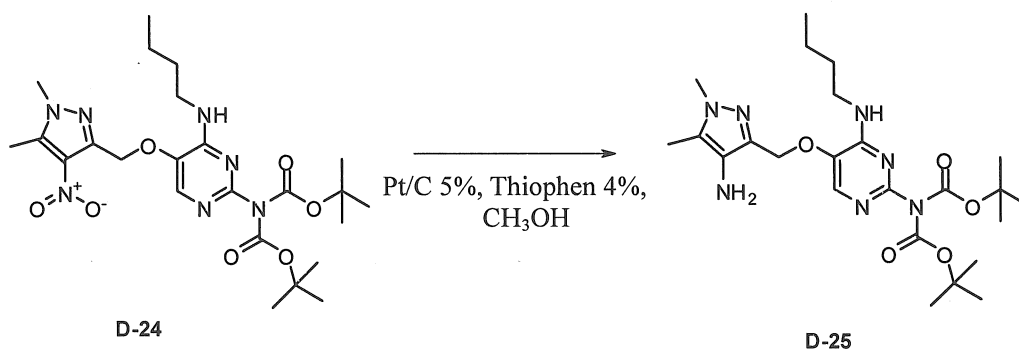
Bước 5. Khử bảo vệ hợp chất D-23 để thu được hợp chất 84 bằng cách sử dụng phương pháp được áp dụng để khử bảo vệ hợp chất 78.

Điều chế hợp chất 85



Bước 1. Cho hợp chất D-4 (0,35 g, 5,23 mmol) và xesi cacbonat (0,89 g, 2,75 mmol) trong axetonitril (20 mL) vào bình tam giác đáy tròn 250 mL được trang bị thanh khuấy từ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 30 phút. Thêm dung dịch alkyl halogenua (0,19 g, 1 mmol) trong axetonitril (5mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được hoàn thành và muối được loại bằng cách lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silic dioxit bằng cách sử dụng gradien từ heptan đến etyl axetat để thu được hợp chất trung gian D-24.

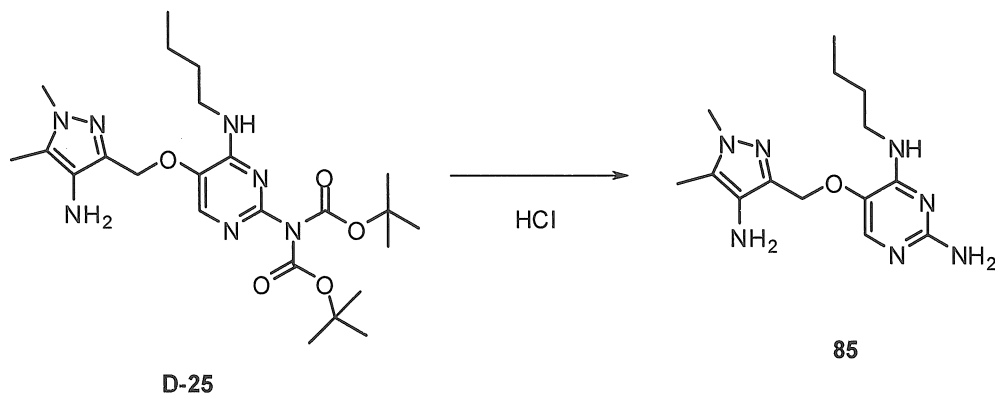
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{24}H_{37}N_7O_7$: 535,28; xác định được 536 $[M+H]^+$



Bước 2. Tạo hỗn dịch Pt/C, 5% (100 mg) trong thiophen (0,25 mL) và metanol (20 mL) dưới lớp phủ khí nitơ trong bình tam giác erlenmeyer 100 mL, sau đó thêm hợp chất D-24 (130 mg, 0,24 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong

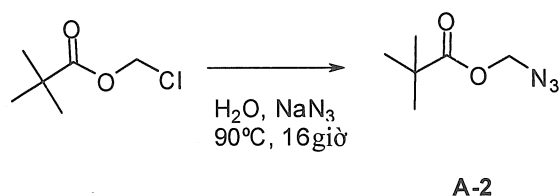
môi trường khí hydro. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua decalit đã nhồi. Loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất D-25 dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{24}H_{39}N_7O_5$: 505,30; xác định được 506 $[M+H]^+$



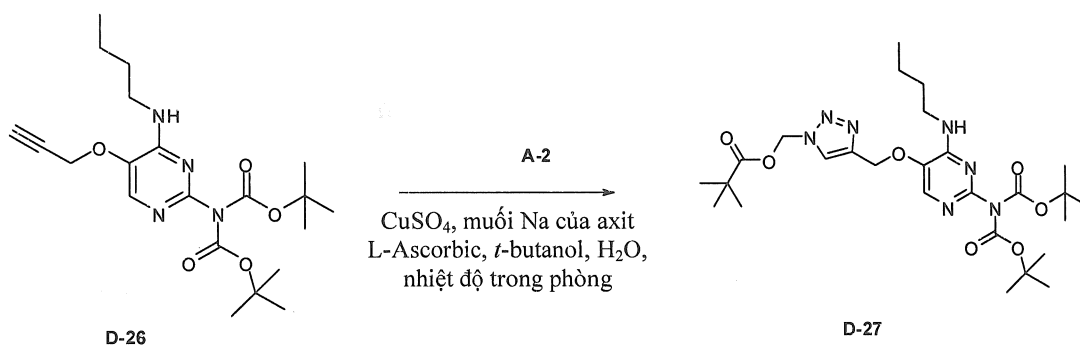
Bước 3. Hợp chất trung gian D-25 được khử bảo vệ để thu được hợp chất 85 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 78.

Điều chế hợp chất 86



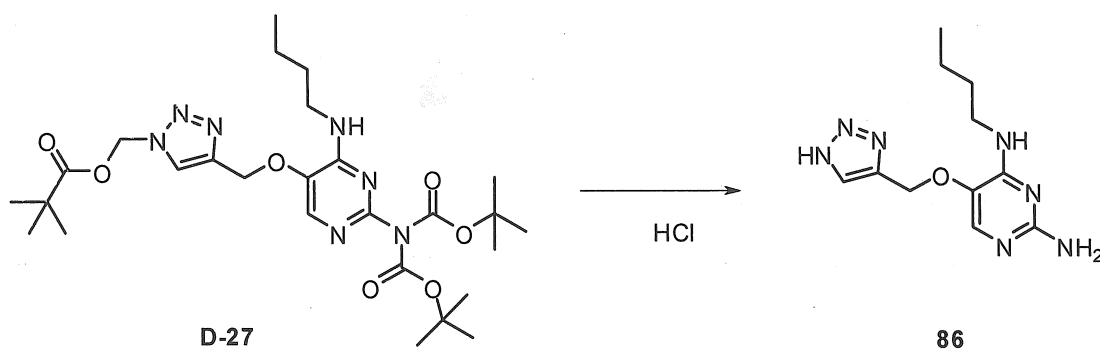
Bước 1. Cho natri azit (6,85 g, 103,76 mmol) trong nước (12,5 mL) sau đó là clometyl pivalat (10,6 g, 70,38 mmol) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL và khuấy mạnh ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và thêm diclometan (20 mL) vào. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất A-2 dưới dạng dầu.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_6H_{11}N_3O_2$: 157,09; xác định được 158 $[M+H]^+$



Bước 2. Cho hợp chất D-26 (100 mg, 0,238 mmol), A-2 (37,9 mg, 0,238 mmol), *t*-butanol (2,5 mL) và nước (2,5 mL) vào ống 25 mL. Bịt kín ống và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Thêm đồng(II) sulfat pentahydrat (3 mg, 0,012 mmol) và muối natri của axit L-ascorbic (15,5 mg, 0,079 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm nước (2,5 mL) vào. Tách chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C để thu được bột màu trắng, hợp chất D-27.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho C₂₇H₄₃N₇O₇: 577,32; xác định được 578 [M+H]⁺

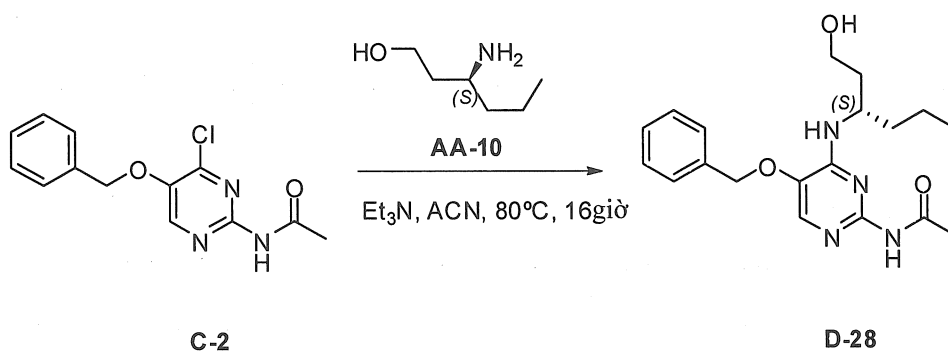


Bước 3. Khuấy hỗn hợp của hợp chất D-27 (0,1 g, 0,17 mmol) trong HCl (5 mL 6M trong isopropanol) và diclometan (5 mL) trong bình tam giác đáy tròn loại 100 mL ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 16 giờ. Phản ứng được gia nhiệt đến 65°C và khuấy trong thời gian 16 giờ nữa. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm.

Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký lỏng pha đảo (RP Vydac Denali C18 - 10μm, 250 g, 5 cm). Pha động (dung dịch NH₄HCO₃ trong nước 0,25%, metanol), các phân đoạn mong muốn được thu gom, làm bay hơi, được hòa tan trong metanol và

được xử lý bằng HCl 2M trong ete. Tách chất rắn bằng cách lọc để thu được hợp chất 86 dưới dạng muối HCl.

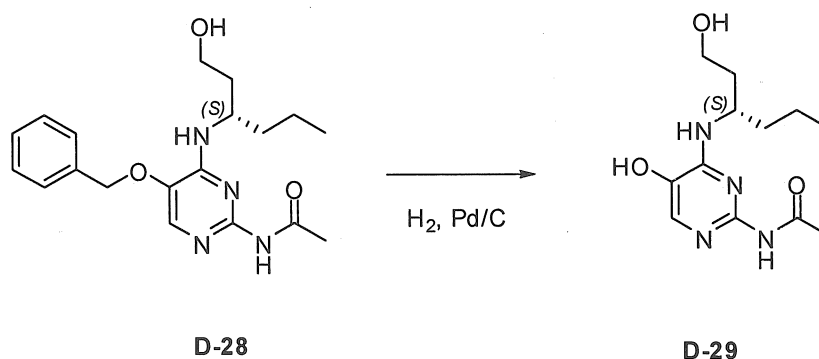
Điều chế hợp chất 87



Bước 1. Cho dung dịch C-2 (500 mg, 1,8 mmol), hợp chất AA-10 (692 mg, 4,5 mmol) và triethylamin (0,75 mL, 5,4 mmol) trong axetonitril (30 mL) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ kèm theo khuấy. Để phản ứng nguội và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong diclometan và rửa bằng nước muối biển. Làm khô lớp hữu cơ (magie sulfat), loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và loại bỏ dung môi của dịch lọc để thu được dầu, hợp chất D-28.

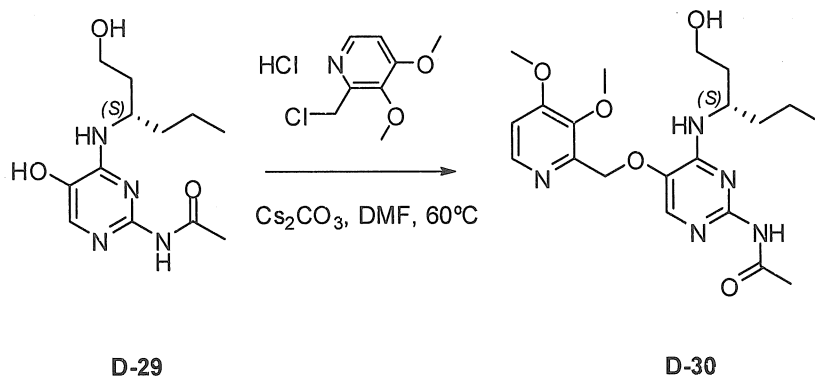
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{19}H_{26}N_4O_3$: 358,20; xác định được 359 $[M+H]^+$

1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 0,85 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 1,19 - 1,37 (m, 2 H) 1,38 - 1,53 (m, 1 H) 1,53 - 1,75 (m, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 3,38 - 3,48 (m, 2 H) 4,19 - 4,31 (m, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 6,69 (d, $J=9,15$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,41 (m, 3 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H)



Bước 2. Điều chế hợp chất D-29 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất D-21. Thêm THF vào để làm tăng khả năng hòa tan của hợp chất D-29.

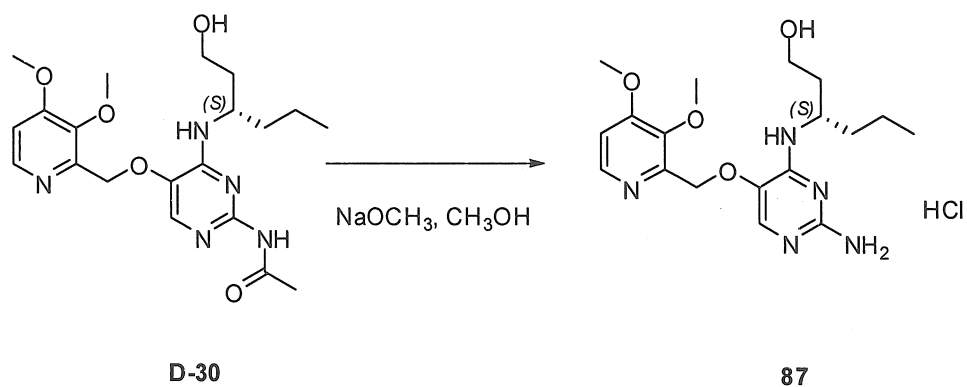
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{12}H_{20}N_4O_3$: 268,15; xác định được 269 $[M+H]^+$



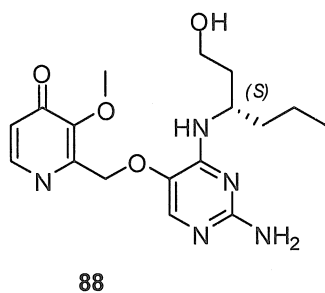
Bước 3. Khuấy hỗn hợp của hợp chất D-29 (5 g, 18,6 mmol) và xesi cacbonat (18,2 g, 55,9 mmol) trong DMF (80 mL) trong bình tam giác đáy tròn 250 mL ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 30 phút. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 60°C và thêm vào từng giọt dung dịch 2-clometyl-3,4-dimetoxy pyridin hydroclorua (3,97 g, 17,7 mmol) trong DMF (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 60°C. Để phản ứng nguội và loại bỏ muối bằng cách lọc. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất D-30 được sử dụng luôn cho bước tiếp theo.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{20}H_{29}N_5O_5$: 419,22; xác định được 420 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 0,83 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 2 H), 1,41 - 1,71 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 3,34 - 3,40 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,17 - 4,29 (m, 1 H), 4,41 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,79 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,24 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,75 (s, 1 H)

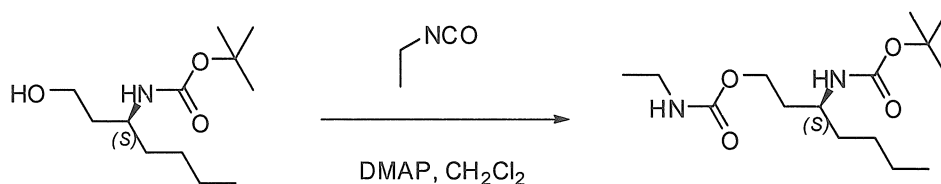


Bước 4. Điều chế hợp chất 87 theo cùng phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 79 từ hợp chất trung gian D-16. Tinh chế hợp chất 87 bằng sắc ký pha đảo (Hyperprep C18 HS BDS. Pha động (Gradient từ 90% amoni bicacbonat trong nước 0,25%, 10% axetonitril đến 0% amoni bicacbonat trong nước 0,25%, 100% axetonitril). Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, hoàn nguyên trong metanol và xử lý bằng HCl 2M trong ete và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng, muối HCl của hợp chất 87.



Tách muối HCl của hợp chất 87 bằng sắc ký lỏng pha đảo dẫn đến tách đồng thời hợp chất 88 ở hiệu suất thấp. Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng, hợp chất 88.

Điều chế hợp chất 89



AA-8

AA-12

Bước 1. Cho hợp chất AA-8 (2 g, 8,65 mmol), diclometan (6 mL), etyl isoxyanat (1,6 mL, 10,38 mmol), và DMAP (21 mg, 0,173 mmol) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất AA-12 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{15}H_{30}N_2O_4$: 302,22; xác định được 303 $[M+H]^+$

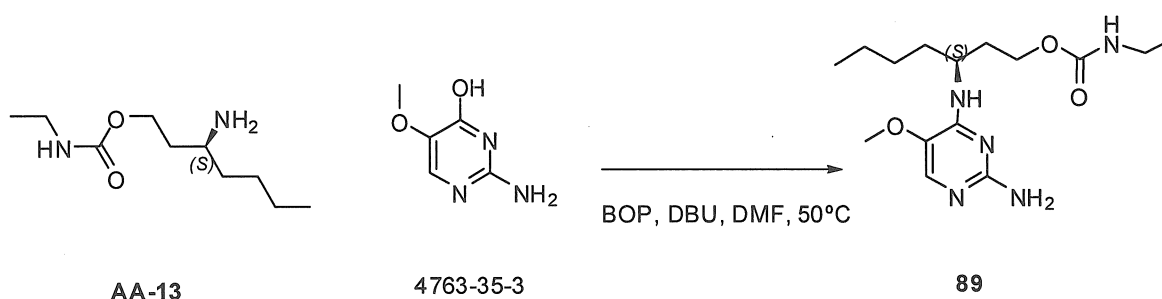


AA-12

AA-13

Bước 2. Cho chất thô AA-12 (2,61 g, 8,65 mmol), và diclometan (30 mL) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL. Thêm HCl (20 mL, 4M trong dioxan) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_{10}H_{22}N_2O_2$: 202,17; xác định được 203 $[M+H]^+$



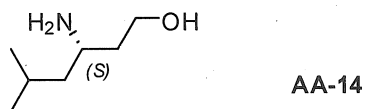
AA-13

4763-35-3

89

Bước 3. Cho 2-amino-4-hydroxy-5-metoxypyrimidin (500 mg, 3,54 mmol), hydroDMF khan (30 mL), hợp chất AA-13 (1,27 g, 5,31 mmol), DBU (2,12 mL, 14,17 mmol), và BOP (1,96 g, 4,43 mmol) vào bình tam giác đáy tròn loại 100 mL được trang bị thanh khuấy từ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được phân tách giữa nước muối và etyl axetat. Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô (magie sulfat), loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế chất thô bằng sắc ký lỏng pha đảo (RP Vydac Denali C18 - 10µm, 250 g, 5 cm. Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 trong nước 0,25%, metanol), các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 89.

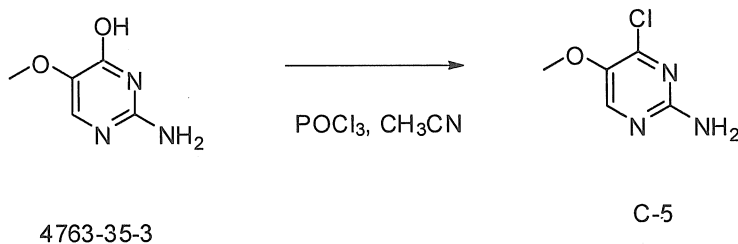
Điều chế hợp chất 261



Bước 1. Điều chế hợp chất AA-14 theo phương pháp điều chế hợp chất AA-10, bằng cách sử dụng aldehyt khởi đầu thích hợp.

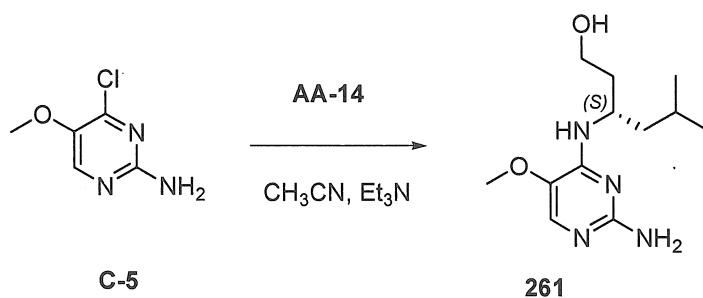
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}$: 131,13; xác định được 132 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ phần triệu 0,81 - 0,89 (m, 6 H), 1,15 - 1,25 (m, 2 H), 1,33 - 1,47 (m, 1 H), 1,54 - 1,69 (m, 2 H), 2,71 (br. s., 3 H), 2,88 - 2,98 (m, 1 H), 3,69 - 3,80 (m, 2 H)



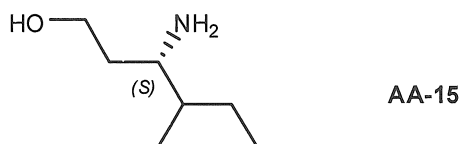
Bước 2. Điều chế hợp chất C-5 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất C-2 từ nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường. Chất thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_5H_6ClN_3O$: 159,02;
xác định được 160 $[M+H]^+$



Bước 3. Kết hợp hợp chất C-5 với hợp chất AA-14 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1, ngoại trừ sử dụng axetonitril làm dung môi, để thu được hợp chất 261.

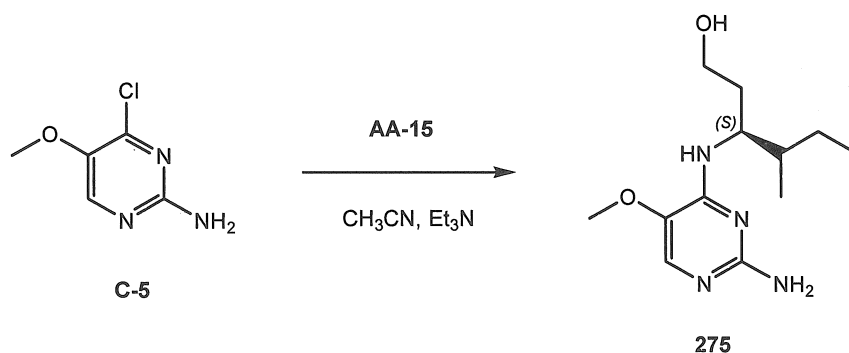
Điều chế hợp chất 275



Bước 1. Điều chế hợp chất AA-15 theo phương pháp điều chế hợp chất AA-10, bằng cách sử dụng aldehyt ban đầu thích hợp.

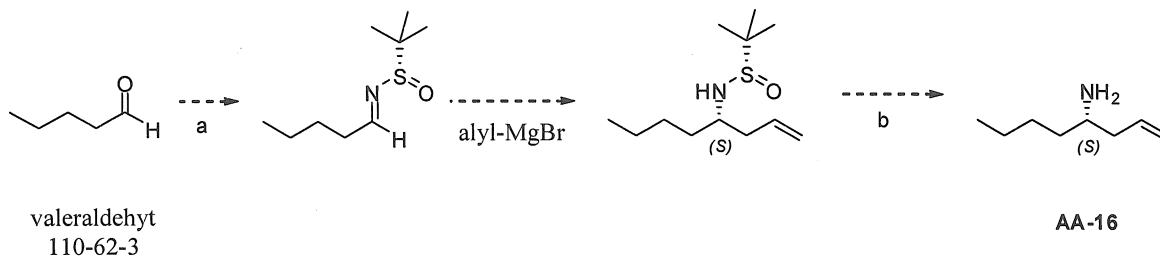
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $C_7H_{17}NO$: 131,13;
xác định được 132 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 0,81 - 0,89 (m, 6 H), 1,05 - 1,20 (m, 1 H), 1,27 - 1,40 (m, 1 H), 1,43 - 1,77 (m, 3 H), 3,05 - 3,19 (m, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 2 H), 4,82 (br. s., 1 H), 7,94 (d, $J=18,6$ Hz, 2 H)



Bước 2. Kết hợp hợp chất C-5 với hợp chất AA-15 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1, ngoại trừ sử dụng axetonitril làm dung môi, để thu được hợp chất 275.

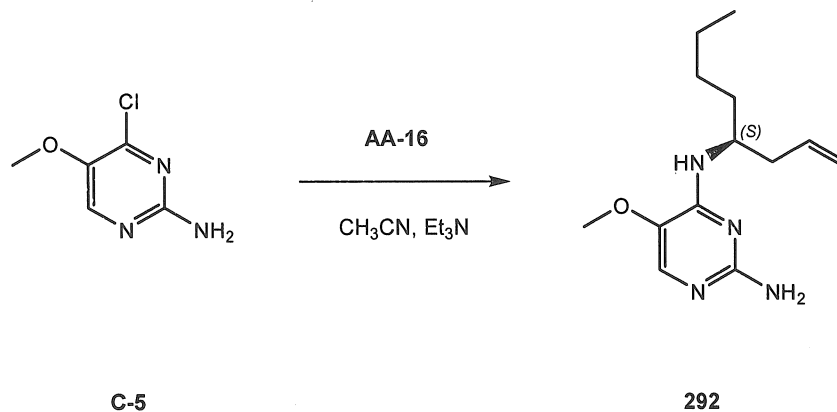
Điều chế hợp chất 292



- a) MgSO_4 (5 đương lượng), PP TS (0,05 đương lượng), CH_2Cl_2 , nhiệt độ trong phòng,
b) HCl trong ete, loại bỏ sản phẩm phụ bằng cách lọc

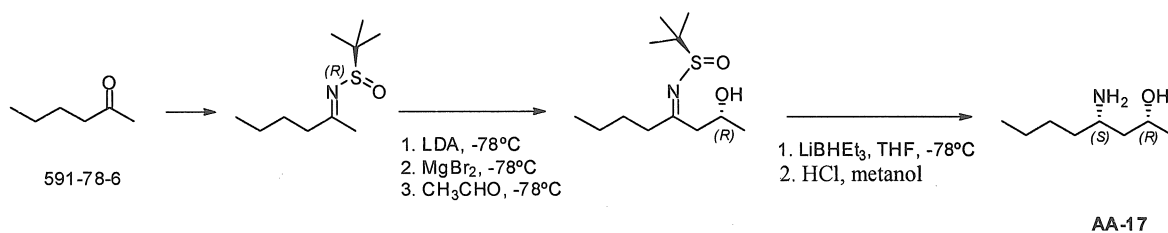
Bước 1. Điều chế hợp chất AA-16 theo phương pháp được nêu trong tài liệu Chem. Rev., 2010, Vol. 110, No. 6, 3600-3740.

LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$: 127,14; xác định được 128 $[\text{M}+\text{H}]^+$



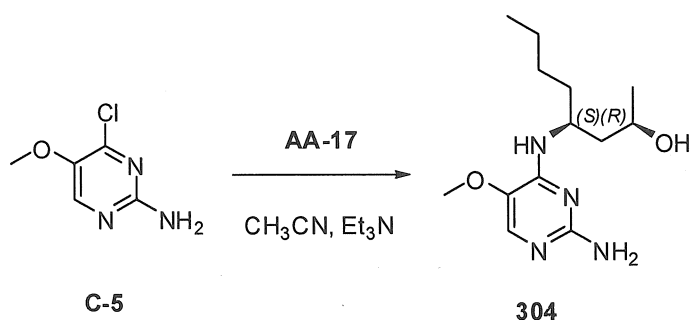
Bước 2. Kết hợp hợp chất C-5 với hợp chất AA-16 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1, ngoại trừ sử dụng axetonitril làm dung môi, để thu được hợp chất 292.

Điều chế hợp chất 300



Bước 1. Điều chế hợp chất AA-17 theo phương pháp được nêu trong tài liệu Chem. Rev., 2010, Vol. 110, No. 6, 3600-3740.

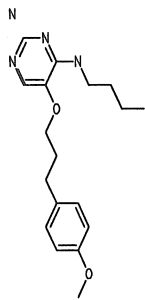
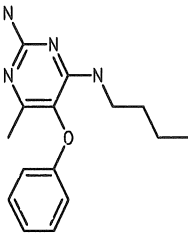
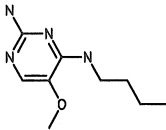
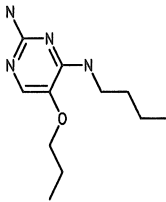
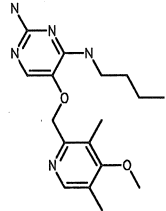
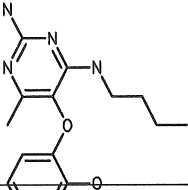
LC-MS: Phân tích nguyên tố bằng đốt cháy được tính cho C₈H₁₉NO: 145,15; xác định được 146 [M+H]⁺

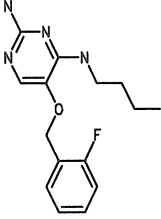
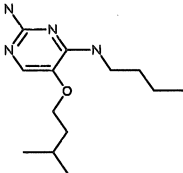
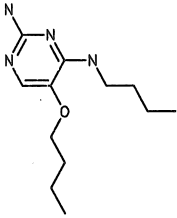
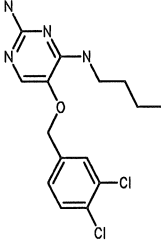
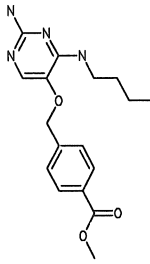


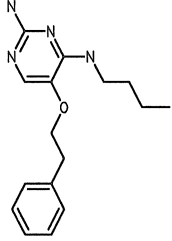
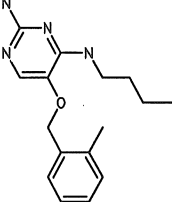
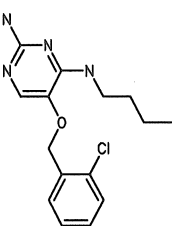
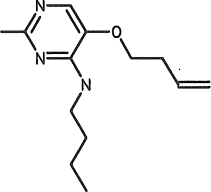
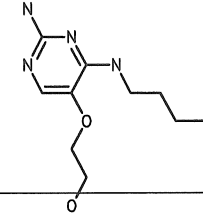
Bước 2. Kết hợp hợp chất C-5 với hợp chất AA-17 theo phương pháp được sử dụng để điều chế hợp chất 1, ngoại trừ sử dụng axetonitril làm dung môi, để thu được hợp chất 304.

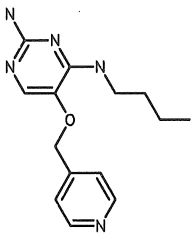
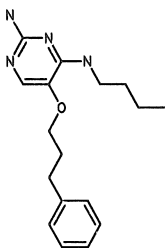
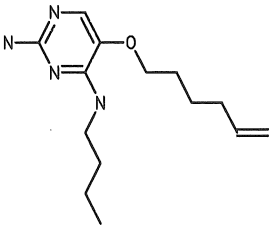
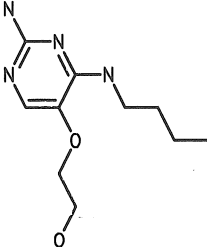
Bảng I: Hợp chất có công thức (I).

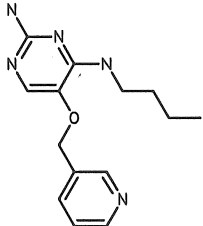
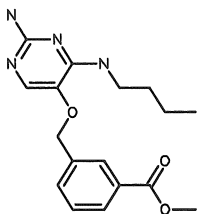
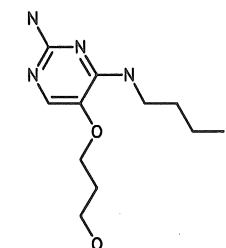
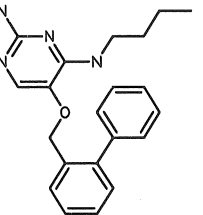
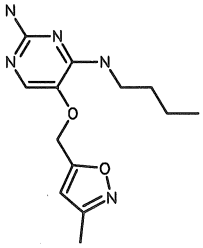
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
1		272,16	273	4,51,B	¹ H NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ phần triệu 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 3,38 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 5 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
2		330,21	331	2,46, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,43 - 1,59 (m, 2 H), 1,88 - 2,07 (m, 2 H), 2,65 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,24 - 3,37 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,54 (br. s., 2 H), 4,99 - 5,14 (m, 1 H), 6,72 - 6,82 (m, 2 H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H)
3		272,16	273	1,54, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,80 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,33 - 1,47 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H), 3,20 - 3,34 (m, 2 H), 4,74 (br. s., 2 H), 4,79 (br. s., 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 6,91 - 7,01 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H)
4		196,13	197	0,49, A	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 2 H), 1,56 - 1,68 (m, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H)
5		224,16	225	0,83, A	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,30 - 1,40 (m, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,83 (m, J=7,5 Hz, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 3,34 - 3,48 (m, 2 H), 3,99 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 5,39 - 5,52 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H)
6		331,20	332	0,88, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,34 (m, 2 H), 1,48 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,26 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,96 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)
7		302,17	303	1,55, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,80 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,12 - 1,29 (m, 2 H), 1,34 - 1,47 (m, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 3,21 - 3,31 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,67 (br. s., 2 H), 4,93 - 5,04 (m, 1

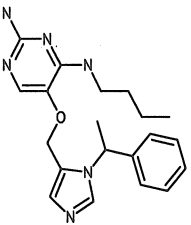
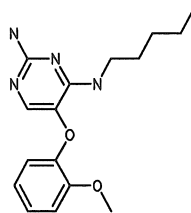
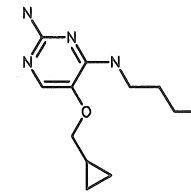
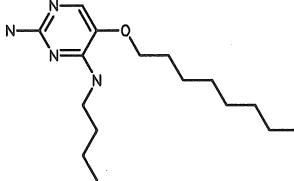
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H), 6,55 - 6,62 (m, 1 H), 6,76 (td, J=7,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 2 H)
8		290,15	291	1,64, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,82 - 0,94 (m, 3 H), 1,22 - 1,39 (m, 2 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 3,24 - 3,38 (m, 2 H), 4,51 (br. s., 2 H), 4,92 (s, 2 H), 5,16 (br. s., 1 H), 6,97 - 7,15 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H)
9		252,20	253	2,33, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,84 - 0,93 (m, 9 H), 1,24 - 1,39 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,53 - 1,62 (m, 2 H), 1,70 (dd, J=13,5, 6,7 Hz, 1 H), 3,28 - 3,38 (m, 2 H), 3,84 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 4,47 (br. s., 2 H), 5,04 - 5,16 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H)
10		238,18	239	2,15, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 - 0,90 (m, 3 H), 0,89 - 0,95 (m, 3 H), 1,25 - 1,44 (m, 4 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 3,27 - 3,39 (m, 2 H), 3,82 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,57 (br. s., 2 H), 5,05 - 5,21 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H)
11		340,09	341	1,98, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,36 (m, 2 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 3,24 - 3,36 (m, 2 H), 4,55 (br. s., 2 H), 4,80 (s, 2 H), 5,00 - 5,11 (m, 1 H), 7,11 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,38 (d, J=2,5 Hz, 2 H)
12		330,17	331	1,66, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,28 (dd, J=15,2, 7,2 Hz, 2 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,61 (br. s., 2 H), 4,91 (s, 2 H), 5,07 - 5,17 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,35 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,97 (d, J=8,2

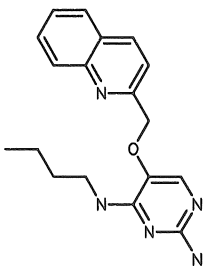
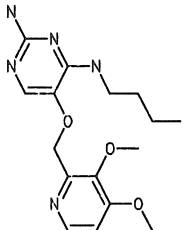
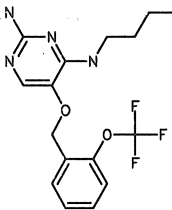
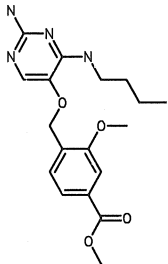
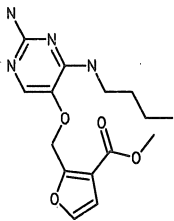
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					Hz, 2 H)
13		286,18	287	2,29, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,17 - 1,31 (m, 2 H), 1,33 - 1,46 (m, 2 H), 2,98 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 4,03 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (br. s., 2 H), 4,83 - 4,97 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 3 H), 7,23 - 7,31 (m, 3 H)
14		286,18	287	1,75, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,28 (dd, J=15,3, 7,3 Hz, 2 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 3,26 - 3,37 (m, 2 H), 4,79 - 4,84 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 7,11 - 7,27 (m, 4 H), 7,31 (s, 1 H)
15		306,12	307	1,79, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,37 (m, 2 H), 1,42 - 1,57 (m, 2 H), 3,24 - 3,38 (m, 2 H), 4,54 (br. s., 2 H), 4,97 (s, 2 H), 5,14 - 5,24 (m, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H)
16		236,16	237	1,98, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 2,43 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 3,27 - 3,37 (m, 2 H), 3,87 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,51 (br. s., 2 H), 5,02 - 5,09 (m, 2 H), 5,10 - 5,18 (m, 1 H), 5,79 (ddt, J=17,1, 10,3, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H)
17		240,16	241	1,52, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,33 (dq, J=15,0, 7,2 Hz, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 3,32 (m, J=7,1, 7,1, 5,7 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,54 - 3,62 (m, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 2 H), 4,57 (br. s., 2

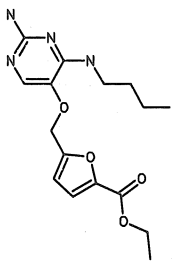
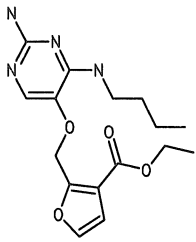
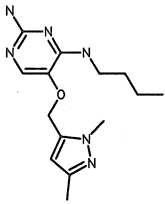
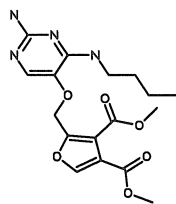
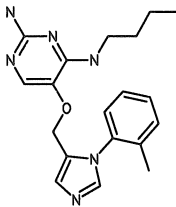
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H), 5,55 - 5,69 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H)
18		273,16	274	0,58, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,32 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H), 3,35 (td, J=7,0, 6,0 Hz, 2 H), 4,59 (br. s., 2 H), 4,92 (s, 2 H), 5,11 - 5,19 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 8,54 - 8,59 (m, 2 H)
19		300,20	301	2,46, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 1,50 (m, J=6,7 Hz, 2 H), 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 2,66 - 2,79 (m, 2 H), 3,37 (d, J=4,5 Hz, 2 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 5,68 - 5,88 (m, 1 H), 7,05 - 7,37 (m, 6 H)
20		264,20	265	2,38, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,44 - 1,61 (m, 4 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,07 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,36 (td, J=7,0, 5,9 Hz, 2 H), 3,84 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,60 (br. s., 2 H), 4,90 - 4,98 (m, 1 H), 5,02 (q, J=1,6 Hz, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 5,77 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H)
21		226,14	227	0,82, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 - 1,46 (m, 2 H), 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 3,20 (br. s., 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 2 H), 3,88 - 3,94 (m, 2 H), 3,95 - 4,00 (m, 2 H), 4,62 (br. s., 2 H), 5,68 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
22		273,16	274	0,807, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,29 - 1,45 (m, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,39 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 4,57 (br. s., 2 H), 4,97 (s, 2 H), 5,08 - 5,19 (m, 1 H), 7,34 (dd, J=7,8, 4,9 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,71 (m, J=7,8 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J=4,7, 1,3 Hz, 1 H), 8,67 (d, J=1,5 Hz, 1 H)
23		330,17	331	1,65, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 - 1,47 (m, 2 H), 1,56 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,62 (br. s., 2 H), 5,00 (s, 2 H), 5,15 - 5,25 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,49 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,99 - 8,13 (m, 2 H)
24		240,16	241	0,97, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,95 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,31 - 1,46 (m, 2 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 2,01 (quin, J=6,0 Hz, 2 H), 2,61 (br. s., 1 H), 3,30 - 3,45 (m, 2 H), 3,84 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 4,01 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,55 (br. s., 2 H), 5,31 - 5,42 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H)
25		348,20	349	2,02, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,45 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 2 H), 4,60 (br. s., 2 H), 4,87 (s, 2 H), 5,10 (m, J=5,2 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,31 - 7,47 (m, 8 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H)
26		277,15	278	1,69, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,46 (m, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 3,39 (td, J=7,1, 5,9 Hz, 2 H), 4,70 (br. s., 2 H), 5,00 (s, 2 H), 5,18 - 5,27 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H)

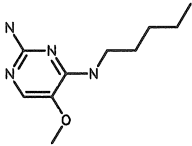
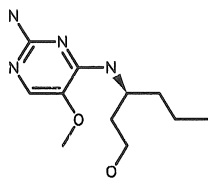
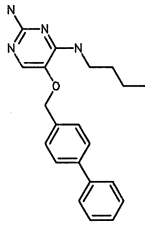
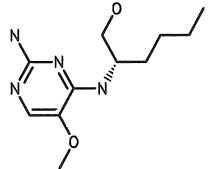
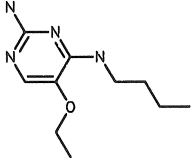
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
27		295,20	296	0,67, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,47 (m, 2 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 4 H), 2,69 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 3,41 (td, J=7,1, 5,9 Hz, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 4 H), 3,98 (t, J=5,4 Hz, 2 H), 4,60 (br. s., 2 H), 5,85 - 5,98 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H)
28		267,17	268	0,94, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,50 (m, 2 H), 1,55 - 1,70 (m, 2 H), 2,06 (d, J=3,4 Hz, 2 H), 2,15 (dt, J=13,0, 6,4 Hz, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 2 H), 3,42 (td, J=7,1, 5,8 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,70 (br. s., 2 H), 5,34 - 5,44 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H)
29		249,16	250	1,18, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,50 (m, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 2,15 (dt, J=13,0, 6,4 Hz, 2 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 3,42 (td, J=7,1, 5,8 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,70 (br. s., 2 H), 5,45 - 5,59 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H)
30		225,16	226	0,20, E	¹ H NMR (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,22 - 1,37 (m, 2 H), 1,49 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 2,89 (t, J=5,0 Hz, 2 H), 3,29 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,81 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H)
31		238,18	239	2,16, E	¹ H NMR (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ phần triệu 0,97 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,05 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 1,27 - 1,48 (m, 2 H), 1,54 - 1,73 (m, 2 H), 1,99 - 2,22 (m, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 3,68 - 3,79 (m, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H)

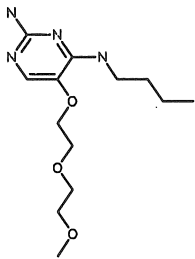
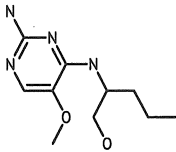
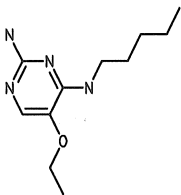
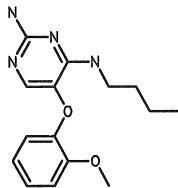
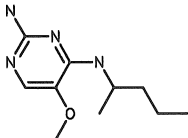
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
37		366,22	367	0,84, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H), 1,81 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,21 (dt, J=13,4, 6,9 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 4,87 (d, J=12,4 Hz, 1 H), 5,52 - 5,61 (m, 3 H), 6,12 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,99 (s, 1 H)
38		302,17	303	0,99, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 - 0,94 (m, 3 H), 1,26 (s, 1 H), 1,29 - 1,39 (m, 4 H), 1,60 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 5,50 - 5,64 (m, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 6,92 (dd, J=7,3, 1,3 Hz, 1 H), 6,95 - 7,01 (m, 2 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H)
39		236,16	237	1,91, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,31 - 0,43 (m, 2 H), 0,63 - 0,78 (m, 2 H), 0,99 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,16 - 1,31 (m, 1 H), 1,35 - 1,49 (m, 2 H), 1,65 (quin, J=7,4 Hz, 2 H), 3,43 - 3,59 (m, 2 H), 3,72 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 6,02 - 6,18 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H)
40		294,24	295	2,83, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,77 - 0,85 (m, 3 H), 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,15 - 1,40 (m, 8 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,77 (m, J=13,3 Hz, 2 H), 3,33 (td, J=7,0, 5,9 Hz, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 1 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 3,81 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 4,41 (br. s., 2 H), 5,03 - 5,14 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
41		323,17	324	0,90, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,36 (m, 2 H), 1,52 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,27 - 3,33 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 2 H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 8,43 (d, J=8,4 Hz, 1 H)
42		333,18	334	0,76, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,90 (s, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 6,72 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 8,23 (d, J=5,5 Hz, 1 H)
43		356,15	357	1,07, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,28 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,49 (quin, J=7,2 Hz, 2 H), 3,28 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 6,40 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,37 - 7,54 (m, 3 H), 7,70 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1 H)
44		360,18	361	0,95, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,38 (dq, J=15,1, 7,4 Hz, 2 H), 1,57 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,63 - 4,72 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 5,32 (br. s., 1 H), 7,40 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,57 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H)
45		320,15	321	0,83, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 (s, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 6,52 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,95 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
46		334,16	335	0,89, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,21 - 1,29 (m, 2 H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,47 (quin, J=7,4 Hz, 2 H), 3,25 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 6,41 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H)
47		334,16	335	0,93, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,26 - 1,34 (m, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 2 H), 4,21 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 6,42 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,78 - 7,86 (m, 1 H)
48		290,19	291	0,73, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,26 (dd, J=15,2, 7,5 Hz, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,91 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,44 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H)
49		378,15	379	0,83, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,27 (dd, J=15,2, 7,5 Hz, 2 H), 1,46 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 5,00 (s, 2 H), 5,68 (s, 2 H), 6,38 - 6,48 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H)
50		352,20	353	0,82, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,18 - 1,31 (m, 2 H), 1,37 - 1,49 (m, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 3,19 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 4,61 (br. s., 2 H), 5,53 (s, 2 H), 5,93 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,32 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 3 H), 7,82 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
51		340,15	341	1,06, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,34 (m, 2 H), 1,49 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,63 (m, J=7,7 Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 2 H)
52		277,15	278	0,78, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 3,27 (q, J=6,7 Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,61 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,50 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H)
53		338,16	339	1,00, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 2 H), 1,49 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,29 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 6,45 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=12,8, 6,6 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,60 (dd, J=11,0, 9,5 Hz, 1 H)
54		254,17	255	0,68, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,14 - 1,33 (m, 4 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,56 - 1,72 (m, 2 H), 3,40 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,05 - 4,18 (m, 1 H), 4,39 (br. s., 1 H), 5,45 (s, 2 H), 6,13 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H)
55		226,14	227	0,52, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,19 - 1,35 (m, 2 H), 1,45 (dt, J=13,5, 4,4 Hz, 1 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 3,30 - 3,49 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,05 (td, J=8,8, 5,0 Hz, 1 H), 4,36 - 4,96 (m, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,89 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
56		210,15	211	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 - 0,98 (m, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 4 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H), 3,39 (td, J=7,2, 5,8 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,42 (br. s., 2 H), 5,14 (br. s., 1 H), 7,37 (s, 1 H)
57		240,16	241	0,58, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,15 - 1,34 (m, 2 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,56 - 1,73 (m, 2 H), 3,40 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,04 - 4,22 (m, 1 H), 4,40 (br. s., 1 H), 5,46 (s, 2 H), 6,13 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,35 (br. s., 1 H)
58		348,20	349	1,16, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 - 0,93 (m, 3 H), 1,20 - 1,36 (m, 2 H), 1,53 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H), 7,51 - 7,60 (m, 4 H), 7,64 - 7,73 (m, 3 H), 8,42 - 8,50 (m, 1 H), 12,15 (d, J=4,8 Hz, 0 H)
59		240,16	241	0,62, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,79 - 0,90 (m, 3 H), 1,16 - 1,34 (m, 4 H), 1,37 - 1,49 (m, 1 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H), 3,17 - 3,51 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,95 - 4,11 (m, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,89 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H)
60		210,15	211	3,93, B	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,83 - 0,92 (m, 3 H), 1,22 - 1,29 (m, 2 H), 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,52 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,36 - 3,42 (m, 2 H), 3,96 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,48 (br. s., 2 H), 8,36 (t, J=5,9 Hz, 1 H)

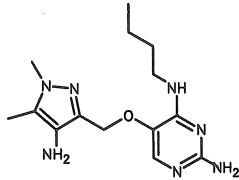
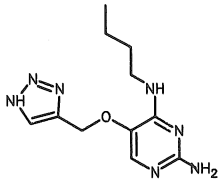
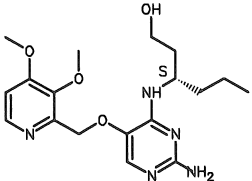
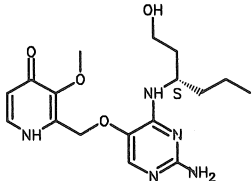
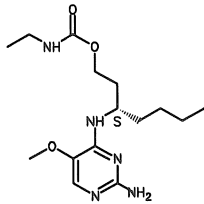
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
61		284,18	285	0,68, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,37 (m, 2 H), 1,44 - 1,55 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,26 - 3,31 (m, 2 H), 3,47 (dd, J=5,5, 3,7 Hz, 2 H), 3,56 - 3,60 (m, 2 H), 3,65 (dd, J=5,5, 3,7 Hz, 2 H), 3,90 (dd, J=5,3, 3,8 Hz, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 6,28 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H)
62		226,14	227	0,52, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,48 (m, 2 H), 1,50 - 1,67 (m, 2 H), 3,61 (dd, J=10,9, 6,9 Hz, 1 H), 3,76 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,87 - 4,00 (m, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 1 H), 4,45 (br. s., 2 H), 5,22 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H)
63		224,16	225	3,23, C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,29 (dd, J=15,3, 7,5 Hz, 2 H), 1,24 (m, J=3,0 Hz, 2 H), 1,32 - 1,38 (m, 3 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 3,40 - 3,44 (m, 2 H), 3,98 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49 (br. s., 2 H), 8,39 (t, J=5,8 Hz, 1 H)
64		288,16	289	0,91, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,26 (s, 1 H), 1,37 (dd, J=15,1, 7,5 Hz, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,31 - 5,44 (m, 1 H), 5,60 - 5,71 (m, 1 H), 6,87 - 7,01 (m, 3 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H)
65		210,15	211	0,73, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 - 0,99 (m, 3 H), 1,18 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,55 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 4,40 (br. s., 2 H), 4,94 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H)

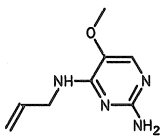
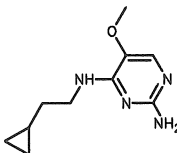
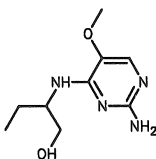
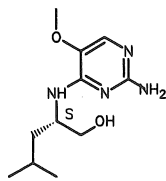
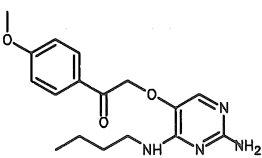
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
66		250,10	251	0,66, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 3,50 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,54 (br. s., 2 H), 5,21 - 5,31 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H)
67		346,16	347	0,56, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,35 (m, 2 H), 1,50 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,88 (s, 2 H), 5,57 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 7,33 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,48 (dd, J=7,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,0 Hz, 1 H)
68		240,16	241	0,61, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,96 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,19 (ddd, J=13,6, 8,8, 7,3 Hz, 1 H), 1,53 (ddd, J=13,5, 7,5, 4,1 Hz, 1 H), 1,75 (ddd, J=6,6, 4,2, 2,3 Hz, 1 H), 3,65 - 3,71 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 3,80 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 4,64 (br. s., 2 H), 5,39 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H)
69		286,18	287	1,00, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,23 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 - 1,57 (m, 2 H), 1,58 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 5,39 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 11,05 - 11,32 (m, 1 H)
70		238,18	239	3,56, C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,83 - 0,92 (m, 3 H), 1,22 - 1,31 (m, 7 H), 1,35 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 3,40 - 3,44 (m, 2 H), 3,99 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 7,47 (br. s., 2 H), 8,39 (t, J=5,8 Hz, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
71		258,15	259	0,94, A	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 - 0,91 (m, 3 H), 1,24 - 1,30 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 3,37 (td, J=7,1, 5,9 Hz, 2 H), 4,97 (br. s., 3 H), 6,92 - 6,97 (m, 2 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H)
72		226,14	227	0,52, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,18 - 1,36 (m, 2 H), 1,45 (dd, J=8,9, 4,9 Hz, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 3,40 (d, J=16,6 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,95 - 4,13 (m, 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,44 (s, 2 H), 5,88 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H)
73		240,16	241	0,63, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,81 - 0,90 (m, 3 H), 1,17 - 1,37 (m, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,54 - 1,66 (m, 1 H), 2,51 (dt, J=3,7, 1,8 Hz, 1 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,04 (td, J=8,7, 5,0 Hz, 1 H), 4,43 - 4,91 (m, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 5,90 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H)
74		360,22	361	0,94, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 1,95 - 2,09 (m, 2 H), 2,70 (t, J=7,7 Hz, 2 H), 3,42 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 6,72 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,43 (br. s., 2 H), 8,32 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 11,77 (d, J=5,3 Hz, 1 H)
75		389,24	390	0,88, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,15 - 1,38 (m, 4 H), 1,58 (m, J=13,3, 13,3, 7,0 Hz, 1 H), 1,67 - 1,83 (m, 2 H), 1,84 - 1,99 (m, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,41 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,38 (dt, J=9,0, 4,7 Hz, 1 H),

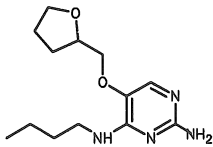
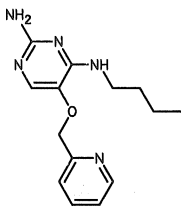
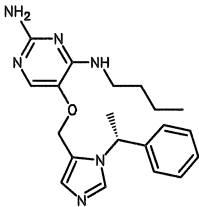
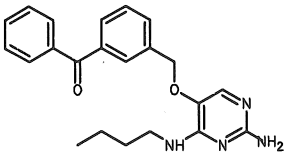
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					5,35 (s, 2 H), 7,51 (br, s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,96 (br. s., 1 H), 12,20 (br. s., 1 H)
76		361,21	362	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,18 - 1,36 (m, 2 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 6 3,29 - 3,48 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,03 (td, J=8,7, 4,6 Hz, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 4,91 - 5,05 (m, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,19 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)
77		302,17	303	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,50 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 2 H), 4,51 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 6 4,95 (s, 2 H), 5,19 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 6,42 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H)
78		274,15	275	0,59, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,51 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 6 5,68 (s, 2 H), 6,78 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76 (dd, J=8,4, 4,9 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 9,21 (dd, J=5,0, 1,5 Hz, 1 H)
79		334,21	335	0,7, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,15 - 1,34 (m, 4 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 6 H), 3,73 (s, 3 H), 4,02 (td, J=8,8, 4,8 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,94 (s, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 5,85 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
80		360,19	361	0,63, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,14 - 1,34 (m, 4 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,67 (m, 1 H), 3,36 - 3,48 (m, 2 H), 3,99 - 6,41 (m, 1 H), 4,69 (br. s., 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 6,00 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,72 (dd, J=7,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H)
81		348,23	349	0,73, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,11 - 1,37 (m, 4 H), 1,47 - 1,63 (m, 2 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 3,40 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,30 (m, J=8,0 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 7,48 (br. s., 2 H), 7,55 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 11,96 (d, J=5,3 Hz, 1 H)
82		372,22	373	1,15, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,77 - 0,91 (m, 3 H) 1,17 - 1,37 (m, 4 H) 1,75 - 1,91 (m, 2 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 2,74 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 3,87 (q, J=6,02 Hz, 2 H) 4,58 (q, J=7,28 Hz, 1 H) 5,71 (br. s., 2 H) 6,53 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,15 - 7,35 (m, 5 H) 7,43 (br. s., 1 H)
83		316,19	317	0,95, D	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,31 (m, 2 H), 1,33 - 1,46 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,71 (dd, J=5,5, 3,7 Hz, 2 H), 3,96 (dd, J=5,5, 3,7 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 5,60 (s, 2 H), 6,26 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 5 H), 7,41 (s, 1 H)
84		303,17	304	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H) 1,36 - 1,49 (m, 2 H) 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 4,16 (dd, J=5,27, 3,26 Hz, 2 H) 4,26 - 4,44 (m, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 2

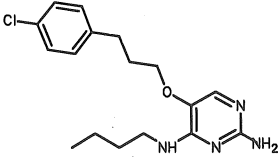
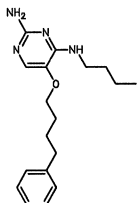
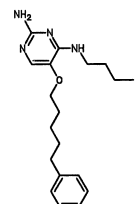
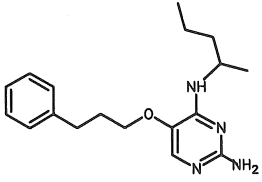
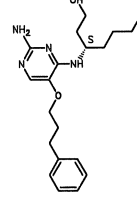
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H) 7,44 (s, 1 H) 8,30 - 8,52 (m, 2 H)
85		305,20	306	0,45, D	không có
86		263,15	264	0,58, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 - 0,92 (m, 2 H) 1,18 - 1,36 (m, 2 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 3,23 - 3,52 (m, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,53 (br. s., 2 H) 7,61 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,38 (br.s, 1 H) 12,08 (s, 1 H)
87		377,21	378	0,7, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,19 - 1,32 (m, 2 H) 1,49 - 1,59 (m, 1 H) 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 3,35 - 3,48 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 4,35 - 4,51 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 7,52 (br. s., 2 H) 7,56 (br. s., 1 H) 7,71 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=6,27 Hz, 1 H) 8,82 (br. s., 1 H) 12,01 (d, J=4,27 Hz, 1 H)
88		395,16	396	0,48, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 - 0,91 (m, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,47 - 1,55 (m, 2 H), 1,57 - 1,78 (m, 2 H), 3,45 (dd, J=6,9, 6,1 Hz, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 4,06 - 4,22 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,07 (br. s., 1 H), 6,40 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,67 (d, J=6,5 Hz, 1 H)
89		325,21	326	0,87, H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,78 Hz, 3 H) 0,99 (t, J=7,15 Hz, 3 H) 1,11 - 1,36 (m, 4 H) 1,49 (m, J=5,00 Hz, 2 H) 1,77 (q, J=6,78 Hz, 2 H) 2,97 (quin, J=6,78 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,90 (m, J=4,00 Hz, 2 H) 4,05 - 4,25 (m, 1 H) 5,40 (br. s., 2 H) 6,17 (d, J=9,03 Hz, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					6,99 (br, t, J=1,00, 1,00 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)
90		180,10	181	0,47, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 3,78 (s, 3 H), 4,06 (tt, J=5,7, 1,5 Hz, 2 H), 4,44 (br. s., 2 H), 5,15 (dq, J=10,3, 1,4 Hz, 1 H), 5,23 (br, s, 1 H), 5,23 (dq, J=17,1, 1,7 Hz, 1 H), 5,94 (ddt, J=17,2, 10,3, 5,6, 5,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H)
91		208,13	209	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,05 - 0,13 (m, 2 H), 0,42 - 0,52 (m, 2 H), 0,65 - 0,80 (m, 1 H), 1,50 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,49 (td, J=7,0, 5,9 Hz, 2 H), 3,73 - 3,80 (m, 3 H), 4,42 (br. s., 2 H), 5,27 (br. s., 1 H), 7,36 (s, 1 H)
92		212,13	213	0,42, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 3,38 (dt, J=10,7, 5,3 Hz, 1 H), 3,45 (dt, J=10,4, 5,1 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,85 - 4,02 (m, 1 H), 4,66 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 5,45 (br, s, 1 H), 5,88 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H)
93		240,16	241	0,61, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (dd, J=6,7, 4,9 Hz, 6 H), 1,31 - 1,49 (m, 2 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,15 (tq, 6 J=9,7, 4,8 Hz, 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,42 (s, 2 H), 5,88 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H)
94		330,17	331	1,65, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,49 (m, 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 2 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 3,88 - 3,96 (m, 3 H), 4,84 (br. s., 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,15 (br. s., 1 H), 6,94 - 7,05 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,86 - 7,98 (m, 2 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
95		290,15	291	1,67, E	¹ H NMR (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,33 (m, 2 H), 1,36 - 1,52 (m, 2 H), 3,26 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 6,94 - 7,05 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 3 proton không bền không được nhìn thấy,
96		300,20	301	1,09, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 4 H), 1,46 - 1,51 (m, 2 H), 1,52 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 5,17 (q, J=6,3 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 6,34 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H)
97		214,12	215	0,53, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 1,68 - 1,87 (m, 4 H), 3,46 (q, J=6,5 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 4,43 (br, s, 2 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 4,55 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 5,19 (br. s., 1 H), 7,37 (s, 1 H)
98		286,18	287	0,96, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,45 - 1,50 (m, 2 H), 1,52 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 5,16 (q, J=6,4 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 6,33 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H)
99		286,18	287	0,97, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,44 - 1,50 (m, 2 H), 1,52 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 2 H), 5,17 (q, J=6,3 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 6,35 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H)

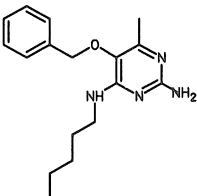
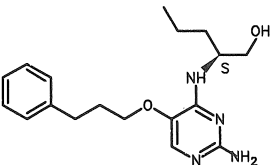
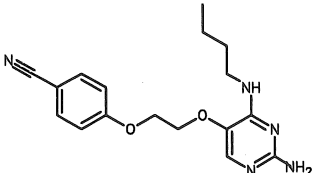
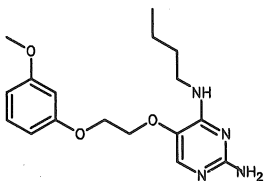
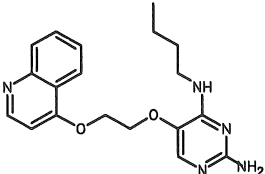
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
100		266,17	267	1,4, E	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 3,38 (td, J=7,0, 5,8 Hz, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,82 - 3,95 (m, 3 H), 4,13 - 4,27 (m, 1 H), 4,73 (br. s., 2 H), 5,84 (br. s., 1 H), 7,42 (s, 1 H)
101		273,16	274	1,28, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 3,35 (td, J=7,0, 5,8 Hz, 2 H), 4,53 (br. s., 2 H), 4,97 (s, 2 H), 5,91 (br. s., 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,30 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,66 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=4,7 Hz, 1 H)
102		366,22	367	0,83, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,26 (dq, J=14,8, 7,3 Hz, 2 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,82 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 3,12 - 3,29 (m, 2 H), 4,63 (d, J=12,5 Hz, 1 H), 4,87 (d, J=12,9 Hz, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 5,58 (q, J=6,9 Hz, 1 H), 6,08 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 2 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H)
103		376,19	377	2,52, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,82 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 2 H), 1,38 - 1,51 (m, 2 H), 3,22 - 3,34 (m, 2 H), 4,50 (br. s., 2 H), 4,92 (s, 2 H), 5,05 - 5,15 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 4 H), 7,43 - 7,52 (m, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 4 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
104		268,19	269	1,74, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (td, J=7,4, 5,0 Hz, 6 H), 1,20 (s, 3 H), 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 4 H), 1,81 - 2,20 (m, 1 H), 3,33 (td, J=7,0, 5,8 Hz, 2 H), 3,60 - 3,69 (m, 2 H), 4,55 (br. s., 2 H), 5,40 (br. s., 1 H), 7,19 (s, 1 H)
105		254,17	255	1,56, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,84 - 0,93 (m, 3 H), 1,27 (s, 6 H), 1,28 - 1,39 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 3,34 (td, J=7,0, 5,8 Hz, 2 H), 3,62 - 3,65 (m, 3 H), 4,62 (br. s., 2 H), 5,37 - 5,55 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H)
106		240,16	241	0,64, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,15 - 1,35 (m, 2 H), 1,44 - 1,60 (m, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 3,35 - 3,38 (m, 1 H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 3,77 (s, 3 H), 4,36 - 4,49 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,44 (br. s., 2 H), 8,16 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 11,88 (br. s., 1 H)
107		336,18	337	2,57, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,97 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 2,01 - 2,14 (m, 2 H), 2,78 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,33 - 3,47 (m, 2 H), 3,91 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,55 (br. s., 2 H), 5,12 (br. s., 1 H), 6,74 - 6,88 (m, 2 H), 7,07 - 7,22 (m, 1 H), 7,31 (s, 1 H)
108		378,11	379	2,62, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 1,96 - 2,09 (m, 2 H), 2,73 - 2,90 (m, 2 H), 3,26 - 3,43 (m, 2 H), 3,87 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,43 (br. s., 2 H), 5,09 (br. s., 1 H), 6,93 - 7,06 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 3 H), 7,48 (d, J=8,2 Hz, 1 H)

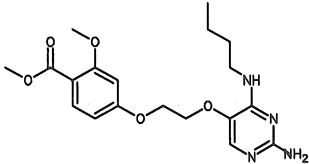
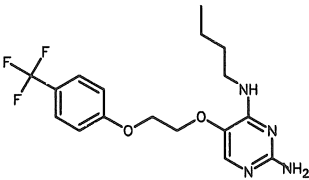
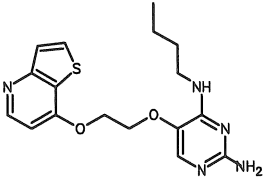
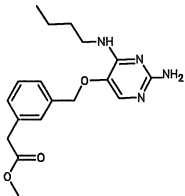
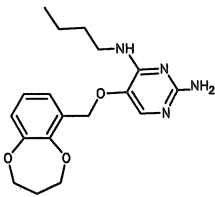
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
109		334,16	335	2,68, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,83 - 0,97 (m, 3 H), 1,25 - 1,41 (m, 2 H), 1,50 (dt, J=14,6, 7,3 Hz, 2 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,68 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,24 - 3,40 (m, 2 H), 3,82 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 4,42 (br. s., 2 H), 4,95 (br. s., 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,16 - 7,22 (m, 3 H)
110		314,21	315	2,64, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,31 (dq, J=15,0, 7,3 Hz, 2 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,65 - 1,78 (m, 4 H), 2,61 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,27 - 3,38 (m, 2 H), 3,77 - 3,89 (m, 2 H), 4,48 (br. s., 2 H), 5,09 (br. s., 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 3 H), 7,18 - 7,23 (m, 3 H)
111		328,23	329	2,75, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,43 (m, 4 H), 1,44 - 1,55 (m, 2 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 2,57 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 3,25 - 3,37 (m, 2 H), 3,80 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,45 (br. s., 2 H), 5,07 (br. s., 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 3 H), 7,17 - 7,24 (m, 3 H)
112		314,21	315	1,12, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,11 (d, J=6,53 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 2 H) 1,36 - 1,59 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,65 - 2,78 (m, 2 H) 3,83 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 1 H) 5,60 (s, 2 H) 5,99 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,14 - 7,32 (m, 5 H) 7,33 (s, 1 H)
113		358,24	359	1,04, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,79 - 0,87 (m, 3 H) 1,18 - 1,31 (m, 4 H) 1,42 - 1,59 (m, 2 H) 1,59 - 1,75 (m, 2 H) 1,94 - 2,02 (m, 2 H) 2,66 - 2,75 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 4,10 - 4,18 (m, 1 H) 4,44 - 4,49 (m, 1 H) 5,71 (br. s., 2 H) 6,25 (br.

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					s., 1 H) 7,12 - 7,31 (m, 5 H) 7,33 (s, 1 H)
114		342,24	343	1,25, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,28 Hz, 6 H) 1,13 - 1,38 (m, 4 H) 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 2,72 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 4,01 - 4,21 (m, 1 H) 5,59 (br. s., 2 H) 5,92 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,15 - 7,43 (m, 5 H)
115		344,22	345	0,98, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,82 - 0,88 (m, 3 H) 0,89 (d, J=6,86 Hz, 3 H) 1,06 - 1,17 (m, 1 H) 1,44 - 1,53 (m, 1 H) 1,71 - 1,78 (m, 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 2 H) 2,72 (t, J=7,67 Hz, 2 H) 3,48 - 3,60 (m, 2 H) 3,84 - 3,90 (m, 2 H) 3,90 - 3,96 (m, 1 H) 4,38 (t, J=5,25 Hz, 1 H) 5,21 (br. s., 2 H) 5,55 (d, J=8,88 Hz, 1 H) 7,14 - 7,31 (m, 5 H) 7,37 (s, 1 H)
116		329,15	330	0,9, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,21 - 1,33 (m, 2 H) 1,42 - 1,53 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,52 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J=3,51, 1,76 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,14 (d, J=3,26 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,96 (dd, J=1,76, 0,50 Hz, 1 H)
117		290,19	291	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,28 (quin, J=1,00 Hz, 2 H) 1,43 - 1,52 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,76 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,10 (s, 1 H) 6,26 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H)
118		353,19	354	0,97, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,20 - 1,30 (m, 2 H) 1,40 - 1,49 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 4,87 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,40 (t,

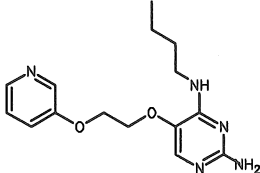
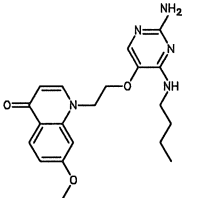
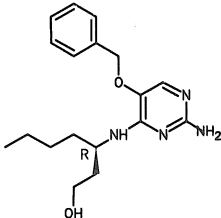
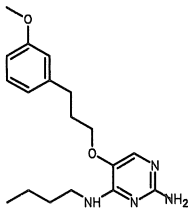
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					J=5,77 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 3 H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H)
119		330,13	331	0,99, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,21 - 1,33 (m, 2 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H) 3,16 - 3,29 (m, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,39 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=3,51, 1,25 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H)
120		320,15	321	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,22 - 1,32 (m, 2 H) 1,42 - 1,52 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,94 (s, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,38 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=3,51 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,51 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H)
121		341,15	342	0,89, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 2 H) 1,39 - 1,55 (m, 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,93 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H)
122		287,17	288	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,23 - 1,37 (m, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,29 - 3,33 (m, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 7,20 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,71 (t, J=7,65 Hz, 1 H)
123		323,17	324	0,87, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,82 - 0,91 (m, 3 H) 1,18 - 1,28 (m, 2 H) 1,38 - 1,47 (m, 2 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 6,49 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,71 (ddd, J=8,41, 7,03, 1,13 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, J=8,09, 6,96, 1,25 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,38 - 8,42 (m, 1 H) 8,48

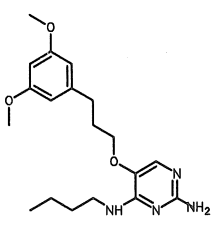
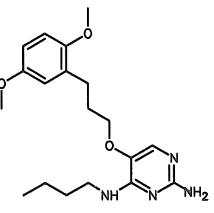
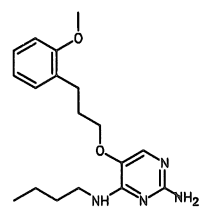
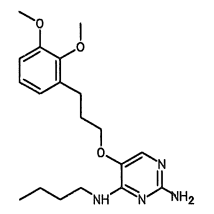
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					(d, J=5,77 Hz, 1 H)
124		300,20	301	1,08, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,16 - 1,37 (m, 4 H), 1,53 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 3,37 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 4,36 (br. s., 2 H), 4,83 (s, 2 H), 7,29 - 7,58 (m, 5 H), 8,30 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 12,68 (br. s., 1 H)
125		330,21	331	0,9, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,19 - 1,38 (m, 2 H) 1,40 - 1,51 (m, 1 H) 1,51 - 1,62 (m, 1 H) 1,94 - 2,02 (m, 2 H) 2,66 - 2,76 (m, 2 H) 3,38 - 3,48 (m, 2 H) 3,83 (td, J=6,34, 2,64 Hz, 2 H) 4,00 - 4,10 (m, 1 H) 4,69 (br. s., 1 H) 5,48 (s, 2 H) 5,72 - 5,79 (m, 1 H) 7,05 - 7,33 (m, 5 H) 7,35 (s, 1 H)
126		327,17	328	0,84, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,19 - 1,31 (m, 2 H) 1,37 - 1,48 (m, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,30 - 4,42 (m, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,22 (s, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H)
127		332,18	333	0,94, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,80 - 0,91 (m, 3 H) 1,20 - 1,32 (m, 2 H) 1,37 - 1,50 (m, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,13 (dd, J=5,52, 3,26 Hz, 2 H) 4,23 (dd, J=5,52, 3,26 Hz, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,49 - 6,59 (m, 3 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H)
128		353,19	354	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,76 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,11 - 1,21 (m, 2 H) 1,32 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 3,15 - 3,22 (m, 2 H) 4,32 - 4,36 (m, 2 H) 4,52 - 4,56 (m, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 7,07 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 1 H) 7,74 (ddd,

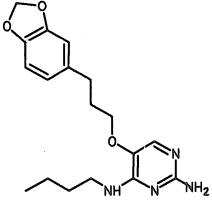
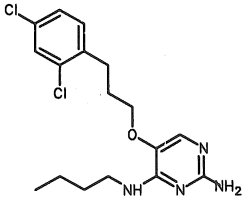
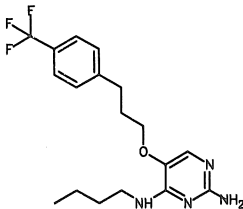
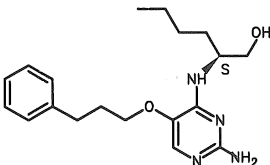
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					J=8,41, 6,90, 1,25 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,28, 1,00 Hz, 1 H) 8,73 (d, J=5,27 Hz, 1 H)
129		362,20	363	0,92, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,78 - 0,93 (m, 3 H) 1,12 - 1,35 (m, 2 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 4,07 - 4,17 (m, 2 H) 4,21 (dd, J=5,52, 3,01 Hz, 2 H) 5,58 (br. s., 2 H) 6,09 - 6,12 (m, 1 H) 6,14 (d, J=2,26 Hz, 2 H) 6,21 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H)
130		362,20	363	0,87, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H) 1,39 - 1,48 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,11 - 4,18 (m, 2 H) 4,22 - 4,29 (m, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,18 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 6,66 - 6,74 (m, 2 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 7,47 (s, 1 H)
131		370,16	371	1,05, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,18 - 1,30 (m, 2 H) 1,36 - 1,47 (m, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,33 - 4,43 (m, 2 H) 5,61 (s, 2 H) 5,98 (s, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,63 (d, J=7,78 Hz, 2 H)
132		390,19	391	0,86, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,19 - 1,32 (m, 2 H) 1,37 - 1,49 (m, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,16 (dd, J=5,27, 3,26 Hz, 2 H) 4,32 (dd, J=5,27, 3,26 Hz, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 6,18 (s, 1 H) 7,14 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,53, 2,01 Hz, 1 H)
133		392,21	393	0,84, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,20 - 1,34 (m, 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H) 3,14 - 3,28 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 3,75 (s, 6 H) 4,13 (dd, J=5,52, 3,26 Hz, 2 H) 4,23 (dd,

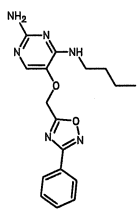
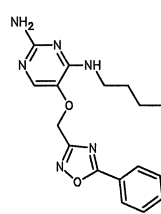
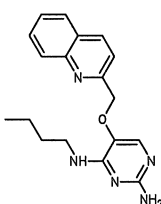
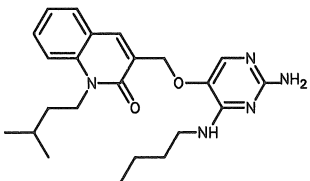
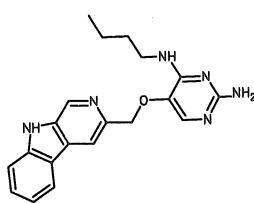
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					J=5,52, 3,01 Hz, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,22 (s, 1 H) 6,28 (s, 2 H) 7,46 (s, 1 H)
134		390,19	391	0,83, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,20 - 1,30 (m, 2 H) 1,39 - 1,48 (m, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,13 - 4,19 (m, 2 H) 4,34 (dd, J=5,27, 3,26 Hz, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,63 (dd, J=8,66, 2,38 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,71 (d, J=8,53 Hz, 1 H)
135		370,16	371	1,06, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,18 - 1,34 (m, 2 H) 1,36 - 1,47 (m, 2 H) 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,29 - 4,41 (m, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,21 (s, 1 H) 7,17 (m, J=8,53 Hz, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,67 (m, J=8,53 Hz, 2 H)
136		359,14	360	0,77, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,81 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,16 - 1,25 (m, 2 H) 1,34 - 1,42 (m, 2 H) 3,19 - 3,25 (m, 2 H) 4,24 - 4,28 (m, 2 H) 4,55 - 4,60 (m, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,16 (s, 1 H) 7,07 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,53 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=5,52 Hz, 1 H)
137		344,18	345	0,88, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,22 - 1,34 (m, 2 H) 1,44 - 1,54 (m, 2 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 6,39 (s, 1 H) 7,22 (d, J=6,00 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 (s, 1 H)
138		344,18	345	0,94, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 3,26 - 3,32 (m, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 4 H) 4,89

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					(s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 6,31 (s, 1 H) 6,88 - 7,04 (m, 2 H) 7,12 (d, J=6,70 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H)
139		385,17	386	0,93, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 2 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 4,84 - 4,98 (m, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,13 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 8,34 (d, J=5,52 Hz, 1 H)
140		362,20	363	0,71, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,18 - 1,34 (m, 2 H) 1,37 - 1,52 (m, 2 H) 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,07 - 4,15 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,47 (dd, J=8,66, 2,89 Hz, 1 H) 6,60 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H)
141		383,20	384	0,82, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,77 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,12 - 1,26 (m, 2 H) 1,28 - 1,37 (m, 2 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,29 - 4,34 (m, 2 H) 4,51 (dd, J=5,14, 3,14 Hz, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 6,93 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=9,16, 2,64 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 8,00 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,65 (d, J=5,27 Hz, 1 H)
142		425,24	426	1, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,77 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,13 - 1,19 (m, 2 H) 1,28 - 1,35 (m, 6 H) 1,28 - 1,35 (m, 2 H) 3,05 - 3,15 (m, 1 H) 3,16 - 3,21 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,29 - 4,32 (m, 2 H) 4,50 - 4,52 (m, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 6,22 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,08 (dd, J=9,29, 2,51 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,93 (d, J=9,03 Hz, 1 H)

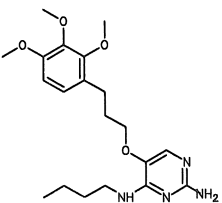
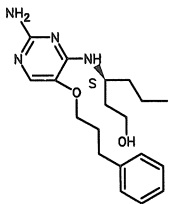
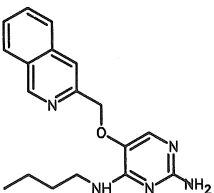
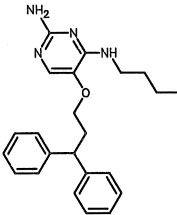
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
143		303,17	304	0,68, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 2 H) 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 2 H) 4,27 - 4,40 (m, 2 H) 5,60 (s, 2 H) 6,27 (s, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,19 (dd, J=4,52, 1,25 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,76 Hz, 1 H)
144		383,20	384	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,19 - 1,25 (m, 2 H) 1,39 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 3,17 - 3,22 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,59 (m, J=4,90, 4,90 Hz, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 5,86 (s, 1 H) 5,97 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 8,04 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=9,03 Hz, 1 H)
145		330,21	331	2,18, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,76 - 0,87 (m, 3 H), 1,14 - 1,31 (m, 5 H), 1,33 - 1,57 (m, 3 H), 1,80 (m, J=11,4, 5,1, 2,7 Hz, 1 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 4,03 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,81 - 4,89 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 5 H), 7,39 (s, 1 H)
146		330,21	331	1,03, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,97 - 2,08 (m, 2 H), 2,69 - 2,78 (m, 6 2 H), 3,42 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,90 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 6,73 - 6,78 (m, 1 H), 6,78 - 6,83 (m, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,43 (br. s., 2 H), 8,32 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 11,83 (br. s., 1 H)

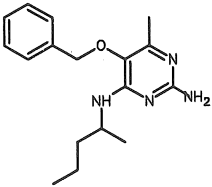
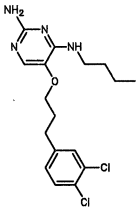
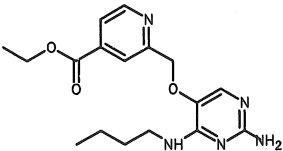
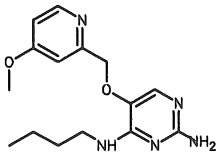
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
147		360,22	361	1,02, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 - 1,37 (m, 2 H), 1,55 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 3,42 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 3,71 (s, 6 H), 3,89 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 6,31 - 6,35 (m, 1 H), 6,38 (d, J=2,3 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,39 (br. s., 2 H), 8,31 (s, 1 H)
148		360,22	361	1,03, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,23 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,68 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,41 (q, 6 J=6,8 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 6,69 - 6,77 (m, 2 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,41 (br. s., 2 H), 8,31 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,70 (s, 1 H)
149		330,21	331	1,06, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 - 1,37 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 1,92 - 2,05 (m, 2 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H), 3,41 (q, 6 J=6,9 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,90 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 6,87 (td, J=7,4, 1,0 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,11 - 7,23 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,40 (br. s., 2 H), 8,31 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,67 (br. s., 1 H)
150		360,22	361	1,02, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,69 - 2,76 (m, 2 H), 3,41 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,91 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,79 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 6,87 - 6,92 (m, 1 H), 6,99 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,44 (br. s., 2 H), 8,31 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 11,81 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
151		344,18	345	1, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,68 (t, J=7,5 6 Hz, 2 H), 3,42 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,88 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 5,94 - 5,99 (m, 2 H), 6,67 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,42 (br. s., 2 H), 8,31 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,77 (br. s., 1 H)
152		368,12	369	1,13, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 - 0,95 (m, 3 H), 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,82 - 2,90 (m, 2 H), 3,42 6 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,92 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,38 - 7,40 (m, 2 H), 7,43 (br. s., 2 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 8,32 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,80 (br. s., 1 H)
153		368,18	369	1,15, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,31 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,56 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,87 (t, J=7,8 6 Hz, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 2 H), 3,92 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,43 (br. s., 1 H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 8,33 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 11,83 (br. s., 1 H)
154		344,22	345	0,98, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,90 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 4 H) 1,44 - 1,67 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 2,73 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 3,41 - 3,64 (m, 2 H) 3,81 - 3,96 (m, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 1 H) 4,80 (br. s., 1 H) 6,69 (br. s., 2 H) 6,99 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,14 - 7,34 (m, 5 H) 7,39 (s, 1 H) 7,90 (br. s., 1 H)

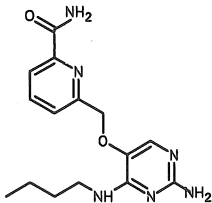
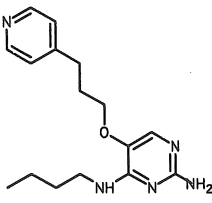
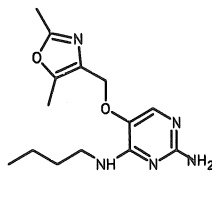
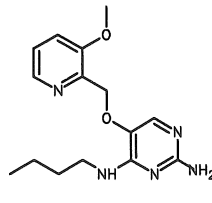
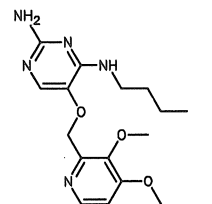
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
155		340,16	341	0,99, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 1,20 - 1,37 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 3,39 - 3,47 (m, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 7,55 - 7,67 (m, 5 H) 7,71 (s, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
156		340,16	341	0,97, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,21 - 1,33 (m, 2 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 7,58 (br. s., 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 2 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 11,98 (br. s., 1 H)
157		323,17	324	0,33, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ phần triệu 0,90 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,25 - 1,37 (m, 2 H) 1,50 - 1,61 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 7,54 (br. s., 2 H) 7,59 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 7,69 (t, J=7,40 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H) 8,08 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 11,94 (br. s., 1 H)
158		409,25	410	1,21, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,00 (d, J=6,78 Hz, 6 H) 1,31 - 1,41 (m, 2 H) 1,48 - 1,63 (m, 4 H) 1,70 - 1,80 (m, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 4,28 - 4,37 (m, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 7,08 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 7,31 (t, J=7,28 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,57 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=7,15, 1,38 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=7,78, 1,25 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H)
159		362,19	363	0,89, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,27 - 1,37 (m, 2 H) 1,49 - 1,57 (m, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,56 (dd, J=6,90, 1,13 Hz, 1

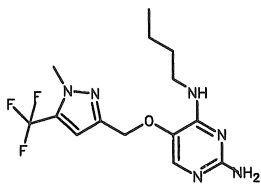
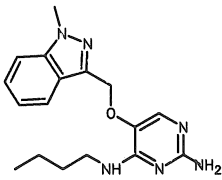
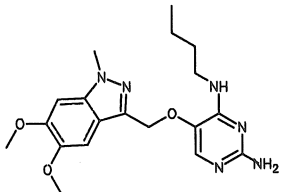
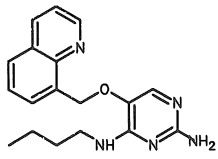
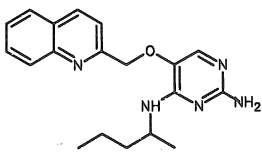
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H) 7,59 - 7,62 (m, 1 H) 8,25 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,88 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 11,64 (s, 1 H)
160		390,23	391	0,95, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,94 - 2,12 (m, 2 H), 2,70 (t, J=7,7 6 Hz, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,70 - 3,79 (m, 6 H), 3,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 6,51 (s, 2 H), 7,27 (br. s., 2 H), 7,39 (s, 1 H), 8,15 (t, J=5,6 Hz, 1 H)
161		390,23	391	0,97, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,89 - 2,03 (m, 2 H), 2,64 (t, J=7,3 6 Hz, 2 H), 3,38 - 3,46 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,48 (br. s., 2 H), 8,30 (t, J=5,9 Hz, 1 H)
162		368,18	369	1,15, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,31 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 6 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,97 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 7,17 (br. s., 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,97 (t, J=5,6 Hz, 1 H)
163		360,22	361	1,05, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 2,63 (t, J=7,4 6 Hz, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,86 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,44 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,29 (br. s., 2 H), 7,35 (s, 1

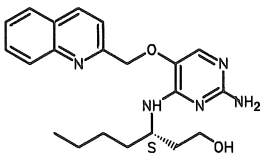
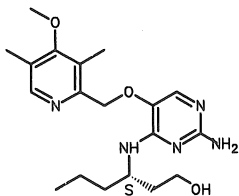
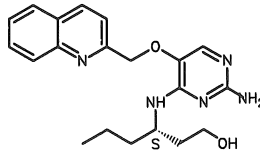
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H), 8,14 (t, J=5,9 Hz, 1 H)
164		390,23	391	1,02, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,90 - 2,03 (m, 2 H), 2,66 (t, J=7,5 6 Hz, 2 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,76 (s, 6 H), 3,86 - 3,95 (m, 2 H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,46 (br. s., 2 H), 8,30 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,94 (br. s., 1 H)
165		344,22	345	0,97, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,21 - 1,34 (m, 2 H) 1,41 - 1,57 (m, 2 H) 1,57 - 1,70 (m, 2 H) 1,94 - 2,01 (m, 2 H) 2,69 - 2,75 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 3,82 (td, J=6,34, 1,88 Hz, 2 H) 4,11 - 4,18 (m, 1 H) 4,45 (t, J=5,02 Hz, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,00 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,11 - 7,31 (m, 5 H) 7,33 (s, 1 H)
166		323,17	324	5,32, G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,02 - 1,14 (m, 2 H) 1,23 - 1,38 (m, 2 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,55 (s, 2 H) 6,79 (br. s., 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,70 (ddd, J=8,16, 6,90, 1,00 Hz, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 8,00 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,16 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
167		376,23	377	1,18, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 3,40 - 3,48 (m, 2 H), 3,78 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,32 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 10 H), 7,49 (br. s., 2 H), 8,33 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H), 214

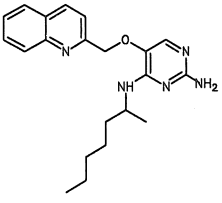
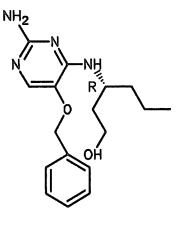
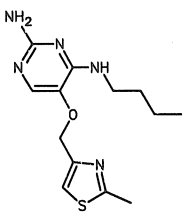
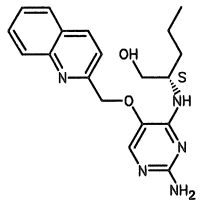
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
168		300,20	301	1,06, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,19 - 1,31 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 1 H), 1,52 - 1,64 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 4,07 (br. s., 2 H), 4,15 - 4,27 (m, 1 H), 4,78 - 4,91 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 3 H), 7,44 - 7,48 (m, 2 H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H)
169		368,12	369	1,19, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,31 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,55 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,96 - 2,09 (m, 2 H), 2,74 - 2,83 (m, 6 2 H), 3,42 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,90 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,44 (br. s., 1 H), 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,31 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,84 (br. s., 1 H)
170		345,18	346	0,36, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,24 - 1,33 (m, 2 H), 1,35 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,55 (m, J=7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 2 H), 3,42 (q, 6 J=6,9 Hz, 2 H), 4,38 (q, J=7,1 Hz, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 7,56 (br. s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,85 (dd, J=5,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,61 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 8,82 (dd, J=5,0, 0,8 Hz, 1 H), 12,05 (br. s., 1 H)
171		303,17	304	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,31 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,59 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,44 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 6 H), 5,36 (s, 2 H), 7,41 - 7,51 (m, 1 H), 7,52 - 7,69 (m, 4 H), 8,71 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 9,06 (br. s., 1 H), 12,08 (br. s., 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
172		435,23	436	1,02, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,22 - 1,36 (m, 2 H), 1,52 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,03 (dd, J=17,1, 2,0 Hz, 2 H), 3,32 (q, J=6,9 6 Hz, 2 H), 3,40 (dd, J=17,2, 6,1 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,95 (s, 2 H), 5,29 - 5,37 (m, 1 H), 5,94 (br. s., 2 H), 7,07 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H)
173		387,23	388	0,96, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,31 (dq, J=15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 1,62 - 1,86 (m, 6 H), 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 6 3,43 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 7,62 (br. s, 2 H), 7,65 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 9,06 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 12,21 (br. s., 1 H)
174		389,21	390	0,73, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,57 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 2,28 - 2,43 (m, 6 1 H), 3,42 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 3,79 (td, J=8,4, 4,8 Hz, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 5,27 (s, 2 H), 5,30 - 5,37 (m, 1 H), 7,49 - 7,69 (m, 4 H), 8,31 (s, 1 H), 8,92 (br. s., 1 H), 11,99 - 12,13 (m, 1 H)
175		373,21	374	0,52, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,35 - 0,44 (m, 2 H), 0,61 - 0,69 (m, 2 H), 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,23 - 1,39 (m, 1 H), 1,23 - 1,39 (m, 2 H), 1,58 6 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,43 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 4,18 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,62 (br. s, 2 H), 7,64 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 9,04 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 12,16 (d, J=4,8 Hz, 1 H)

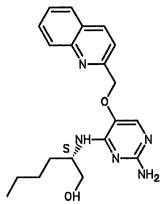
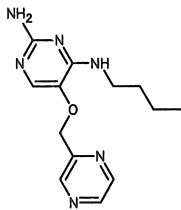
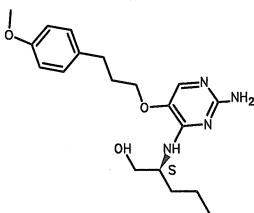
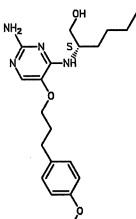
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
176		316,16	317	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,28 (dq, J=15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 2 H), 3,29 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 5,52 (br, s, 2 H), 6,59 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,79 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,98 - 8,02 (m, 1 H), 8,04 (br, s, 1 H)
177		301,19	302	0,74, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,38 (m, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,73 - 2,80 (m, 2 H), 3,23 - 6 3,32 (m, 2 H), 3,82 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 6,32 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 8,42 - 8,51 (m, 2 H)
178		291,17	292	0,77, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,34 (m, 2 H), 1,52 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,37 (q, J=6,8 Hz, 6 2 H), 4,85 (s, 2 H), 7,57 (br. s., 3 H), 8,32 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 12,26 (br. s., 1 H)
179		303,17	304	0,77, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,51 - 1,59 (m, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 7,50 (br. s., 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 8,73 - 8,91 (m, 1 H), 11,86 (d, J=5,5 Hz, 1 H)
180		333,18	334	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,18 - 1,37 (m, 2 H) 1,51 - 1,66 (m, 2 H) 3,33 - 3,53 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 5,44 (s, 2 H) 7,62 (br. s., 2 H) 7,73 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 8,63 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 9,58 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 12,45 (br. s.,

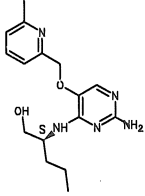
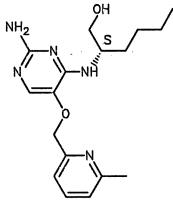
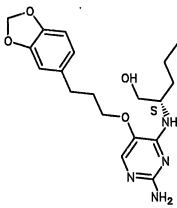
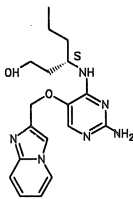
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					1 H)
181		344,16	345	0,93, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,17 - 1,32 (m, 2 H) 1,47 - 1,56 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 5,02 (s, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,48 (br. s., 2 H) 7,56 (s, 1 H) 8,35 (t, J=6,02 Hz, 1 H) 11,85 (br. s., 1 H)
182		326,19	327	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,15 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,48 (m, 2 H) 3,15 - 3,26 (m, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 6,28 (s, 1 H) 7,15 (td, J=7,53, 0,75 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 1 H) 7,62 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H)
183		386,21	387	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 1,12 - 1,27 (m, 2 H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,18 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 7,12 (d, J=9,29 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H)
184		323,17	324	0,93, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,71 - 1,80 (m, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 7,56 (br. s., 2 H), 7,67 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H), 8,05 - 8,14 (m, 2 H), 8,60 (dd, J=8,3, 1,3 Hz, 1 H), 8,67 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 9,04 (dd, J=4,3, 1,8 Hz, 1 H), 12,01 (d, J=4,8 Hz, 1 H)
185		337,19	338	0,95, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,21 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,28 - 1,40 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 4,23 (dd, J=7,9, 7,2 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 6,70 (d, J=8,5 Hz, 1 H),

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					7,40 (s, 1 H), 7,54 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,56 - 7,60 (m, 1 H), 7,74 (ddd, J=8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=8,3 Hz, 1 H)
186		381,22	382	0,9, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,80 - 0,89 (m, 3 H), 1,20 - 1,35 (m, 5 H), 1,44 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 1,59 (dd, J=8,3, 5,8 Hz, 2 H), 1,86 - 1,98 (m, 1 H), 3,11 - 3,40 (m, 2 H), 3,55 (dd, J=10,8, 3,0 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J=5,0, 3,3 Hz, 1 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 6,32 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,57 (ddd, J=8,1, 7,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,75 (ddd, J=8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=8,5 Hz, 1 H) được lấy trên bazơ tự do
187		375,23	376	0,81, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,47 - 1,63 (m, 1 H), 1,69 - 1,88 (m, 2 H), 1,89 - 2,04 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,41 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,36 - 4,50 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,53 (br. s., 2 H), 7,86 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,19 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 12,35 (d, J=5,3 Hz, 1 H)
188		367,20	368	0,78, H	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,25 - 1,43 (m, 3 H) 1,50 - 1,59 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,92 - 3,32 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,60 (m, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,83 (s, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 5,73 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 1 H) 7,73 (ddd, J=8,47, 6,96, 1,38 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,18 (d,

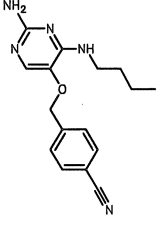
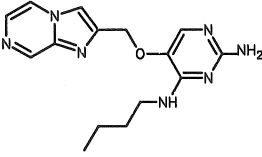
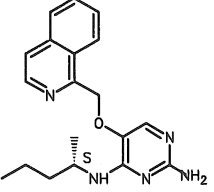
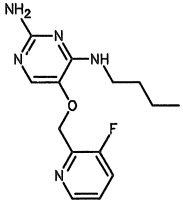
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					J=8,53 Hz, 1 H)
189		365,22	366	1,13, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,79 - 0,87 (m, 3 H), 1,15 - 1,21 (m, 4 H), 1,22 - 1,28 (m, 6 H), 4,16 - 4,40 (m, 1 H), 5,35 - 5,40 (m, 2 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 2 H), 8,31 - 8,38 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 11,47 - 11,58 (m, 1 H)
190		316,19	317	0,84, D	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,14 - 1,55 (m, 6 H), 1,75 - 1,90 (m, 1 H), 3,30 - 3,43 (m, 1 H), 3,45 - 3,57 (m, 1 H), 4,06 (ddd, J=11,3, 5,2, 3,3 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,80 - 4,86 (m, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 5 H), 7,40 (s, 1 H)
191		293,13	294	0,71, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,12 - 1,40 (m, 2 H) 1,43 - 1,60 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 3,32 - 3,48 (m, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 7,57 (br. s., 2 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,45 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 12,21 (br. s., 1 H)
192		353,19	354	0,78, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,16 - 1,35 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 3,48 - 3,55 (m, 2 H), 4,28 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,51 (br. s., 2 H), 7,58 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,68 (td, J=7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,85 (ddd, J=8,5, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 11,83 (d, J=5,5 Hz, 1 H)

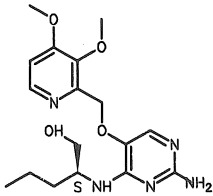
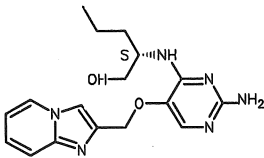
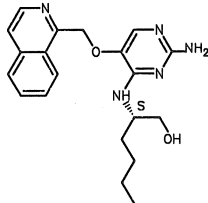
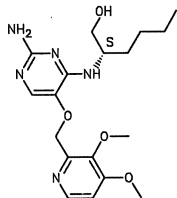
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
193		312,17	313	0,76, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,25 - 1,36 (m, 2 H) 1,47 - 1,55 (m, 2 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 6,71 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 7,19 (br. s., 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (br. s., 1 H) 7,59 (br. s., 1 H) 12,60 (br. s., 1 H)
194		375,23	376	0,82, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,14 - 1,35 (m, 4 H), 1,59 - 1,80 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,51 - 3,61 (m, 2 H), 6,40 (s, 3 H), 4,26 - 4,39 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,54 (br. s., 2 H), 7,86 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,00 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 12,41 (d, J=3,3 Hz, 1 H)
195		353,19	354	0,76, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 1,18 - 1,39 (m, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 1 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 3,53 - 3,68 (m, 2 H), 4,33 - 6,45 (m, 1 H), 6,08 (s, 2 H), 7,55 (br. s., 2 H), 7,96 - 8,08 (m, 2 H), 8,17 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 9,10 - 9,28 (m, 1 H), 12,58 (br. s., 1 H)
196		270,17	271	1,37, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,95 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,48 (m, 3 H), 1,49 - 1,67 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 3,67 (t, J=4,4 Hz, 2 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 2 H), 4,09 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 4,80 (br. s., 2 H), 5,91 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H)
197		284,18	285	1,62, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 - 0,97 (m, 3 H), 1,24 - 1,43 (m, 4 H), 1,46 - 1,72 (m, 2 H), 3,40 - 3,45 (m, 3 H), 3,48 (br. s., 1 H), 3,60 (dd, J=11,1, 6,7 Hz, 1 H), 3,67 (t,

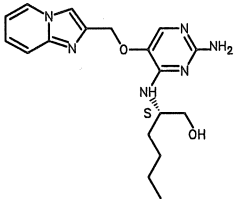
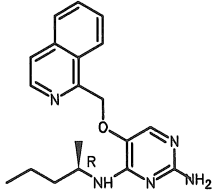
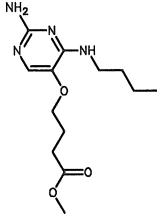
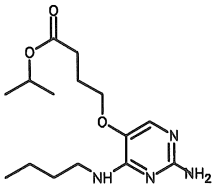
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					J=4,3 Hz, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 4,00 (q, J=3,9 Hz, 2 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 4,92 (br. s., 2 H), 5,96 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H)
198		367,20	368	0,85, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,77 - 0,84 (m, 3 H), 1,14 - 1,34 (m, 5 H), 1,48 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 1 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 4,07 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 5,63 (s, 2 H), 6,35 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (ddd, J=8,1, 6,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,79 (ddd, J=8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 2 H), 8,41 (d, J=8,5 Hz, 1 H)
199		274,15	275	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 - 0,94 (m, 3 H), 1,20 - 1,37 (m, 2 H), 1,55 (quín, J=7,3 Hz, 2 H), 3,42 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,59 (br. s., 2 H), 7,66 (br. s., 1 H), 8,51 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 8,68 (s, 2 H), 9,02 (s, 1 H), 12,24 (br. s., 1 H)
200		360,22	361	2,21, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,96 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 3 H), 1,50 - 1,69 (m, 3 H), 2,00 - 2,14 (m, 2 H), 2,72 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,05 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 4,59 (br. s., 2 H), 5,25 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 6,80 - 6,88 (m, 2 H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H)
201		374,23	375	2,43, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 - 0,96 (m, 3 H), 1,23 - 1,43 (m, 5 H), 1,46 - 1,71 (m, 2 H), 1,99 - 2,13 (m, 2 H), 2,71 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,74 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,90 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,03 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 4,63 (br. s., 2 H),

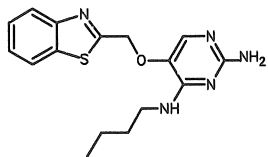
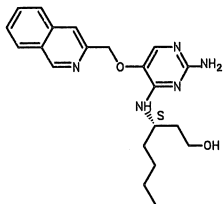
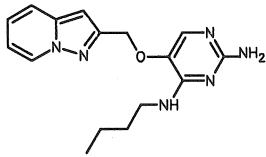
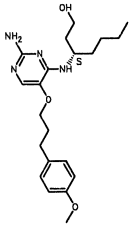
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					5,26 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 6,80 - 6,89 (m, 2 H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H)
202		317,19	318	1,35, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,52 (m, 3 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 4,12 (td, J=6,9, 3,0 Hz, 1 H), 4,61 (br. s., 2 H), 4,99 (s, 2 H), 5,94 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=11,7, 7,7 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,62 (t, J=7,7 Hz, 1 H)
203		331,20	332	1,63, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 - 0,96 (m, 3 H), 1,18 - 1,46 (m, 5 H), 1,50 - 1,72 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 4,09 (td, J=6,9, 2,6 Hz, 1 H), 4,62 (br. s., 2 H), 5,00 (s, 2 H), 5,95 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J=12,3, 7,8 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,62 (t, J=7,7 Hz, 1 H)
204		374,20	375	2,26, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,97 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,32 - 1,49 (m, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 3 H), 1,98 - 2,14 (m, 2 H), 2,70 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 3,59 - 3,71 (m, 1 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,91 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 3,99 - 4,15 (m, 1 H), 4,68 (br. s., 2 H), 5,26 - 5,33 (m, 2 H), 5,92 - 5,95 (m, 2 H), 6,59 - 6,66 (m, 1 H), 6,69 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H)
205		356,20	357	0,66, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,15 - 1,30 (m, 2 H) 1,43 - 1,57 (m, 1 H) 1,57 - 1,69 (m, 1 H) 1,69 - 1,87 (m, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H) 4,24 - 4,43 (m, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 7,28 (t, J=6,53 Hz, 1 H) 7,55 (br. s., 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,62 - 7,77 (m, 1 H) 7,81 (d, J=8,78

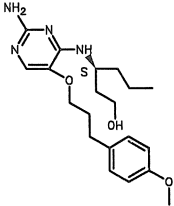
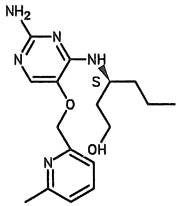
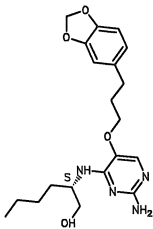
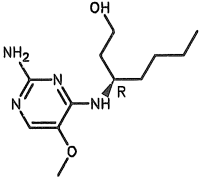
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,27 - 8,35 (m, 1 H) 8,81 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 12,15 (br. s., 1 H)
206		266,17	267	0,72, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,15 - 1,33 (m, 2 H) 1,35 (s, 3 H) 1,43 - 1,56 (m, 2 H) 3,12 - 3,30 (m, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,28 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 4,46 (d, J=5,77 Hz, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 6,20 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H)
207		370,21	371	0,71, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,83 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 1,13 - 1,33 (m, 4 H) 1,47 - 1,61 (m, 1 H) 1,61 - 1,78 (m, 2 H) 1,79 - 1,89 (m, 1 H) 3,29 - 3,47 (m, 2 H) 4,27 - 4,38 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,57 (br. s., 2 H) 7,73 (br. s., 1 H) 7,86 - 8,01 (m, 2 H) 8,35 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,94 (d, J=6,27 Hz, 1 H) 12,19 (br. s., 1 H)
208		381,22	382	0,86, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,13 - 1,36 (m, 4 H) 1,52 - 1,67 (m, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H) 3,33 - 3,48 (m, 2 H) 4,42 (m, J=8,80, 4,60, 4,60 Hz, 1 H) 6,02 (s, 2 H) 7,51 (br. s., 2 H) 7,96 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 8,13 (t, J=7,65 Hz, 1 H) 8,21 - 8,47 (m, 1 H) 8,32 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,64 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 9,17 (br. s., 1 H) 12,34 (br. s., 1 H)"
209		312,17	313	0,69, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,29 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,57 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,43 (dd, J=13,6, 6,8 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,48 (td, J=6,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,62 (br. s., 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,87 - 8,02 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,82 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 12,29

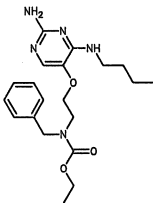
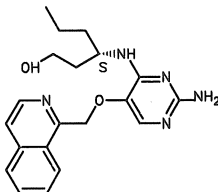
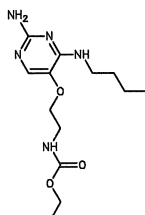
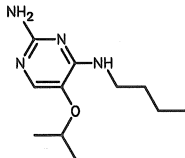
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					(br. s., 1 H)
210		297,16	298	0,85, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 3 6 H), 7,71 (m, J=8,5 Hz, 2 H), 7,86 - 7,93 (m, 2 H), 8,51 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 12,17 - 12,31 (m, 1 H)
211		313,17	314	0,59, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 3,41 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 7,60 (br. s., 2 6 H), 7,69 (br. s., 1 H), 8,09 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 8,50 - 8,67 (m, 2 H), 8,85 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 12,29 (br. s., 1 H)
212		337,19	338	0,94, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,17 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,19 - 1,29 (m, 2 H), 1,40 - 1,55 (m, 1 H), 1,57 - 1,72 (m, 1 H), 4,21 - 6 4,35 (m, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 7,47 (br. s., 2 H), 7,66 (br. s., 1 H), 7,78 - 7,86 (m, 1 H), 7,95 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 8,08 (br. s., 1 H), 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 11,73 (br. s., 1 H)
213		291,15	292	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,27 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,51 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,38 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 5,20 (d, 6 J=1,8 Hz, 2 H), 7,51 (br. s., 2 H), 7,54 - 7,62 (m, 2 H), 7,84 (ddd, J=9,9, 8,6, 1,1 Hz, 1 H), 8,39 - 8,53 (m, 2 H), 11,85 (d, J=5,5 Hz, 1 H)

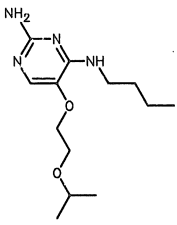
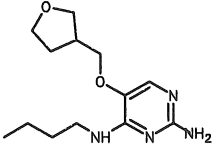
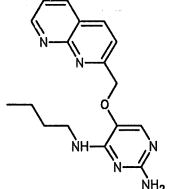
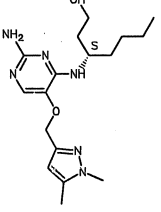
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
214		363,19	364	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,18 - 1,35 (m, 2 H), 1,36 - 1,48 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 3,31 - 3,49 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 4,86 - 4,97 (m, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 6,38 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,23 (d, J=5,5 Hz, 1 H)
215		342,18	343	0,6, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,14 - 1,33 (m, 2 H), 1,49 - 1,72 (m, 2 H), 3,47 - 3,61 (m, 2 H), 4,21 - 4,33 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 6 H), 7,50 (td, J=6,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (br. s., 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,91 - 8,03 (m, 2 H), 8,22 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,97 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 12,42 (br. s., 1 H)
216		367,20	368	0,82, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,80 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,08 - 1,18 (m, 2 H), 1,18 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,37 (m, 1 H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 3,27 - 6 3,33 (m, 2 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,47 - 5,63 (m, 4 H), 6,08 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 7,85 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=5,8 Hz, 1 H)
217		377,21	378	0,73, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,15 - 1,37 (m, 4 H), 1,58 - 1,79 (m, 2 H), 3,50 - 3,64 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 6 4,25 - 4,37 (m, 1 H), 5,37 - 5,47 (m, 2 H), 7,58 (br. s., 2 H), 7,71 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,89 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 12,30 - 12,47 (m, 1 H)

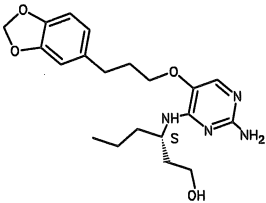
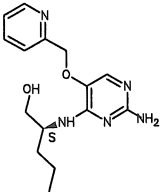
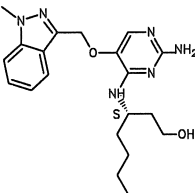
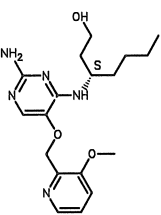
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
218		356,20	357	0,68, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,82 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,09 - 1,36 (m, 4 H), 1,61 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,45 - 3,59 (m, 2 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 5,33 - 6 5,45 (m, 2 H), 7,47 (t, J=6,7 Hz, 1 H), 7,59 (br. s., 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,86 - 8,02 (m, 2 H), 8,20 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,94 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 12,33 (br. s., 1 H)
219		337,19	338	0,94, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,18 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,20 - 1,29 (m, 2 H), 1,41 - 1,56 (m, 1 H), 1,67 (dd, J=13,4, 6,7 Hz, 1H), 4,24 - 4,36 (m, 1 H), 5,84 (br. s., 2 H), 7,47 (br. s., 2 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 1 H), 7,98 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 8,11 (br. s., 1 H), 8,17 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=6,0 Hz, 1 H), 8,71 (br. s., 1 H), 11,79 (br. s., 1 H)
220		282,17	283	0,76, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,54 (dt, J=14,5, 7,4 Hz, 2 H), 1,97 (quin, J=6,7 Hz, 2 H), 2,55 6 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,93 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,47 (br. s., 2 H), 8,34 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 11,96 (br. s., 1 H)
221		310,20	311	0,91, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,19 (d, J=6,3 Hz, 6 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,54 (dt, J=14,5, 7,4 Hz, 2 H), 1,89 - 6 2,02 (m, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,92 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,90 (quin, J=6,3 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,41 (br. s., 2 H), 8,35 (t, J=6,0 Hz, 1 H), 11,73 (br. s., 1 H)

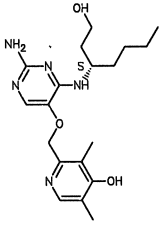
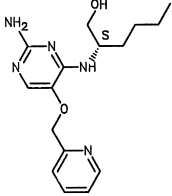
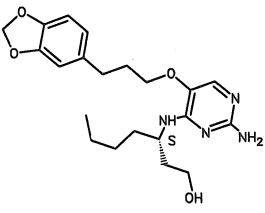
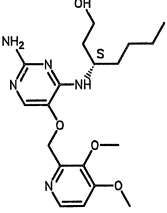
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
222		329,13	330	0,27, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 1,22 - 1,40 (m, 2 H) 1,42 - 1,58 (m, 2 H) 3,25 - 3,38 (m, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 5,63 (s, 1 H) 6,56 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 7,43 - 7,61 (m, 2 H) 8,01 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=7,91, 0,63 Hz, 1 H)
223		381,22	382	0,86, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,83 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 1,17 - 1,34 (m, 4 H) 1,53 - 1,67 (m, 2 H) 1,71 - 1,83 (m, 2 H) 3,46 (t, J=6,30 Hz, 2 H) 4,34 (m, J=7,80 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 7,49 (br. s., 2 H) 7,64 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=7,50 Hz, 1 H) 7,91 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,06 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H)
224		312,17	313	0,26, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,19 - 1,31 (m, 2 H) 1,51 (quin, J=7,28 Hz, 2 H) 3,39 (m, J=6,80, 6,80, 6,80 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 6,92 (t, J=6,90 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=8,28, 7,28 Hz, 1 H) 7,47 (br. s., 2 H) 7,55 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,42 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 8,65 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 11,74 (d, J=5,77 Hz, 1 H)
225		388,25	389	2,51, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,74 - 0,88 (m, 3 H), 1,14 - 1,36 (m, 4 H), 1,40 - 1,65 (m, 2 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 2,00 (quin, J=6,9 Hz, 2 H), 2,64 (td, J=7,4, 2,4 Hz, 2 H), 3,38 - 3,42 (m, 1 H), 3,46 (dd, J=11,4, 2,6 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J=5,1, 2,2 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,84 (td, J=6,3, 1,8 Hz, 2 H), 4,06 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 4,48 (br. s., 2 H), 4,89 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 6,72 - 6,80 (m, 2 H), 7,02 (d, J=8,7 Hz, 2

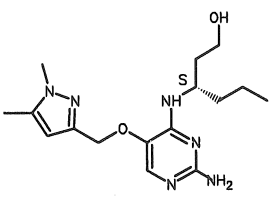
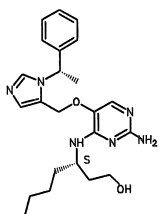
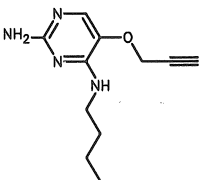
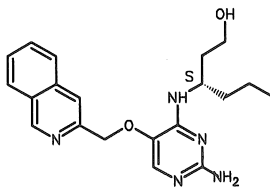
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H), 7,25 (s, 1 H)
226		374,23	375	2,36, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,24 - 1,39 (m, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,85 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 2,00 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,64 (td, J=7,4, 2,1 Hz, 2 H), 3,42 (s, 1 H), 3,46 (dd, J=11,4, 2,6 Hz, 1 H), 3,52 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,84 (td, J=6,4, 1,4 Hz, 2 H), 4,01 - 4,17 (m, 1 H), 4,46 (br. s., 2 H), 4,85 (br. s., 1 H), 6,71 - 6,82 (m, 2 H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H)
227		331,20	332	1,5, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,50 (m, 4 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 1,83 - 2,05 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 3,56 - 3,65 (m, 1 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,60 - 4,76 (m, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 5,82 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,61 (t, J=7,7 Hz, 1 H)
228		388,21	389	2,4, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,92 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,22 - 1,43 (m, 5 H), 1,47 - 1,71 (m, 2 H), 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 2,64 - 2,75 (m, 2 H), 3,63 (dd, J=10,9, 6,8 Hz, 1 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,91 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 1 H), 4,57 (br. s., 2 H), 5,26 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 6,59 - 6,66 (m, 1 H), 6,69 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H)
229		254,17	255	1,59, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,30 - 1,46 (m, 5 H), 1,48 - 1,73 (m, 3 H), 1,95 (tdd, J=11,2, 11,2, 5,5, 2,7 Hz, 1 H), 3,54 (dd, J=11,3, 2,7 Hz, 1

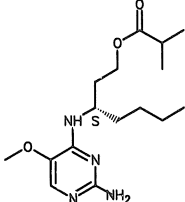
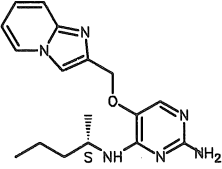
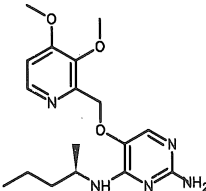
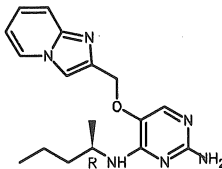
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,16 (dd, J=5,7, 3,0 Hz, 1 H), 4,99 (br. s., 2 H), 5,10 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H)
230		387,23	388	5,75, G	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,03 - 1,20 (m, 3 H) 1,29 (m, J=7,70 Hz, 2 H) 1,52 (d, J=6,95 Hz, 2 H) 3,38 (m, J=7,00 Hz, 2 H) 3,48 - 3,63 (m, 2 H) 4,07 (q, J=7,20 Hz, 4 H) 4,53 (s, 2 H) 7,19 - 7,29 (m, 3 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 2 H) 8,09 - 8,32 (m, 1 H) 11,84 - 12,01 (m, 1 H)
231		367,20	368	0,8, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,19 - 1,30 (m, 2 H) 1,48 - 1,58 (m, 1 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 2 H) 4,37 - 4,45 (m, 1 H) 5,93 (s, 2 H) 7,49 (br. s., 2 H) 7,80 (br. s., 1 H) 7,90 (t, J=7,40 Hz, 1 H) 8,04 (t, J=6,90 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=8,03 Hz, 2 H) 8,54 - 8,63 (m, 2 H) 8,88 (br. s., 1 H) 12,04 (br. s., 1 H)
232		297,18	298	4,18, G	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,17 (t, J=7,14 Hz, 3 H) 1,32 (m, J=7,40, 7,40, 7,40 Hz, 2 H) 1,56 (m, J=7,30, 7,30, 7,30, 7,30 Hz, 2 H) 3,38 - 3,48 (m, 2 H) 3,88 (t, J=5,12 Hz, 2 H) 4,01 (q, J=7,20 Hz, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,44 (br. s., 2 H) 8,32 (t, J=5,67 Hz, 1 H) 11,71 (br. s., 1 H)
233		224,16	225	4,53, G	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,19 - 1,34 (m, 8 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 4,41 (m, J=6,00, 6,00, 6,00 Hz, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 3 H) 8,26 (t, J=6,04 Hz, 1 H) 11,89 (br. s., 1 H)

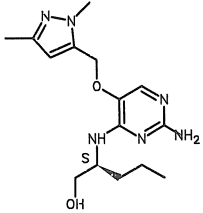
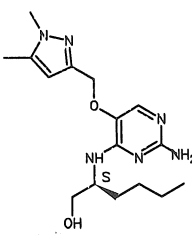
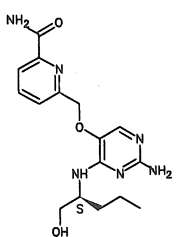
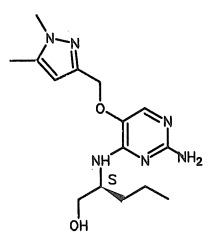
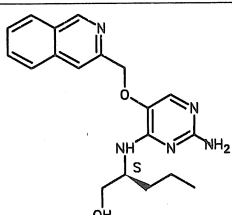
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
234		268,19	269	0,84, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,10 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 1,24 - 1,35 (m, 2 H), 1,54 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,40 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 3,62 (dt, J=12,2, 6,1 Hz, 1 H), 3,68 (dd, J=5,3, 4,0 Hz, 2 H), 4,01 - 4,07 (m, 2 H), 7,36 - 7,52 (m, 3 H), 8,27 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,77 (br. s., 1 H)
235		266,17	267	0,71, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,30 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,49 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,97 - 2,09 (m, 1 H), 6,259 - 2,71 (m, 1 H), 3,40 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 3,52 (dd, J=8,7, 5,4 Hz, 1 H), 3,65 (q, J=7,7 Hz, 1 H), 3,72 - 3,85 (m, 3 H), 3,86 - 3,93 (m, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 3 H), 8,30 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 11,88 (br. s., 1 H)
236		324,17	325	0,71, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,32 (sxt, J=7,4 Hz, 2 H), 1,52 - 1,65 (m, 2 H), 3,46 (q, J=6,8 Hz, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 7,59 (br. 6 s., 2 H), 7,65 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,2, 4,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,64 - 8,77 (m, 3 H), 9,20 (dd, J=4,4, 1,9 Hz, 1 H), 12,13 (br. s., 1 H)
237		348,23	349	0,73, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (m, J=7,20, 7,20 Hz, 3 H) 1,14 - 1,34 (m, 4 H) 1,55 (m, J=16,10, 8,00, 8,00 Hz, 2 H) 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 2,23 (s, 2 H) 3,39 (m, J=6,40, 6,40 Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 4,23 - 4,33 (m, 1 H) 4,93 (s, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 7,46 (br. s., 1 H) 7,52 (s, 1 H) 8,04 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 11,92 (d, J=5,27 Hz, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
238		388,21	389	2,34, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,93 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,29 - 1,47 (m, 3 H), 1,49 - 1,64 (m, 3 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,07 (quin, J=6,9 Hz, 2 H), 2,66 - 2,73 (m, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,91 (td, J=6,4, 1,4 Hz, 2 H), 4,16 (ddd, J=11,2, 5,4, 3,0 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,93 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 6,60 - 6,65 (m, 1 H), 6,69 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 6,72 - 6,77 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H)
239		303,17	304	1,42, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,88 - 1,01 (m, 3 H), 1,22 - 1,51 (m, 3 H), 1,54 - 1,71 (m, 2 H), 3,62 (dd, J=11,0, 6,7 Hz, 1 H), 3,78 (dd, J=11,0, 3,2 Hz, 1 H), 4,11 (td, J=6,8, 3,0 Hz, 1 H), 4,56 (br. s., 2 H), 4,92 - 5,13 (m, 2 H), 6,21 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,30 (m, J=5,4 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=4,7 Hz, 1 H)
240		384,23	385	0,88, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,73 - 0,87 (m, 3 H) 1,08 - 1,19 (m, 2 H) 1,19 - 1,31 (m, 2 H) 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 1,59 - 1,75 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 4,20 - 4,33 (m, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 7,16 (t, J=7,40 Hz, 1 H) 7,43 (br, s, 1 H) 7,43 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,65 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 11,70 (s, 1 H)
241		361,21	362	0,88, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (m, J=7,00, 7,00 Hz, 3 H) 1,14 - 1,35 (m, 4 H) 1,53 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,83 (m, 2 H) 3,40 (m, J=6,70, 6,70 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,28 - 4,41 (m, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 7,49 (br. s., 2 H) 7,61 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,61

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					(s, 1 H) 7,77 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 11,84 (d, J=5,50 Hz, 1 H)
242		375,23	376	, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,79 - 0,87 (m, 3 H) 1,16 - 1,34 (m, 4 H) 1,54 - 1,63 (m, 1 H) 1,68 - 1,79 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 2,17 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,33 - 4,43 (m, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 7,48 (br. s., 2 H) 7,74 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,87 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 11,99 (br. s., 1 H)"
243		317,19	318	1,66, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,30 - 1,46 (m, 5 H), 1,51 - 1,75 (m, 2 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 4,09 (td, J=6,9, 2,9 Hz, 1 H), 4,63 (br. s., 2 H), 4,94 - 5,12 (m, 2 H), 6,25 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,37 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=4,1 Hz, 1 H)
244		402,23	403	2,46, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,85 - 0,94 (m, 3 H), 1,23 - 1,44 (m, 5 H), 1,46 - 1,71 (m, 2 H), 1,94 (m, J=14,0, 11,3, 5,3, 3,0 Hz, 2 H), 2,06 (quin, J=6,9 Hz, 2 H), 2,70 (td, J=7,4, 1,6 Hz, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 1 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 4,13 (ddd, J=11,2, 5,4, 3,0 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,94 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 6,60 - 6,65 (m, 1 H), 6,68 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 6,71 - 6,77 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H)
245		391,22	392	0,77, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,78 - 0,87 (m, 3 H) 1,16 - 1,33 (m, 4 H) 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,63 - 1,78 (m, 2 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 7,52 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					7,51 (s, 2 H) 7,68 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=6,02 Hz, 1 H) 8,74 (br. s., 1 H) 11,90 (s, 1 H)"
246		334,21	335	0,66, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,78 - 0,90 (m, 3 H) 1,15 - 1,29 (m, 2 H) 1,40 - 1,62 (m, 2 H) 1,63 - 1,78 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 3,32 - 3,43 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,25 - 4,33 (m, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 7,47 (br. s., 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,04 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 11,93 (s, 1 H)
247		424,26	425	0,27, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu -0,05 - 0,01 (m, 2 H) 0,77 - 0,87 (m, 3 H) 1,12 - 1,35 (m, 4 H) 1,48 - 1,59 (m, 2 H) 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 1,90 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 3,41 - 3,47 (m, 2 H) 4,25 - 4,36 (m, 1 H) 4,85 (d, J=13,30 Hz, 1 H) 5,12 (d, J=13,05 Hz, 1 H) 5,81 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 7,27 - 7,43 (m, 5 H) 7,45 - 7,61 (m, 2 H) 7,54 (br. s., 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 12,16 (br. s., 1 H)
248		220,13	221	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 - 0,93 (m, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 2 H) 1,54 (m, J=1,00, 1,00, 1,00 Hz, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 4,79 (d, J=2,51 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=4,02 Hz, 1 H) 7,56 (br. s., 2 H) 8,51 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 12,02 (br. s., 1 H)
249		367,20	368	0,84, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,21 - 1,31 (m, 2 H) 1,49 - 1,58 (m, 1 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 4,30 - 4,42 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 7,51 (br. s., 2 H) 7,65 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,81 (t, J=7,53 Hz, 1 H) 7,93 (t, J=7,40 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,29 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 11,84 (d, J=5,27 Hz, 1 H)

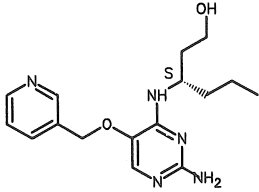
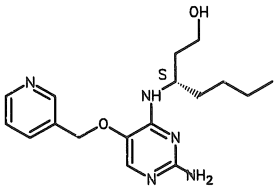
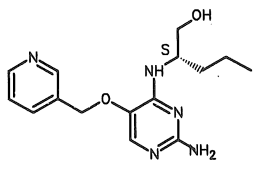
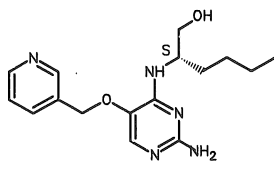
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
250		324,22	325	1,02, D	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,05 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,06 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,16 - 1,32 (m, 4 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 6 1,80 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 2,48 (spt, J=6,9 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,95 - 4,03 (m, 2 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 6,20 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H)
251		326,19	327	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,21 - 1,28 (m, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,71 (dd, J=13,4, 7,4 Hz, 1H), 4,21 - 4,36 (m, 1 H), 5,37 (d, J=1,8 Hz, 2 H), 7,47 (t, J=6,7 Hz, 1 H), 7,59 (br. s., 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,86 - 8,00 (m, 2 H), 8,36 - 8,46 (m, 2 H), 8,93 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 12,24 (br. s., 1 H)
252		347,20	348	0,86, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,25 - 1,33 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,71 - 1,86 (m, 1 H), 3,91 6 (s, 3 H), 4,12 (s, 3 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 7,57 (br. s, 2 H), 7,63 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 8,56 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 8,99 - 9,10 (m, 1 H), 12,27 (br. s., 1 H)
253		326,19	327	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,21 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,23 - 1,29 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 1 H), 1,66 - 1,80 (m, 1 H), 4,21 - 6 4,38 (m, 1 H), 5,33 - 5,45 (m, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 1 H), 7,62 (br. s., 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,89 - 8,02 (m, 2 H), 8,40 - 8,52 (m, 2 H), 8,96 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 12,39 (br. s., 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
254		320,20	321	0,62, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,35 (m, 2 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 6 H), 3,73 (s, 3 H), 4,05 (td, J=8,8, 4,9 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,94 (s, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 5,86 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)
255		334,21	335	0,72, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,11 - 1,38 (m, 4 H), 1,39 - 1,67 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 3,38 - 3,52 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 6 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 7,47 (br. s., 2 H), 7,53 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 11,96 (d, J=5,3 Hz, 1 H)
256		346,18	347	0,55, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,33 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 3,37 - 3,48 (m, 2 H), 4,01 - 6 4,14 (m, 1 H), 4,69 (br. s., 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 6,00 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,72 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H)
257		320,20	321	0,63, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,13 - 1,34 (m, 2 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 3,38 - 3,53 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 7,48 (br. s., 2 H), 7,54 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 11,97 (d, J=5,5 Hz, 1 H)
258		353,19	354	0,79, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,18 - 1,37 (m, 2 H), 1,58 (q, J=7,7 Hz, 2 H), 3,45 - 3,58 (m, 2 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 5,37 6 (s, 2 H), 7,54 (br. s., 2 H), 7,69 (d, J=5,0 Hz, 1

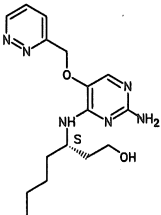
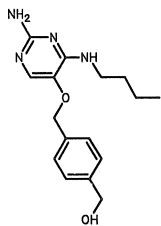
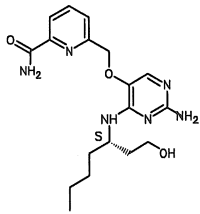
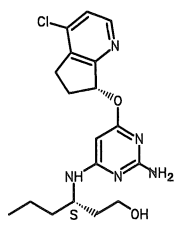
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					H), 7,84 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,97 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,32 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 9,58 (s, 1 H), 11,98 (d, J=5,0 Hz, 1 H)
259		361,18	362	0,5, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=6,8 Hz, 3 H), 1,15 - 1,35 (m, 4 H), 1,38 - 1,57 (m, 1 H), 1,57 - 1,68 (m, 1 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 4,04 - 6 4,17 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 6,51 (br. s., 2 H), 6,71 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 7,90 - 7,98 (m, 2 H)
260		347,16	348	0,44, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,26 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,43 - 1,63 (m, 2 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 4,13 (td, J=8,7, 5,1 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 6,50 (br. s., 2 H), 6,69 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,93 - 7,97 (m, 2 H)
261		254,17	255	3,71, G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (dd, J=6,02, 4,52 Hz, 6 H) 1,14 - 1,29 (m, 1 H) 1,46 - 1,67 (m, 4 H) 3,34 - 3,43 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 4,22 (m, J=8,70, 8,70, 4,40 Hz, 1 H) 4,37 (t, J=5,40 Hz, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,12 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H)
262		287,17	288	4,59, G	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,50 Hz, 3 H) 1,31 (dq, J=14,96, 7,46 Hz, 2 H) 1,58 (quin, J=7,41 Hz, 2 H) 1,66 (d, J=6,22 Hz, 3 H) 3,43 (q, J=6,59 Hz, 2 H) 5,66 (q, J=6,10 Hz, 1 H) 7,57 (m, J=4,80 Hz, 3 H) 7,71 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 8,25 (t, J=7,50 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=4,76 Hz, 1 H) 8,84 (t, J=5,85 Hz, 1 H) 12,10 (d, J=4,39 Hz, 1 H)

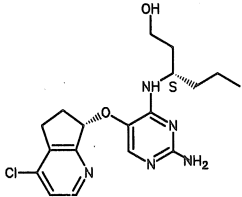
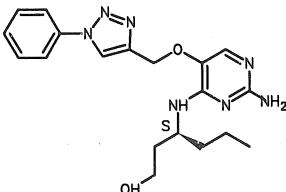
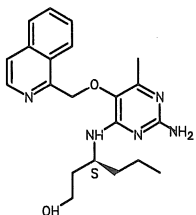
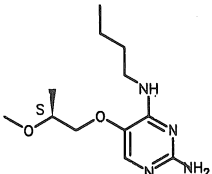
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
263		347,20	348	0,86, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,17 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,29 - 1,40 (m, 2 H), 1,40 - 1,59 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,07 - 4,20 (m, 1 H), 4,71 (br. s., 2 H), 5,02 (s, 2 H), 6,28 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,26 (d, J=5,5 Hz, 1 H)
264		334,21	335	0,65, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,16 - 1,30 (m, 2 H), 1,43 - 1,63 (m, 2 H), 1,63 - 1,80 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 3,40 (t, J=6,4 Hz, 6 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,26 - 4,39 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 7,53 (br. s., 2 H), 7,59 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 12,22 (d, J=5,0 Hz, 1 H)
265		358,20	359	2,62, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,94 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,19 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,31 - 1,44 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 1,98 - 2,11 (m, 2 H), 2,70 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 4,15 (m, J=8,4, 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,90 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 6,60 - 6,66 (m, 1 H), 6,69 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 6,72 - 6,77 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H)
266		298,20	299	1,7, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,86 - 0,94 (m, 3 H), 1,25 - 1,45 (m, 5 H), 1,46 - 1,69 (m, 2 H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 1 H), 3,64 - 3,69 (m, 2 H), 3,96 - 4,04 (m, 2 H), 4,06 - 4,24 (m, 1 H), 5,18 (br. s., 2 H), 5,72 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H)

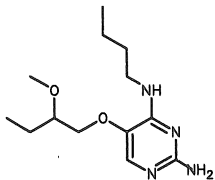
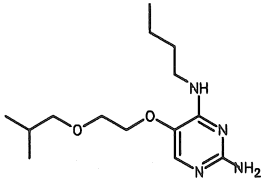
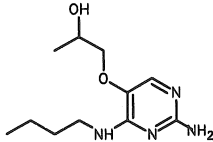
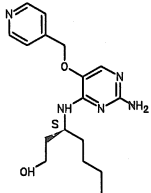
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
267		254,17	255	1,75, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,93 (t, J=1,0 Hz, 3 H), 1,18 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,29 - 1,60 (m, 4 H), 3,44 (s, 3 H), 3,60 - 3,70 (m, 2 H), 3,95 - 4,02 (m, 2 H), 4,05 - 4,21 (m, 1 H), 4,53 (br. s., 2 H), 5,51 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H)
268		284,18	285	1,46, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,92 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,49 (m, 4 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,52 (dd, J=11,4, 2,6 Hz, 1 H), 3,60 (td, J=5,9, 2,5 Hz, 1 H), 3,63 - 3,69 (m, 2 H), 3,95 - 4,03 (m, 2 H), 4,14 (ddd, J=8,3, 5,5, 2,7 Hz, 1 H), 4,85 (br. s., 2 H), 5,65 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H)
269		295,20	296	0,63, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,74 - 0,93 (m, 3 H) 1,30 (m, J=1,00, 1,00, 1,00 Hz, 2 H) 1,43 - 1,65 (m, 2 H) 3,09 - 3,18 (m, 2 H) 3,40 - 3,45 (m, 2 H) 3,49 - 3,60 (m, 2 H) 3,72 - 3,88 (m, 1 H) 3,88 - 4,13 (m, 5 H) 4,25 (t, J=4,77 Hz, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,51 (br. s., 2 H) 9,31 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 11,69 (br. s., 1 H) 12,01 (br. s., 1 H)
270		360,19	361	0,61, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,24 (dq, J=14,7, 7,4 Hz, 2 H), 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,73 (m, 2 H), 3,41 (br. s., 2 H), 6 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 4,44 (br. s., 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 6,26 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,74 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 2 H), 8,06 (br. s., 1 H)

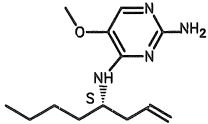
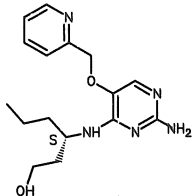
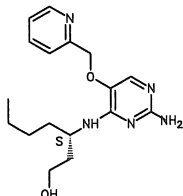
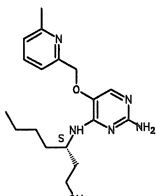
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
271		317,19	318	0,64, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,80 - 0,92 (m, 3 H) 1,17 - 1,36 (m, 4 H) 1,47 - 1,65 (m, 2 H) 1,67 - 1,81 (m, 2 H) 4,29 - 4,37 (m, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 7,52 (br. s., 2 H) 7,62 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J=8,03, 5,52 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,87 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 11,98 (s, 1 H)
272		331,20	332	0,72, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,15 Hz, 3 H) 1,10 - 1,38 (m, 4 H) 1,56 (dd, J=14,56, 7,53 Hz, 2 H) 1,74 (dd, J=13,68, 5,90 Hz, 2 H) 4,25 - 4,39 (m, 2 H) 4,25 - 4,39 (m, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 7,52 (br. s., 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,66 (dd, J=7,78, 5,02 Hz, 1 H) 8,16 (t, J=8,41 Hz, 2 H) 8,69 (d, J=4,27 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H)
273		303,17	304	0,59, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,81 - 0,91 (m, 3 H) 1,17 - 1,32 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 4,20 - 4,34 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,50 (br. s., 2 H) 7,59 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=7,65, 5,40 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=4,27 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 11,95 (br. s., 1 H)
274		317,19	318	0,57, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,13 - 1,36 (m, 4 H) 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 3,40 - 3,52 (m, 2 H) 4,16 - 4,30 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,53 (br. s., 2 H) 7,62 (d, J=4,02 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=7,91, 5,40 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=4,27 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H)

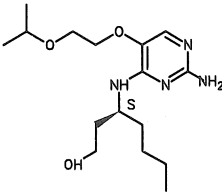
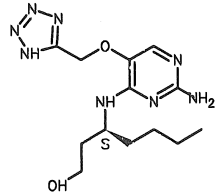
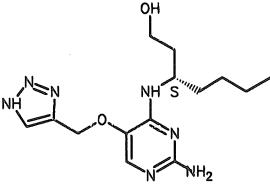
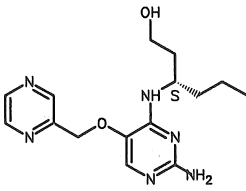
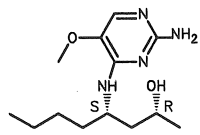
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
275		254,17	255	0,67, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,73 - 0,91 (m, 6 H) 0,94 - 1,16 (m, 1 H) 1,33 - 1,47 (m, 1 H) 1,49 - 1,75 (m, 3 H) 3,38 (m, J=9,00 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,93 - 4,18 (m, 1 H) 4,34 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 5,44 (br. s., 2 H) 5,94 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H)
276		308,15	309	4,89, G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,30 (sxt, J=7,43 Hz, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 3,41 (q, J=6,78 Hz, 2 H) 3,90 - 3,97 (m, 2 H) 4,09 - 4,13 (m, 2 H) 4,18 (q, J=1,00 Hz, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,49 (br. s., 1 H) 8,32 (t, J=5,90 Hz, 1 H)
277		304,16	305	0,5, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,17 - 1,35 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 2 H), 3,43 - 3,54 (m, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 6 H), 7,55 (br. s., 2 H), 7,65 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,5, 5,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,27 (dd, J=4,9, 1,6 Hz, 1 H), 12,03 - 12,17 (m, 1 H)
278		318,18	319	0,58, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 4 H), 1,45 - 1,71 (m, 2 H), 3,42 - 3,53 (m, 2 H), 4,23 (td, J=9,0, 5,4 Hz, 1 H), 6 5,39 (s, 2 H), 7,55 (br. s., 2 H), 7,65 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,4, 4,9 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,27 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1 H), 12,10 (br. s., 1 H)
279		318,18	319	0,54, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,25 (dq, J=14,9, 7,4 Hz, 2 H), 1,45 - 1,66 (m, 2 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 3,43 (t, J=6,4 Hz, 2 6 H), 4,28 - 4,40 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,56 (br. s., 2 H), 7,66 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,5, 5,0 Hz,

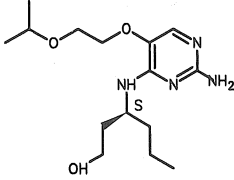
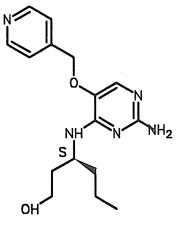
	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					1 H), 7,98 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 9,27 (dd, J=4,9, 1,6 Hz, 1 H), 12,13 (br. s., 1 H)
280		332,20	333	0,62, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,15 - 1,35 (m, 4 H), 1,49 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H), 3,43 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,26 - 6 4,39 (m, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 7,55 (br. s., 2 H), 7,66 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,5, 5,0 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,27 (dd, J=5,0, 1,5 Hz, 1 H), 12,05 - 12,16 (m, 1 H)
281		302,17	303	0,71, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,28 (dq, J=14,9, 7,3 Hz, 2 H), 1,49 (quin, J=7,3 Hz, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 4,49 (br. s., 2 6 H), 4,93 (s, 2 H), 5,17 (br. s., 1 H), 5,47 (s, 2 H), 6,37 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 3 H)
282		374,21	375	0,66, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,13 - 1,33 (m, 4 H), 1,42 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,73 (m, 2 H), 3,40 (br. s., 2 H), 4,06 - 4,20 6 (m, 1 H), 4,44 (br. s., 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 6,28 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 2 H), 8,06 (br. s., 1 H)
283		377,16	378	0,91, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,82 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 1,43 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 2,25 - 2,34 (m, 1 H) 2,52 - 2,65 (m, 1 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,43 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 5,61 (dd, J=7,40, 4,14 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=7,60 Hz, 1 H) 7,53 (br. s, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 8,17 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,44 (d,

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					J=5,52 Hz, 1 H) 11,77 (br. s., 1 H)
284		377,16	378	0,92, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,82 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 1,43 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 2,25 - 2,34 (m, 1 H) 2,52 - 2,65 (m, 1 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,43 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 5,61 (dd, J=7,40, 4,14 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=7,60 Hz, 1 H) 7,53 (br. s, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 8,17 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 11,77 (br. s., 1 H)
285		383,21	384	0,8, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,62 - 0,92 (m, 3 H) 1,14 - 1,31 (m, 2 H) 1,42 - 1,63 (m, 2 H) 1,63 - 1,82 (m, 2 H) 3,40 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 4,25 - 4,36 (m, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 1 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,72 (br. s., 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 2 H) 8,08 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 12,16 (br. s., 1 H)
286		381,22	382	0,89, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,18 - 1,30 (m, 2 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H) 1,75 (dt, J=12,80, 6,40 Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 4,31 (m, J=7,50 Hz, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 7,46 (br. s., 2 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,91 (t, J=7,65 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=6,02 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 9,30 (br. s., 1 H) 12,20 (s, 1 H)
287		254,17	255	4,21, G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,17 (d, J=6,52 Hz, 3 H) 1,23 - 1,38 (m, 2 H) 1,54 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,41 (q, J=6,69 Hz, 2 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 3,78 -

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
					3,98 (m, 2 H) 7,32 - 7,58 (m, 3 H) 8,24 (t, J=5,77 Hz, 1 H)
288		268,19	269	0,86, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,90 (tt, J=7,40, 3,50 Hz, 6 H) 1,23 - 1,36 (m, 2 H) 1,47 - 1,69 (m, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 3,36 - 3,52 (m, 3 H) 3,92 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 7,19 - 7,68 (m, 3 H) 8,21 (t, J=6,02 Hz, 1 H)
289		282,21	283	5,45, G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (d, J=6,78 Hz, 6 H) 0,90 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,22 - 1,37 (m, 2 H) 1,54 (quin, J=7,28 Hz, 2 H) 1,78 (m, J=13,40, 6,70, 6,70 Hz, 1 H) 3,21 (d, J=6,52 Hz, 2 H) 3,40 (q, J=6,69 Hz, 2 H) 3,56 - 3,75 (m, 2 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 7,32 - 7,60 (m, 3 H) 8,29 (t, J=5,65 Hz, 1 H)
290		240,16	241	3,38, G	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,91 (t, J=7,28 Hz, 3 H) 1,12 (d, J=6,52 Hz, 3 H) 1,31 (sxt, J=7,43 Hz, 2 H) 1,56 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,61 (dd, J=9,41, 7,40 Hz, 1 H) 3,83 (dd, J=9,54, 3,51 Hz, 1 H) 3,90 - 4,02 (m, 1 H) 6,10 (br. s., 1 H) 7,40 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,48 (br. s., 2 H) 8,54 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 12,02 (br. s., 1 H)
291		331,20	332	0,7, D	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,90 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,27 - 1,45 (m, 5 H), 1,47 - 1,69 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 1 H), 3,49 - 3,58 (m, 1 H), 3,60 - 3,66 (m, 1 H), 4,17 (ddd, J=10,8, 5,5, 3,0 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 5,15 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 8,57 - 8,67 (m, 2 H) hỗ trợ cấu trúc nhưng không thấy khả năng trao đổi,

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
292		250,18	251	4,51, B	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,82 - 0,93 (m, 3 H), 1,22 - 1,37 (m, 4 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 2,20 - 2,39 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,09 - 4,23 (m, 1 H), 4,72 (br. s., 2 H), 5,04 (s, 1 H), 5,08 (d, J=4,8 Hz, 2 H), 5,70 - 5,87 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H)
293		317,19	318	1,55, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,31 - 1,50 (m, 3 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,94 (m, J=11,2, 11,2, 5,5, 2,6 Hz, 2 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 4,17 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,53 (br. s., 2 H), 5,04 (s, 2 H), 6,05 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,7 Hz, 1 H)
294		331,20	332	1,76, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,80 (t, J=6,9 Hz, 3 H), 1,13 - 1,39 (m, 5 H), 1,44 - 1,60 (m, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 1 H), 4,08 (ddd, J=11,0, 5,5, 2,7 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 6,04 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,27 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,66 (td, J=7,7, 2,2 Hz, 1 H), 8,51 - 8,60 (m, 1 H)
295		345,22	346	1,7, F	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,88 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,17 - 1,45 (m, 4 H), 1,50 - 1,81 (m, 4 H), 1,95 (tdd, J=11,2, 11,2, 5,5, 2,6 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 4,17 (m, J=11,1, 5,6, 2,8 Hz, 1 H), 4,51 (br. s., 2 H), 5,00 (s, 2 H), 5,77 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
296		326,23	327	0,84, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=6,8 Hz, 3 H), 1,12 (d, J=6,3 Hz, 6 H), 1,18 - 1,36 (m, 4 H), 1,41 - 1,73 (m, 4 H), 3,41 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 3 H), 3,82 - 3,90 (m, 2 H), 4,04 - 4,18 (m, 1 H), 4,40 (br. s., 1 H), 5,58 (s, 2 H), 5,86 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H)
297		322,19	323	0,48, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,85 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 1,13 - 1,39 (m, 4 H) 1,51 - 1,65 (m, 2 H) 1,66 - 1,81 (m, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 4,28 - 4,39 (m, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 7,51 (br. s., 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,23 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 11,85 (br. s., 1 H)
298		321,19	322	0,58, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,84 (t, J=7,15 Hz, 3 H) 1,09 - 1,34 (m, 4 H) 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 1,61 - 1,77 (m, 2 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 7,47 (br. s., 2 H) 7,59 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,99 - 8,11 (m, 1 H) 11,89 (d, J=5,52 Hz, 1 H)
299		318,18	319	0,58, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,40 Hz, 3 H) 1,16 - 1,32 (m, 2 H) 1,47 - 1,65 (m, 2 H) 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 4,29 - 4,40 (m, 1 H) 5,03 - 5,20 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,53 (br. s., 2 H) 7,63 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,61 - 8,71 (m, 2 H) 8,94 (s, 1 H) 12,05 (d, J=5,02 Hz, 1 H)
300		268,19	269	4,13, B	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ phần triệu 0,89 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,26 - 1,44 (m, 6 H), 1,51 (dd, J=8,7, 4,6 Hz, 1 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,07 - 4,24 (m, 1 H), 4,62 (br. s., 2 H), 5,07 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H)

	Cấu trúc	Khối lượng chính xác	Khối lượng xác định được [M+H]	Thời gian Ret LCMS, Phương pháp	¹ H NMR
301		312,22	313	0,75, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,12 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 1,28 (dt, J=14,7, 7,5 Hz, 2 H), 1,48 (q, J=7,4 Hz, 2 H), 1,54 - 1,62 (m, 1 H), 1,63 - 1,74 (m, 1 H), 3,38 - 3,46 (m, 2 H), 3,54 - 3,68 (m, 3 H), 3,86 (dd, J=5,5, 4,0 Hz, 2 H), 4,14 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 4,34 - 4,48 (m, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 5,86 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H)
302		317,19	318	0,61, D	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ phần triệu 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,19 - 1,34 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H), 1,66 (s, 2 H), 3,44 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 4,41 - 4,50 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 5,61 (br. s., 2 H), 6,36 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 8,52 - 8,61 (m, 2 H)

Phương pháp phân tích

Tất cả các hợp chất được xác định đặc tính bằng LC-MS. Các phương pháp LC-MS sau đây được sử dụng:

Phương pháp A. Aquity UPLC của Waters được trang bị bộ dò PDA (210-400 nm) và Waters SQD với nguồn ion phương thức kép ES⁺/-. Cột được sử dụng là Halo C18, 2,7 μm, 2,1 x 50 mm, được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Gradient từ 95% axit formic chứa nước (0,1%)/5% axetonitril đến 100% axetonitril được tăng dần trong thời gian 1,5 phút, được giữ trong thời gian 0,6 phút, sau đó trở về 100% axit formic chứa nước (0,1%) trong thời gian 0,5 phút. Tốc độ dòng chảy là 0,6 mL/phút.

Phương pháp B.

Cột	YMC-PACK ODS-AQ, 50x2,0mm 5μm
Pha động	A: H ₂ O (0,1%TFA)
	B: axetonitril (0,05%TFA)

Gradient	Thời gian dừng: 10 phút		
	PostTime: OFF		
	Thời gian (phút)	A%	B%
	0	100	0
	1	100	0
	5	40	60
	7,5	40	60
	8	100	0
Tốc độ dòng chảy	0,8ml/phút		
Bước sóng	UV 220nm		
Nhiệt độ cột	50°C		
Độ phân cực MS	dương		
LCMS	Agilent 1100		

Phương pháp C.

Cột	YMC-PACK ODS-AQ, 50x2,0mm 5µm		
Pha động	A: H ₂ O (0,1%TFA)		
	B: axetonitril (0,05%TFA)		
Gradient	Thời gian dừng: 10 phút		
	Post Time: OFF		
	Thời gian (phút)	A%	B%
	0	90	10
	0,8	90	10
	4,5	20	80
	7,5	20	80
	8	90	10
Tốc độ dòng chảy	0,8ml/phút		
Bước sóng	UV 220nm		
Nhiệt độ lò	50°C		
Độ phân cực MS	dương		
LCMS	Agilent 1100		

Phương pháp D. UPLC (sắc ký lỏng siêu hiệu năng) pha đảo được thực hiện trên cột C18 ghép etylsiloxan/silic dioxit (BEH) được tạo cầu (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) với tốc độ dòng chảy là 0,8 ml/phút. Hai pha động (10 mM amoni axetat trong H₂O/axetonitril 95/5; pha động B: axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradient từ 95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong 1,3 phút và được giữ trong thời gian 0,7 phút. Sử dụng thể tích tiêm là 0,75 µl. Điện áp hình nón là 30 V đối với chế độ ion hoá dương và 30 V đối với chế độ ion hoá âm.

Phương pháp E. Sử dụng cột Phenomenex Kinetex (XB-C18 50 x 4,6 mm I.D. 2,6µ) được giữ ở nhiệt độ 35°C. Dò MS: Chế độ ion hóa dương API-ES, khoảng khối

lượng 100-1200. Dò PDA ($\lambda=190-400\text{nm}$). Gradient sau đây được sử dụng khi tiêm $2\mu\text{L}$:

Dung môi A	H ₂ O + Axit formic 0,1%		
Dung môi B	Axetonitril		
Thời gian (phút)	%A	%B	Lưu lượng (ml/phút)
0,0	95	5	3,0
4,2	5	95	3,0
4,9	5	95	3,0
5,0	95	5	3,0

Phương pháp F. Sử dụng YMC ODS-AQ C-18;50 x 4,6 mm, ID = 3 μm được giữ ở nhiệt độ 35°C. Dò MS: Chế độ ion hóa dương API-ES, Khoảng khối lượng 100-1400. Dò PDA ($\lambda=190-400\text{nm}$). Gradient sau đây được sử dụng khi tiêm $2\mu\text{L}$:

Dung môi A	H ₂ O + Axit Formic 0,1%		
Dung môi B	Axetonitril		
Thời gian (phút)	%A	%B	Lưu lượng (ml/phút)
0,0	95	5	2,6
4,8	5	95	2,6
5,8	5	95	2,6
6,0	95	5	2,6

Phương pháp G. Hệ Alliance HT 2790 (Waters) gồm bơm bốn kênh dung môi với bộ khử khí, bộ lấy mẫu tự động, lò hình trụ (được đặt ở nhiệt độ 40°C). Dòng chảy từ cột được tách vào quang phổ kế MS. Bộ dò MS được tạo cấu hình với nguồn ion hoá phun điện tử. Điện áp kim mao dẫn là 3 kV và nhiệt độ nguồn được giữ ở nhiệt độ 140°C. Nitor được sử dụng làm khí xông khí dung. Cột Xterra MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) có tốc độ dòng chảy là 1,6 mL/phút. Ba pha động (pha động A: 95% amoniacetat 25 mM + 5% axetonitril; pha động B: axetonitril; pha động C: metanol) được sử dụng để chạy điều kiện gradient từ 100% A đến 50% B và 50% C trong thời gian 6,5 phút, đến 100% B trong thời gian 0,5 phút, 100% B trong thời gian 1 phút và tái cân bằng với 100 % A trong thời gian 1,5 phút. Thể tích tiêm là 10 μL được sử dụng.

Phương pháp H. UPLC (sắc ký lỏng siêu hiệu năng) pha đảo được thực hiện trên cột C18 ghép etylsiloxan/silic dioxid được tạo cầu (BEH) (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) với tốc độ dòng chảy là 0,8 mL/phút. Hai pha động (pha động A: amoni axetat trong 10mM H₂O/axetonitril 95/5; pha động B: axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong thời gian 1,3 phút và được giữ trong thời gian 0,2 phút. Thể tích tiêm là 0,5 μL được sử dụng. Điện áp nón là 10 V đối với chế độ ion hóa dương và 20 V đối với chế độ ion hóa âm.

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

Mô tả thử nghiệm sinh học

Đánh giá hoạt tính TLR7 và TLR8

Khả năng hoạt hoá TLR7 và/hoặc TLR8 ở người của hợp chất được đánh giá trong thử nghiệm báo cáo tế bào bằng cách sử dụng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm tạm thời với vật truyền biểu hiện TLR7 hoặc TLR8 và cấu trúc chỉ thị NF κ B-luc. Trong một trường hợp, cấu trúc biểu hiện TLR biểu hiện trình tự kiểu đại tương ứng hoặc trình tự đột biến chứa khuyết đoạn trong đoạn lặp giàu loxin thứ hai của TLR. Protein TLR đột biến này trước đây đã được chứng tỏ là nhạy cảm hơn đối với sự hoạt hóa bằng chất chủ vận (US 7498409).

Tóm tắt là, tế bào HEK293 được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy (DMEM được bổ sung FCS 10% và Glutamin 2 mM). Để chuyển nhiễm tế bào vào các đĩa 10 cm, tế bào được tách rời bằng Trypsin-EDTA, được chuyển nhiễm với hỗn hợp của plasmit CMV-TLR7 hoặc -TLR8 (750 ng), plasmit NF κ B-luc (375 ng) và chất phản ứng chuyển nhiễm được ủ trong thời gian 48 giờ ở nhiệt độ 37°C trong môi trường khí 5% CO₂ được làm ẩm. Sau đó, các tế bào đã được chuyển nhiễm được tách rời bằng Trypsin-EDTA, rửa trong PBS và tái tạo huyền phù trong môi trường để có mật độ là $1,67 \times 10^5$ tế bào/mL. Sau đó, ba mươi microlit tế bào được cho vào từng giếng trong đĩa 384 giếng, trong đó đã có 10 μL hợp chất trong DMSO 4%. Sau 6 giờ ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂, hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách thêm 15 μL cơ chất Steady Lite Plus (Perkin Elmer) vào mỗi giếng và tiến hành đọc kết quả trên máy chụp ảnh vi bản ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Đường cong đáp ứng liều được tạo ra từ các chỉ số đo được tiến hành lặp lại bốn lần. Các giá trị nồng độ hữu hiệu thấp nhất

(LEC), được xác định là nồng độ gây ra tác dụng mà ít nhất lớn hơn hai lần độ lệch chuẩn của kết quả thử nghiệm, được xác định cho mỗi hợp chất.

Độc tính của hợp chất được xác định song song bằng cách sử dụng các dung dịch pha loãng theo bậc tương tự của hợp chất với 30 μL cho mỗi giếng tế bào được chuyển nhiễm với chỉ cấu trúc CMV-TLR7 ($1,67 \times 10^5$ tế bào/mL), trong đĩa 384 giếng. Khả năng sống của tế bào được xác định sau khi ủ 6 giờ ở nhiệt độ 37°C , 5% CO_2 bằng cách thêm 15 μL ATP lite (Perkin Elmer) vào mỗi giếng và đọc trên máy chụp ảnh vi bản ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Dữ liệu được báo cáo dưới dạng CC_{50} .

Ức chế sự sao chép replicon HCV

Sự hoạt hoá TLR7 ở người dẫn đến sự sản sinh mạnh mẽ interferon bởi các tế bào đuôi gai thể tương bào có mặt trong máu người. Tiềm năng gây cảm ứng tiết interferon của hợp chất được đánh giá bằng cách xem hoạt tính kháng virus trên hệ replicon HCV khi ủ với môi trường có điều kiện từ tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC). Thử nghiệm replicon HCV dựa trên cấu trúc biểu hiện hai cistron, như được nêu trong tài liệu của Lohmann *et al.* (Science (1999) 285: 110-113; Journal of Virology (2003) 77: 3007-15 3019) với các cải biến được nêu trong tài liệu của Krieger *et al.* (Journal of Virology (2001) 75: 4614-4624). Thử nghiệm sử dụng dòng tế bào Huh-7 luc/neo được chuyển nhiễm ổn định mang ARN mã hoá cho cấu trúc biểu hiện hai cistron chứa vùng NS3-NS5B kiểu đại của HCV typ 1b được dịch mã từ vị trí đi vào ribosom bên trong (IRES) từ virus viêm não cơ tim (EMCV), phía trước vị trí này là gen chỉ thị (Luxiferaza ở đom đóm) và gen đánh dấu chọn lọc (neoR, neomycin phosphotransferaza). Cấu trúc này được cặp bên bởi các NTR (các vùng không được dịch mã) 5' và 3' từ HCV typ 1b. Sự nuôi cấy liên tục các tế bào replicon trong điều kiện có mặt G418 (neoR) phụ thuộc vào sự sao chép của ARN của HCV. Tế bào replicon được chuyển nhiễm ổn định mà sao chép ARN của HCV một cách độc lập và ở mức độ cao, mã hoá cho luxiferaza, không kể những protein khác, được sử dụng để tạo profil môi trường nuôi cấy tế bào có điều kiện.

Tóm lại, PBMC được điều chế từ lớp buffy (chứa bạch cầu và tiểu cầu) của ít nhất hai đối tượng cho bằng cách sử dụng quy trình ly tâm Ficoll tiêu chuẩn. PBMC sau khi được phân lập được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI được bổ sung

huyết thanh AB của người 10% và 2×10^5 tế bào/giếng được phân vào các đĩa 384 giếng có chứa hợp chất (tổng thể tích 70 μL). Sau khi ủ qua đêm, 10 μL dịch nổi bề mặt được chuyển vào các đĩa 384 giếng có chứa $2,2 \times 10^3$ tế bào replicon/giếng trong 30 μL (đã cấy đĩa ngày hôm trước). Sau khi ủ 24 giờ, mức độ sao chép được xác định bằng cách thử nghiệm hoạt tính luxiferaza bằng cách sử dụng cơ chất Steady Lite Plus 40 μL /giếng (Perkin Elmer) và được xác định bằng máy chụp ảnh vi bản ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất lên tế bào Huh7-luc/neo được báo cáo theo các giá trị EC_{50} , được xác định là nồng độ hợp chất được sử dụng cho các PBMC dẫn đến giảm 50% hoạt tính luxiferaza, hoạt tính này chỉ ra mức độ sao chép của ARN replicon khi chuyển một lượng xác định của môi trường nuôi cấy PBMC. Interferon tái tổ hợp α -2a (Roferon-A) được sử dụng làm hợp chất đối chứng tiêu chuẩn.

Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I). Tất cả các hợp chất đều thể hiện $\text{CC}_{50} > 24 \mu\text{M}$ trong thử nghiệm HEK 293 TOX nêu trên.

Hoạt hóa yếu tố gen khởi đầu ISRE

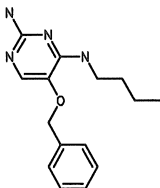
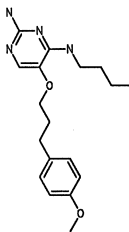
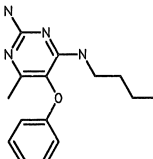
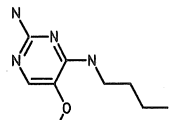
Tiềm năng gây cảm ứng tiết IFN-I của hợp chất còn được đánh giá bằng cách xác định khả năng hoạt hóa các yếu tố đáp ứng được kích thích bởi interferon (ISRE) bởi môi trường có điều kiện từ PBMC. Yếu tố ISRE có trình tự GAAACTGAAACT đáp ứng cao với yếu tố phiên mã STAT1-STAT2-IRF9, hoạt hoá khi có sự liên kết của IFN-I với thụ thể IFNAR của chúng (Clontech, PT3372-5W). Plasmid pISRE-Luc của hãng Clontech (ref. 631913) chứa 5 bản sao của yếu tố ISRE này, sau đó là ORF luxiferaza ở đom đóm. Dòng tế bào HEK293 được chuyển nhiễm ổn định với pISRE-Luc (HEK-ISREluc) được thiết lập để tạo profil cho môi trường nuôi cấy tế bào PBMC có điều kiện.

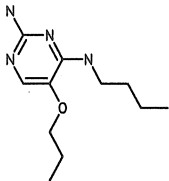
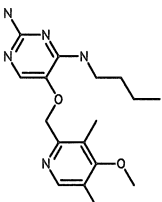
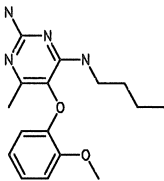
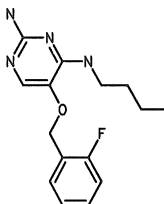
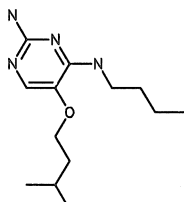
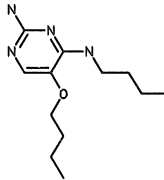
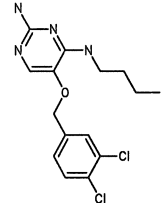
Tóm lại, PBMC được điều chế từ lớp buffy của ít nhất hai đối tượng cho bằng cách sử dụng quy trình ly tâm Ficoll tiêu chuẩn. PBMC đã được phân lập được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI được bổ sung huyết thanh AB của người 10% và 2×10^5 tế bào/giếng được phân vào các đĩa 384 giếng có chứa hợp chất (tổng thể tích 70 μL). Sau khi ủ qua đêm, 10 μL dịch nổi bề mặt được chuyển vào đĩa 384 giếng có chứa 5×10^3 tế bào HEK-ISREluc/giếng trong 30 μL (đã cấy đĩa ngày hôm trước). Sau khi ủ 24 giờ, mức độ hoạt hóa các yếu tố ISRE được xác định bằng cách thử nghiệm

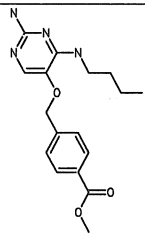
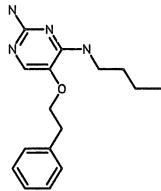
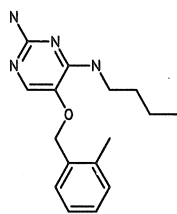
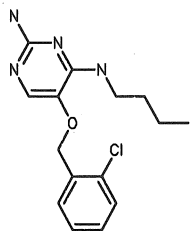
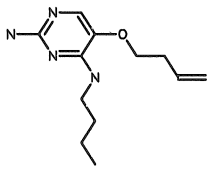
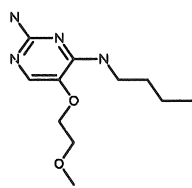
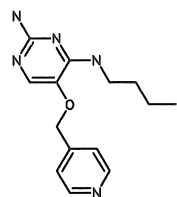
hoạt tính luxiferaza bằng cách sử dụng cơ chất Steady Lite Plus 40 μL /giếng (Perkin Elmer) và được xác định bằng máy chụp ảnh vi bản ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Hoạt tính kích thích của mỗi hợp chất lên tế bào HEK-ISREluc được báo cáo theo giá trị LEC, được xác định là nồng độ hợp chất được sử dụng cho các PBMC dẫn đến hoạt tính luxiferaza lớn hơn ít nhất hai lần độ lệch chuẩn của kết quả thử nghiệm. LEC dùng để chỉ mức độ hoạt hóa ISRE khi chuyển một lượng xác định của môi trường nuôi cấy PBMC. Interferon tái tổ hợp α -2a (Roferon-A) được sử dụng làm hợp chất đối chứng tiêu chuẩn.

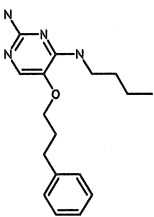
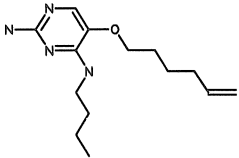
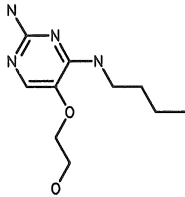
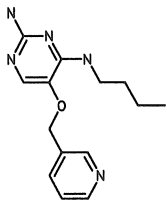
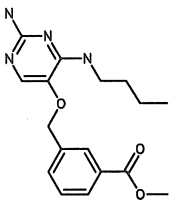
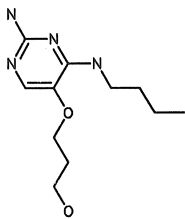
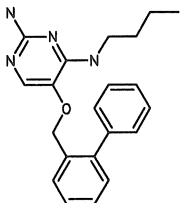
Đối với hợp chất nhất định, giá trị LEC thu được từ thử nghiệm này nằm trong cùng khoảng như các giá trị EC_{50} thu được từ “thử nghiệm ức chế sự sao chép HCV.” Như vậy, có thể so sánh tiềm năng gây cảm ứng tiết IFN-I của hợp chất bởi PBMC, được xác định bằng một trong 2 thử nghiệm này.

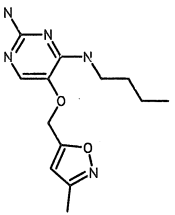
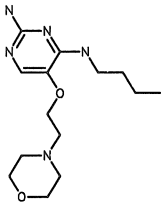
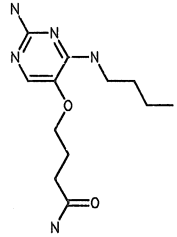
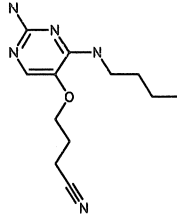
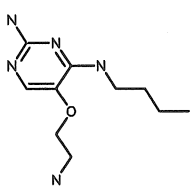
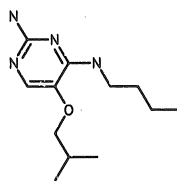
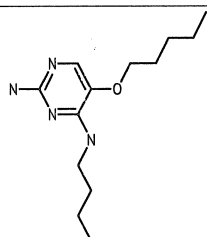
BẢNG II. HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA HỢP CHẤT

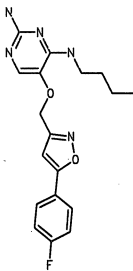
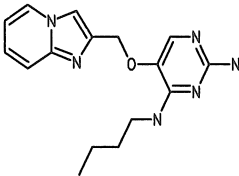
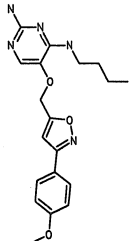
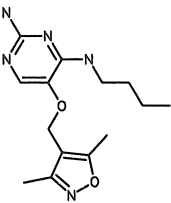
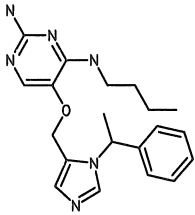
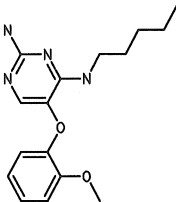
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7 EC_{50}
1		0,90	0,55	2,42	1,30	0,70
2			0,02	1,34	0,31	0,04
3			21,69	4,91	1,66	10,80
4		6,71	1,17	2,56	1,10	1,14

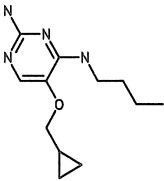
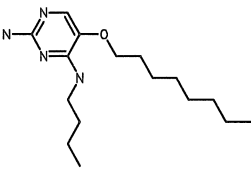
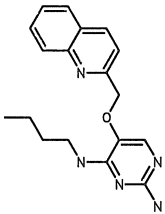
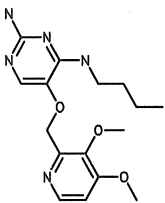
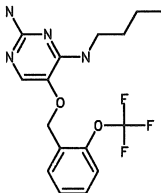
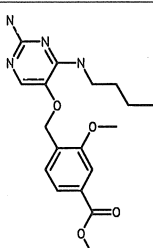
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
5		6,18	1,69	4,53	2,30	2,65
6			0,01	0,16	0,10	0,02
7			1,11	5,84	3,03	3,11
8			0,38	1,88	0,81	0,37
9			1,55	19,00	9,70	9,72
10			1,28	8,14	2,82	1,58
11			0,60	4,52	3,50	0,78

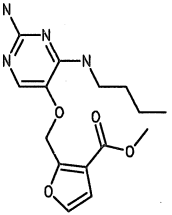
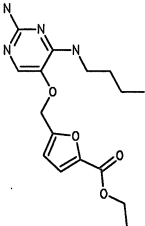
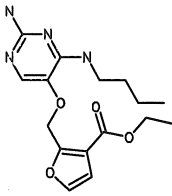
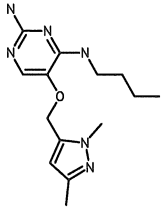
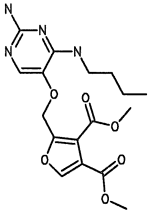
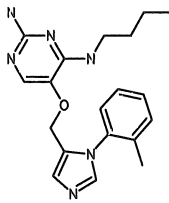
	Cấu trúc	TLR7- wt LEC	TLR7- dIRR2 LEC	TLR8- wt LEC	TLR8- dIRR2 LEC	PBMC- HUH7 EC ₅₀
12			0,26	1,49	1,12	2,76
13			2,26	13,18	5,23	2,53
14			0,91	4,92	0,91	1,81
15			0,17	2,31	1,06	0,17
16			0,49	2,68	0,59	0,79
17			0,34	2,03	0,67	0,71
18			0,83	1,87	0,85	0,63

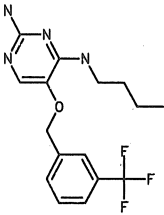
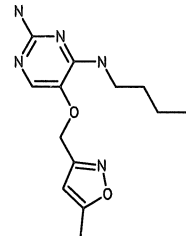
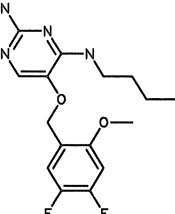
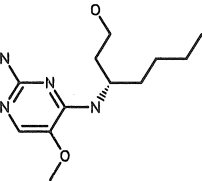
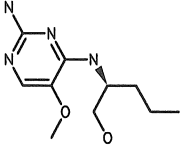
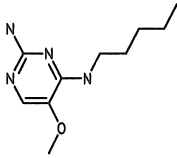
	Cấu trúc	TLR7- wt LEC	TLR7- dIRR2 LEC	TLR8- wt LEC	TLR8- dIRR2 LEC	PBMC- HUH7 EC ₅₀
19		1,53	0,16	7,94	2,36	0,43
20			0,79	10,21	2,87	1,33
21			1,61	2,69	0,64	3,08
22			0,31	2,35	0,94	0,25
23			0,26	2,55	1,45	10,84
24			1,99	2,42	1,50	2,75
25			0,64	>25	>25	1,55

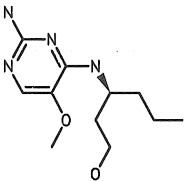
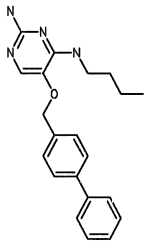
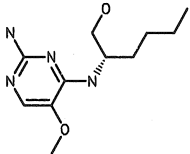
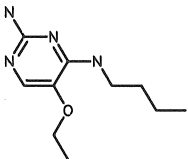
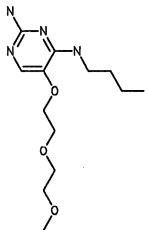
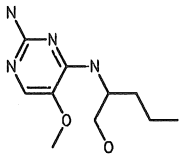
	Cấu trúc	TLR7- wt LEC	TLR7- dIRR2 LEC	TLR8- wt LEC	TLR8- dIRR2 LEC	PBMC- HUH7 EC ₅₀
26			0,49	3,90	1,52	0,58
27			0,78	5,36	0,64	1,03
28			2,47	9,18	6,99	1,75
29			1,32	2,86	1,19	2,97
30			>25	6,44	1,16	9,07
31		>24,59	5,27	17,53	6,46	10,36
32		10,60	1,35	9,97	4,43	1,06

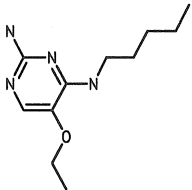
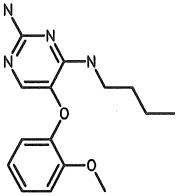
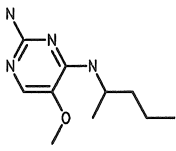
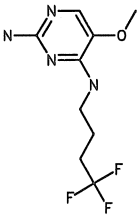
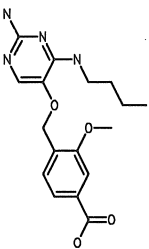
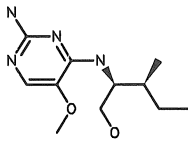
	Cấu trúc	TLR7- wt LEC	TLR7- dIRR2 LEC	TLR8- wt LEC	TLR8- dIRR2 LEC	PBMC- HUH7 EC ₅₀
33			0,36	1,78	1,17	1,48
34			0,06	0,83	0,61	0,05
35			0,39	1,67	1,66	1,50
36			0,58	1,68	0,82	0,70
37			0,04	9,22	5,69	0,12
38		21,97	2,46	>50	22,88	11,28

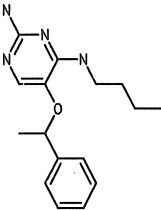
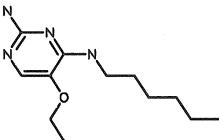
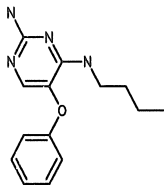
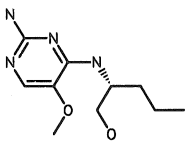
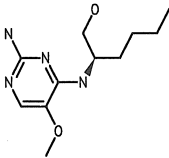
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
39			3,01	14,41	7,10	
40			2,69	>25	>25	
41			0,03	0,83	0,51	0,10
42			0,04	1,15	0,41	0,04
43			0,08	8,22	1,66	0,79
44			0,16	3,11	1,96	0,59

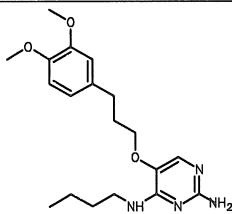
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
45			0,17	0,58	0,40	0,17
46			0,19	3,85	1,96	2,51
47			0,20	1,87	0,66	0,33
48			0,28	1,75	0,60	0,64
49			0,31	3,72	2,07	0,55
50			0,51	>25	>25	0,78

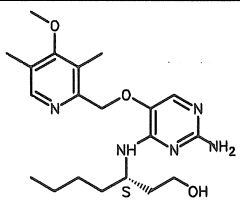
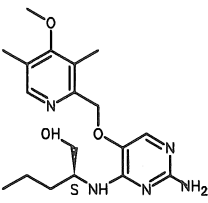
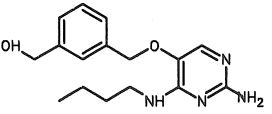
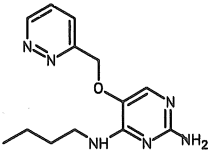
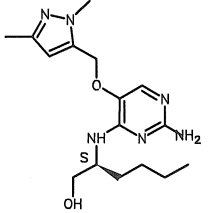
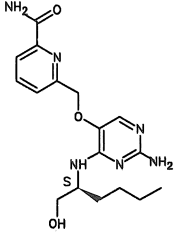
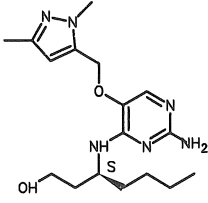
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
51			0,58	3,92	2,09	0,50
52			0,63	3,61	1,65	0,26
53			0,64	3,06	2,15	0,60
54			0,68	1,40	0,69	0,75
55			0,72	0,16	0,12	0,41
56		12,02	0,84	5,55	1,47	0,80

	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
57			0,88	1,80	0,74	0,80
58		6,48	0,99	3,84	2,17	2,99
59			1,20	0,36	0,13	0,40
60		5,58	1,38	2,08	0,65	1,91
61			1,38	3,59	1,56	1,91
62		21,26	1,76	0,55	0,15	0,74

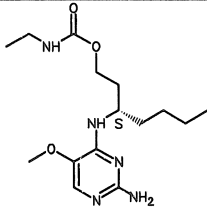
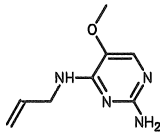
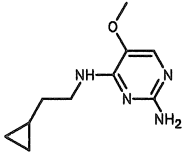
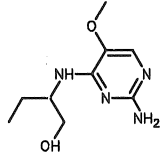
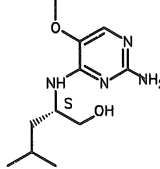
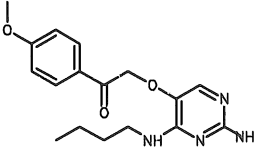
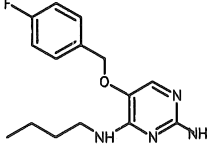
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
63		2,78	1,79	6,35	1,94	2,69
64		8,47	2,03	18,43	7,65	4,29
65		21,59	2,04	3,68	1,13	2,30
66			2,29	9,03	1,89	2,27
67			2,31	>24,59	>24,59	2,43
68			2,54	0,56	0,43	1,17

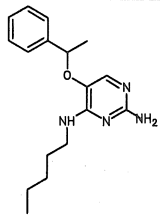
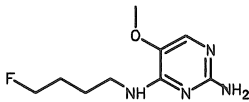
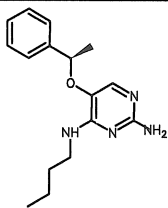
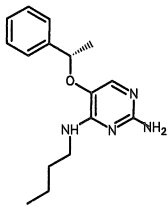
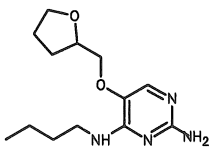
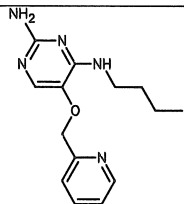
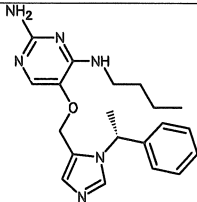
	Cấu trúc	TLR7- wt_LEC	TLR7- dlRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dlRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
69			3,75	6,43	2,22	6,16
70		15,84	4,96	>24,59	>24,59	>23,81
71			>24,59	>24,59	>24,59	4,96
72			>25	6,57	6,24	17,50
73			>25	0,80	0,47	1,39

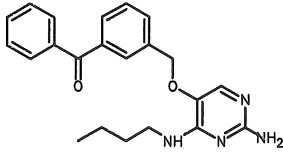
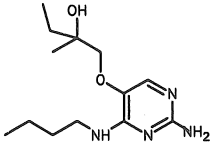
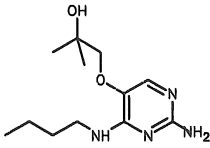
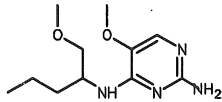
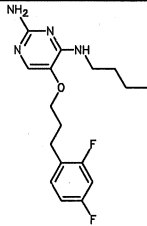
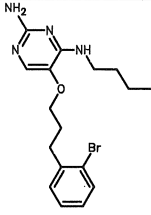
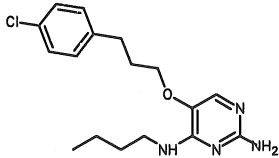
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK- ISREluc LEC
74		0,713	1,720	0,157	ND

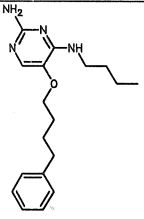
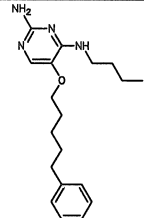
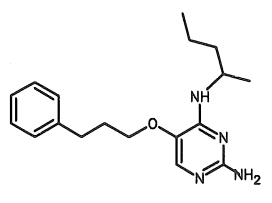
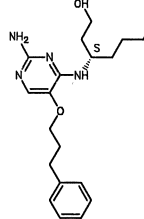
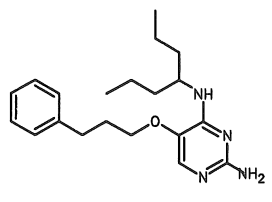
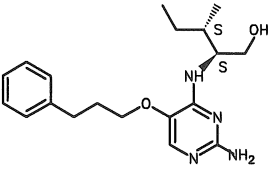
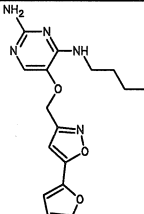
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
75		0,023	0,218	0,007	ND
76		0,021	0,055	ND	0,008
77		0,449	0,623	ND	0,137
78		0,519	0,827	ND	0,123
79		1,620	0,329	ND	0,235
80		0,560	0,041	ND	0,027
81		0,101	0,429	ND	0,086

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
82		4,420	13,590	14,020	ND
83		0,997	1,610	0,204	ND
84		0,860	0,250	0,076	ND
85		0,509	2,960	0,209	ND
86		0,646	3,750	ND	0,131
87		0,013	0,567	0,012	ND
88		3,090	6,960	ND	0,050

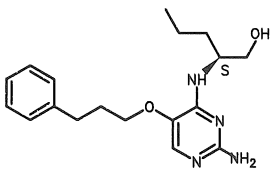
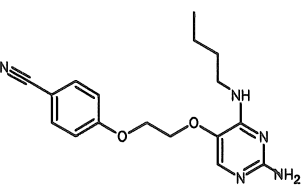
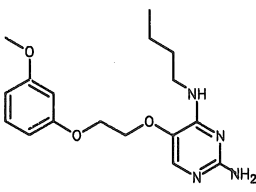
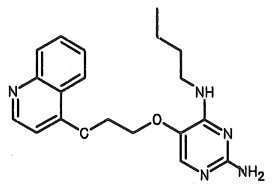
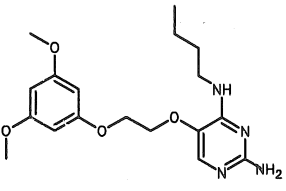
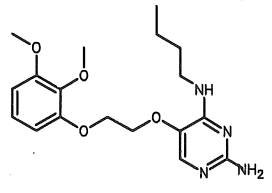
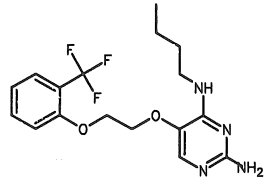
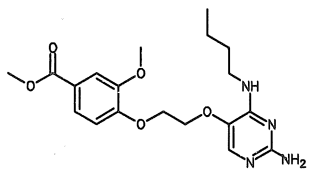
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
89		1,670	6,670	ND	0,526
90		>25	8,460	6,950	ND
91		>25	20,850	7,650	ND
92		>25	14,570	20,160	ND
93		>25	15,880	9,050	ND
94		1,590	3,170	0,696	ND
95		2,730	2,010	0,726	ND

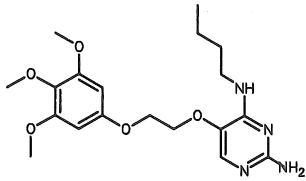
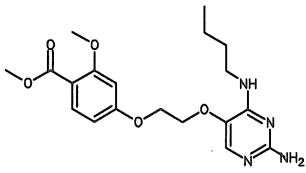
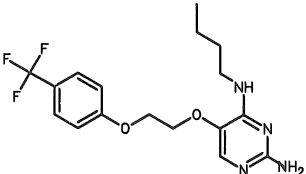
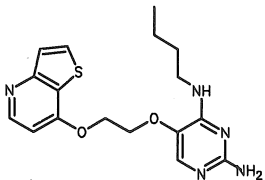
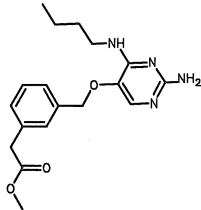
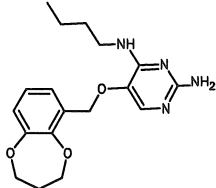
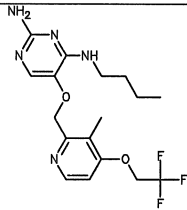
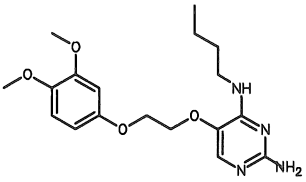
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
96		>25	6,340	4,310	ND
97		21,810	5,070	2,640	ND
98		>25	10,100	21,960	ND
99		8,980	1,820	1,280	ND
100		18,950	6,160	5,120	ND
101		0,277	0,597	0,055	ND
102		0,141	5,690	0,012	ND

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
103		1,190	1,270	0,725	ND
104		>25	12,390	>23,81	ND
105		>25	22,020	19,050	ND
106		16,100	5,940	3,150	ND
107		2,460	3,940	1,590	ND
108		6,580	>25	6,770	ND
109		0,790	2,230	0,393	ND

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
110		2,380	3,780	0,740	ND
111		0,257	ND	0,096	ND
112		3,960	5,560	3,350	ND
113		0,433	2,240	0,251	ND
114		2,020	>25	2,000	ND
115		6,180	6,510	3,730	ND
116		0,652	1,610	0,066	ND

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
117		0,335	1,120	0,088	ND
118		1,670	3,710	0,976	ND
119		1,720	6,120	0,193	ND
120		0,649	3,910	0,273	ND
121		0,797	3,020	0,272	ND
122		0,118	0,628	0,025	ND
123		0,008	0,143	0,002	ND
124		15,610	13,650	>23,81	ND

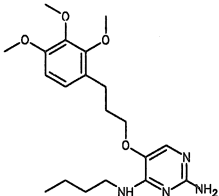
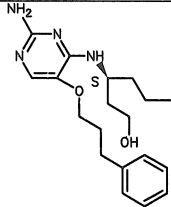
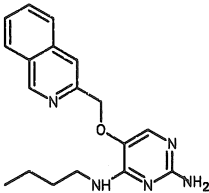
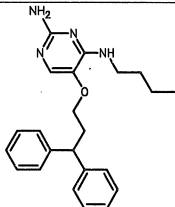
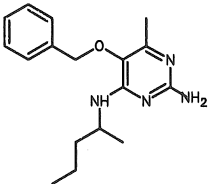
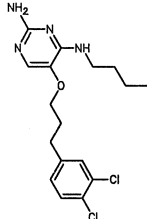
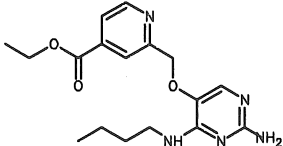
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
125		1,630	0,598	0,336	ND
126		1,000	1,020	0,264	ND
127		1,030	2,050	0,256	ND
128		2,430	3,740	0,284	ND
129		2,090	3,250	0,432	ND
130		0,676	6,560	0,103	ND
131		1,700	>25	0,806	ND
132		1,470	>25	0,634	ND

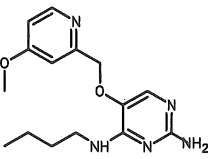
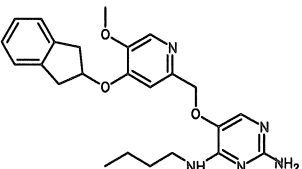
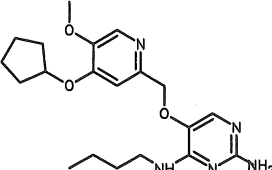
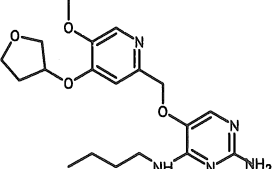
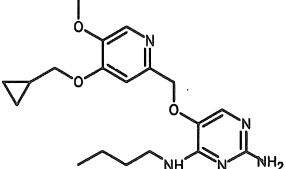
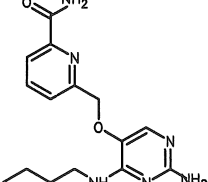
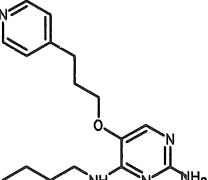
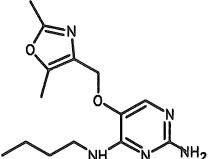
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
133		1,500	3,090	0,585	ND
134		2,010	2,110	0,935	ND
135		3,230	1,970	3,190	ND
136		2,000	2,030	0,275	ND
137		0,757	1,760	22,760	ND
138		1,040	1,050	0,570	ND
139		0,025	0,286	0,009	ND
140		0,617	2,250	0,175	ND

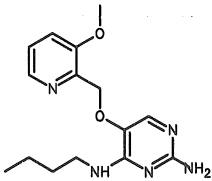
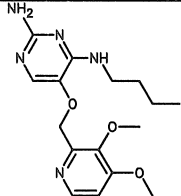
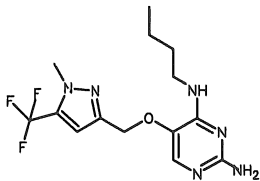
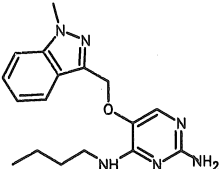
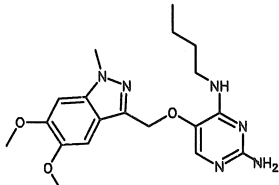
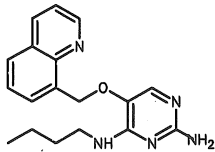
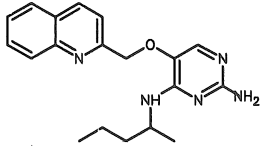
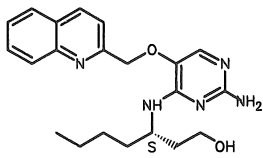
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
141		4,360	0,704	0,733	ND
142		>25	2,370	19,680	ND
143		1,810	0,880	0,443	ND
144		13,010	20,790	1,320	ND
145		2,140	1,920	0,632	ND
146		1,230	2,300	0,707	ND
147		2,520	4,340	0,746	ND
148		0,691	4,850	0,634	ND

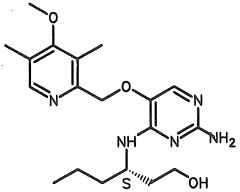
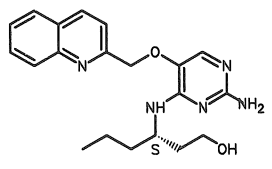
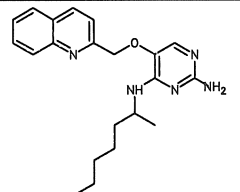
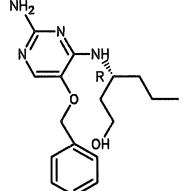
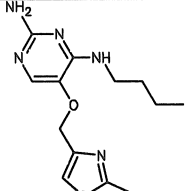
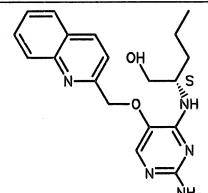
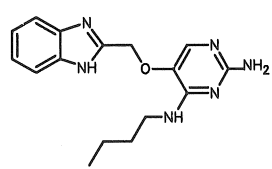
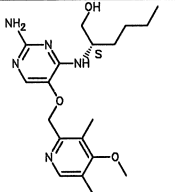
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
149		2,080	5,850	0,703	ND
150		1,180	4,310	0,689	ND
151		0,431	1,860	0,188	ND
152		5,410	>25	3,350	ND
153		10,640	ND	3,430	ND
154		3,710	2,960	3,020	ND
155		2,660	4,560	3,440	ND

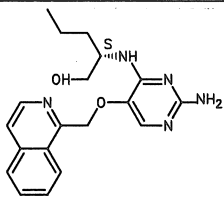
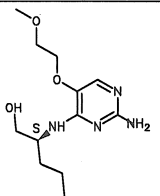
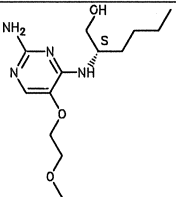
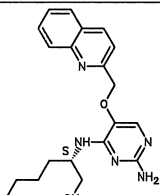
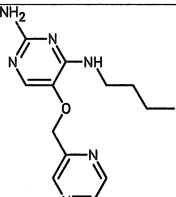
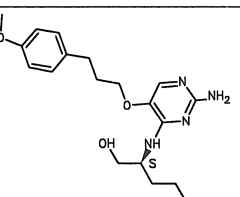
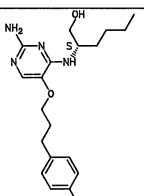
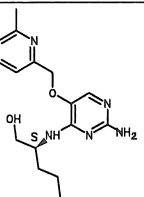
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
156		0,828	2,060	0,697	ND
157		0,333	1,110	0,162	ND
158		3,080	>25	3,310	ND
159		0,159	1,080	0,018	ND
160		0,756	2,710	0,634	ND
161		0,672	3,480	0,629	ND
162		11,850	>25	ND	ND
163		0,573	2,500	0,728	ND

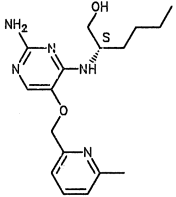
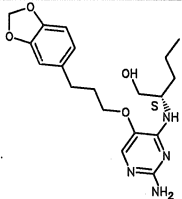
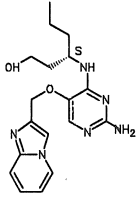
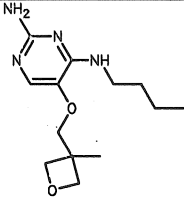
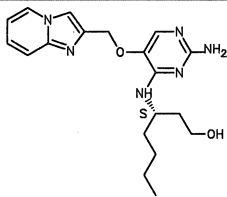
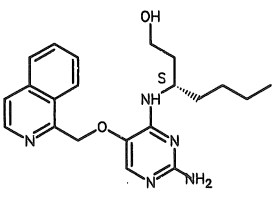
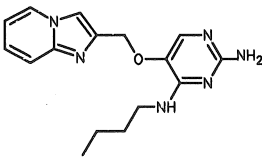
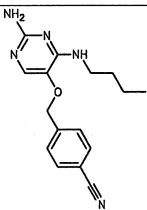
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
164		0,606	23,030	0,769	ND
165		0,683	1,800	0,187	ND
166		0,128	0,980	0,046	ND
167		1,200	>25	0,764	ND
168		>25	14,900	11,740	ND
169		5,110	>25	3,130	ND
170		0,319	1,750	2,630	ND

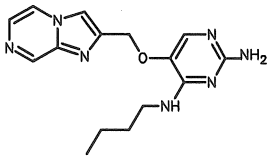
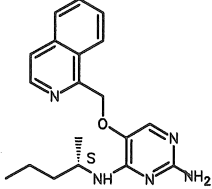
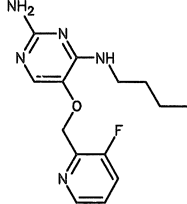
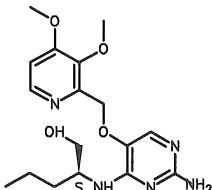
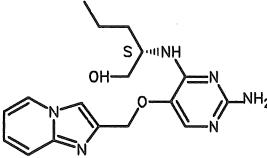
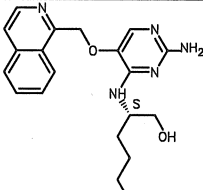
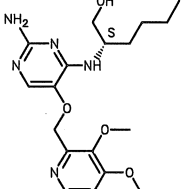
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK- ISREluc LEC
171		0,396	1,060	0,158	ND
172		0,187	2,000	0,045	ND
173		0,222	2,550	0,086	ND
174		0,447	2,610	0,052	ND
175		0,367	2,480	0,167	ND
176		0,868	0,463	0,173	ND
177		0,795	0,819	0,197	ND
178		0,810	0,410	0,302	ND

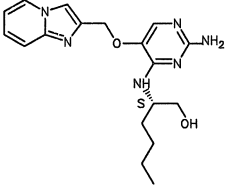
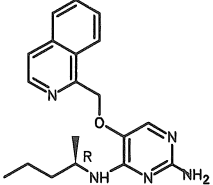
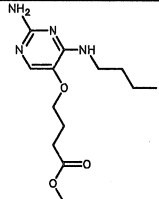
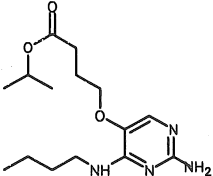
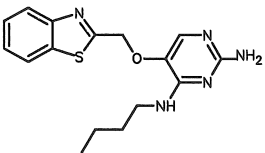
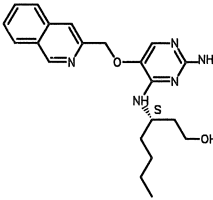
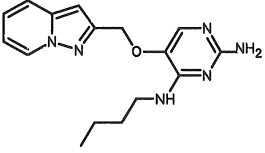
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
179		0,078	0,142	0,021	ND
180		0,135	0,524	0,047	ND
181		0,146	1,210	0,096	ND
182		0,014	0,178	0,007	ND
183		0,056	1,580	0,023	ND
184		0,157	1,650	0,053	ND
185		0,743	2,340	0,488	ND
186		0,122	0,680	0,065	ND

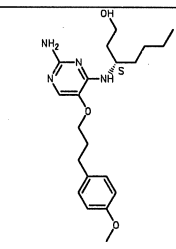
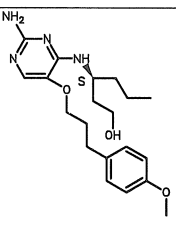
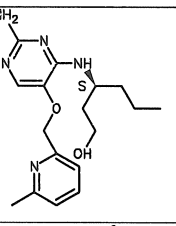
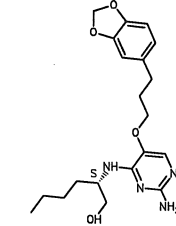
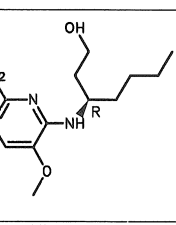
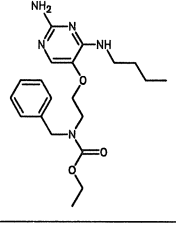
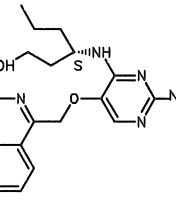
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
187		0,074	0,178	0,022	ND
188		0,237	0,530	0,086	ND
189		11,990	>25	17,570	ND
190		8,620	4,330	3,230	ND
191		0,286	0,743	0,066	ND
192		0,080	0,220	0,044	ND
193		0,032	0,654	0,017	ND
194		0,031	0,164	0,019	ND

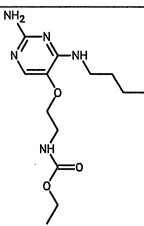
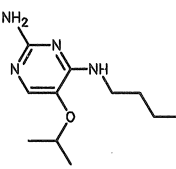
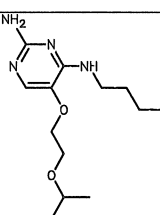
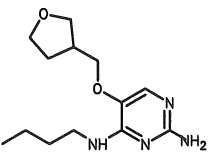
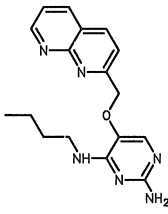
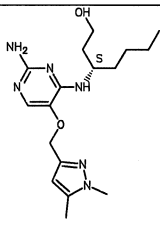
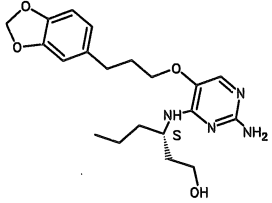
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
195		0,003	0,056	0,003	ND
196		1,900	0,469	0,687	ND
197		2,650	0,624	0,767	ND
198		0,076	0,511	0,089	ND
199		0,512	2,280	0,218	ND
200		0,253	0,181	0,200	ND
201		0,566	0,647	0,758	ND
202		0,164	0,089	0,049	ND

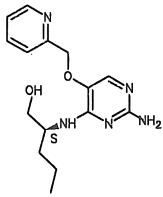
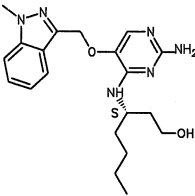
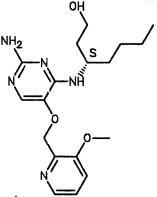
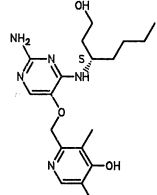
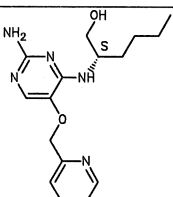
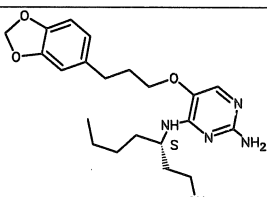
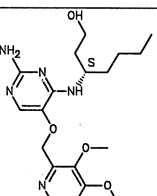
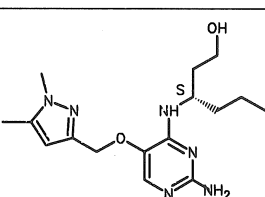
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
203		0,124	0,160	0,054	ND
204		0,791	0,791	0,493	ND
205		0,369	1,110	0,047	ND
206		>25	9,450	>23,81	ND
207		0,177	1,450	0,063	ND
208		0,001	0,093	0,000	ND
209		0,074	0,667	0,076	ND
210		0,686	0,896	0,237	ND

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
211		0,208	1,040	0,097	ND
212		0,007	0,148	0,005	ND
213		0,225	0,207	ND	0,032
214		0,134	0,593	ND	0,027
215		0,171	0,300	ND	0,029
216		0,008	0,111	ND	0,002
217		0,106	0,433	ND	0,007

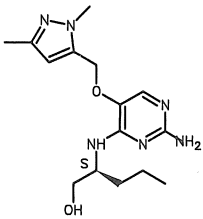
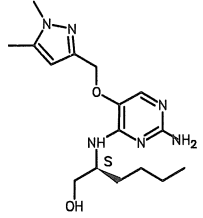
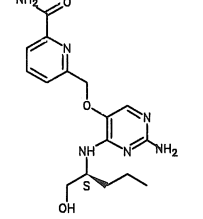
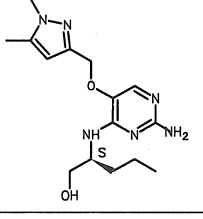
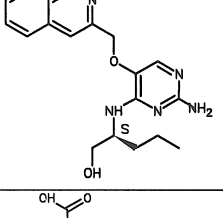
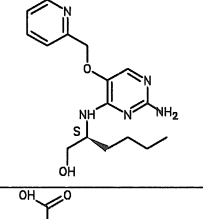
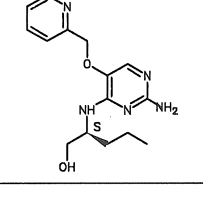
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK- ISREluc LEC
218		0,154	0,352	ND	0,032
219		0,125	1,640	ND	0,029
220		1,940	1,450	ND	1,720
221		0,654	0,859	ND	0,496
222		0,277	2,600	ND	0,106
223		0,100	1,400	ND	0,033
224		0,206	1,270	ND	0,037

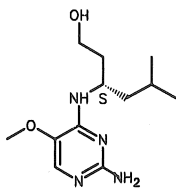
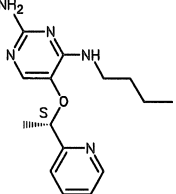
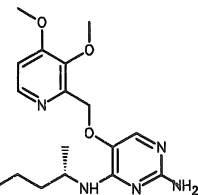
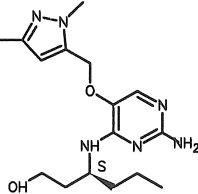
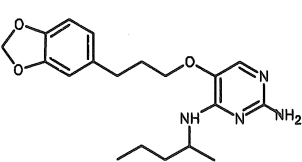
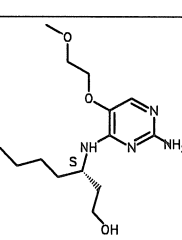
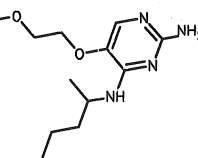
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
225		0,385	2,180	ND	0,129
226		0,274	1,050	ND	0,036
227		0,170	0,717	ND	0,030
228		1,410	1,510	ND	0,112
229		>25	8,850	ND	7,790
230		0,593	3,470	ND	0,138
231		0,001	0,052	ND	<0,001

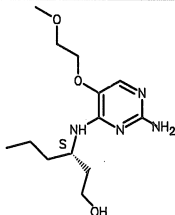
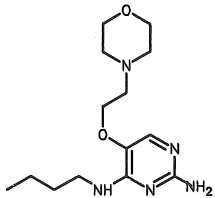
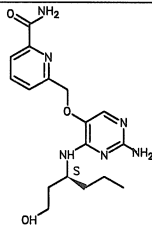
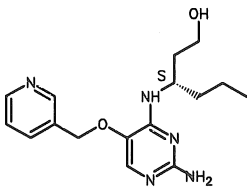
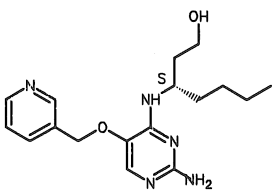
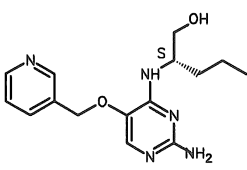
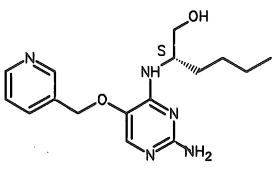
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
232		0,967	1,680	ND	0,110
233		10,070	0,662	ND	0,503
234		1,850	1,170	ND	0,464
235		>25	10,410	ND	1,890
236		0,241	0,333	ND	0,031
237		0,156	1,830	ND	0,051
238		0,234	1,920	ND	0,091

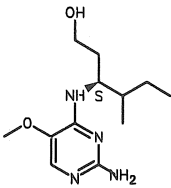
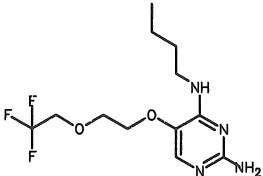
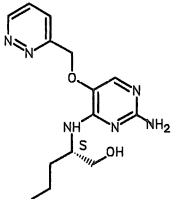
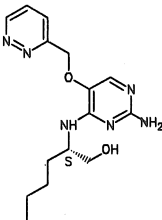
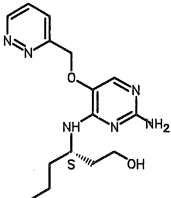
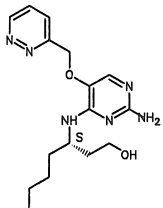
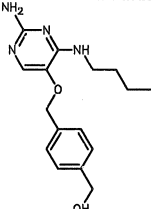
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
239		0,464	0,247	ND	0,145
240		0,008	0,442	ND	0,005
241		0,008	0,304	ND	0,004
242		5,400	3,010	ND	0,006
243		0,343	0,103	ND	0,190
244		0,202	1,400	ND	0,104
245		0,040	0,507	ND	0,011
246		0,157	1,150	ND	0,048

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
247		12,390	8,240	ND	3,200
248		2,120	0,654	ND	0,529
249		0,039	0,172	ND	0,036
250		0,724	3,250	ND	0,580
251		0,164	0,556	ND	0,087
252		4,020	>25	ND	1,310
253		12,760	>25	ND	6,230

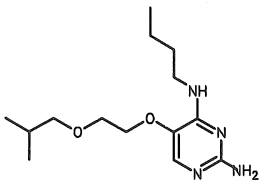
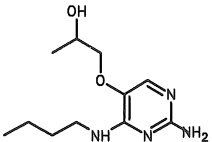
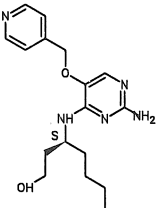
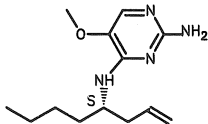
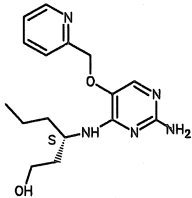
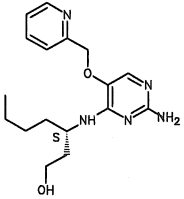
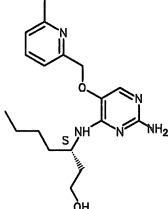
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
254		1,770	0,467	ND	0,364
255		0,552	0,515	ND	0,315
256		1,630	0,100	ND	0,039
257		0,697	0,444	ND	0,304
258		0,074	0,153	ND	0,060
259		6,980	3,150	ND	1,250
260		4,850	2,830	ND	>8,14

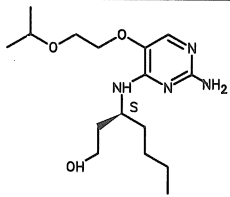
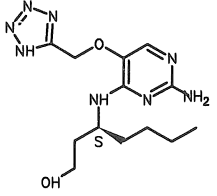
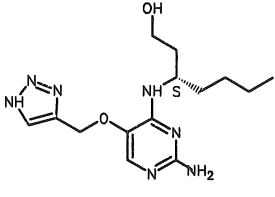
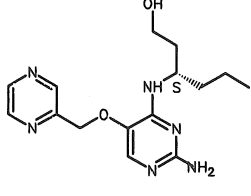
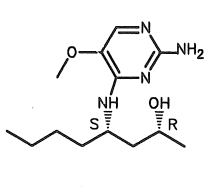
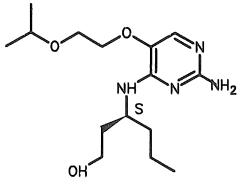
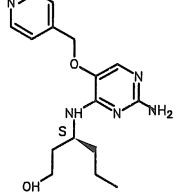
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
261		10,790	2,300	ND	7,460
262		0,658	0,168	ND	0,363
263		0,049	0,159	ND	0,056
264		0,215	0,489	ND	0,087
265		0,752	3,700	ND	0,591
266		1,070	1,890	ND	0,557
267		4,880	0,719	ND	1,710

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
268		2,100	1,800	ND	1,170
269		24,550	8,280	ND	9,750
270		0,109	0,131	ND	0,006
271		0,261	0,511	ND	0,088
272		0,207	1,110	ND	0,084
273		1,100	0,516	ND	0,552
274		1,140	0,303	ND	0,357

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
275		10,380	2,600	ND	2,230
276		3,260	0,707	ND	0,652
277		1,180	0,438	ND	0,135
278		0,880	0,270	ND	0,136
279		0,724	1,100	ND	0,034
280		0,392	1,450	ND	0,038
281		0,472	1,630	ND	0,191

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
282		0,133	0,502	ND	0,005
283		17,180	8,320	ND	4,350
284		9,910	10,300	ND	2,150
285		0,266	0,530	ND	0,036
286		0,620	7,660	ND	0,128
287		15,530	5,380	ND	3,560
288		>25	10,200	ND	14,890

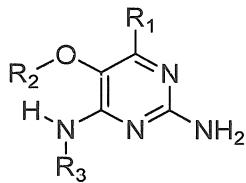
	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
289		0,875	0,930	ND	0,647
290		>25	9,110	ND	12,460
291		0,120	0,407	ND	0,106
292		0,913	3,082	ND	ND
293		0,197	0,530	ND	0,088
294		0,133	0,521	ND	0,042
295		0,047	0,430	ND	0,034

	Cấu trúc	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH-7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
296		0,664	2,540	ND	0,310
297		2,810	>25	ND	2,540
298		0,394	2,840	ND	0,058
299		0,211	0,433	ND	0,159
300		1,740	0,720	ND	0,475
301		1,170	2,640	ND	0,534
302		0,385	0,487	ND	0,070

ND = Không được thực hiện.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

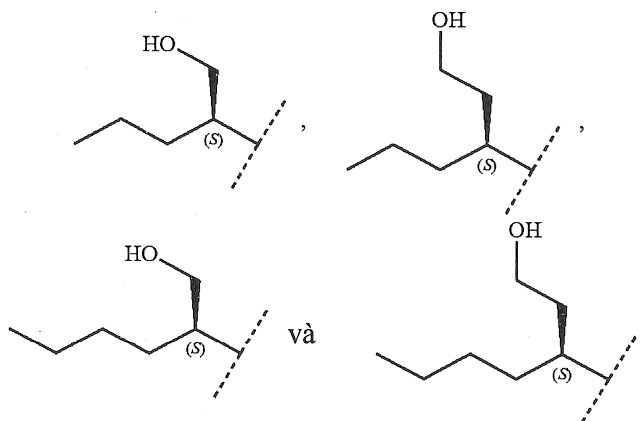


hoặc muối được dụng, tautome, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

R₁ là hydro, C₁₋₄alkyl, xyclopropyl, hoặc C₁₋₆alkoxy, halogen, hydroxyl, triflometyl;

R₂ là C₁₋₈alkyl, (C₁₋₄)alkoxy-(C₁₋₄)alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₄₋₇dị vòng, dị vòng dạng hai vòng, thơm, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, mỗi gốc trong số các gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, amino, C₁₋₆alkyl, di-(C₁₋₆)alkylamino, C₁₋₆alkylamino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₃₋₆xycloalkyl, axit carboxylic, este carboxylic, amit carboxylic, dị vòng, aryl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, nitril;

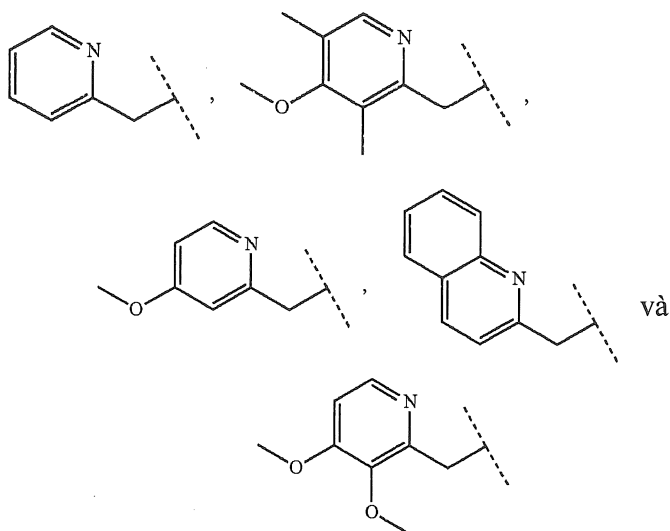
R₃ là C₄₋₈alkyl được thế bằng hydroxyl được chọn từ nhóm bao gồm:



2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R₂ là arylalkyl hoặc heteroarylalkyl được thế bằng C₁₋₃alkyl, hydroxyl, alkoxy, nitril, dị vòng hoặc este và trong đó R₁ và R₃ là như được mô tả ở trên.

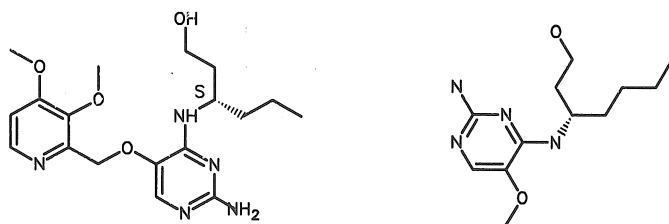
3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R_2 là C_{1-3} alkyl được thế bằng aryl, dị vòng, hoặc heteroaryl được thế tiếp bằng C_{1-3} alkyl, alkoxy, este carboxylic hoặc amit carboxylic và trong đó R_1 và R_3 là như được mô tả ở trên.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó R_2 là:

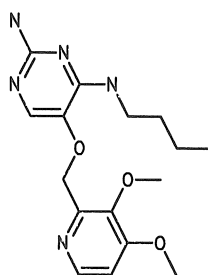


mỗi góc trong số các góc này có thể tùy ý được thế tiếp bằng C_{1-6} alkyl, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, nitril, dị vòng hoặc este và trong đó R_1 và R_3 là như được mô tả ở trên.

5. Hợp chất có công thức:



hoặc



6. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc hợp chất theo điểm 5 hoặc muối dược dụng, tautome, solvat hoặc dạng đa hình của nó cùng với một hoặc nhiều tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.