



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 417/12; C07D 417/14; A61K 31/427; A61K 31/497 (13) B

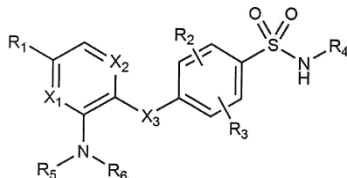


1-0032123

- (21) 1-2018-01996 (22) 11/11/2016
(86) PCT/KR2016/013029 11/11/2016 (87) WO 2017/082688 18/05/2017
(30) 10-2015-0159637 13/11/2015 KR
(45) 25/06/2022 411 (43) 25/09/2018 366A
(73) IN Therapeutics (KR)
72, Dugye-ro, Pogok-eup, Cheoin-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 17028, Republic of Korea
(72) LEE, Hyung-Geun (KR); KIM, Il-Hwan (KR); JUNG, Myunggi (KR); KIM, Hyo Shin (KR); LEE, Chun Ho (KR); JUN, Sun Ah (KR); YOON, Ji Sung (KR); KIM, Sung-Young (KR).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT PHONG BỀ KÊNH NATRI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức hóa học sau đây:



hoặc muối được dụng của nó. Hợp chất theo sáng chế hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến chất phong bề kênh natri.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính phong bế kênh ion natri, quy trình điều chế hợp chất này và việc sử dụng các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kênh natri cổng điện thế (Voltage-gated sodium - Nav) được phát hiện thấy ở tất cả các tế bào dễ kích thích, bao gồm các tế bào cơ và tế bào thần kinh trong hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Các kênh natri này rất cần thiết cho việc khởi đầu và lan truyền các tín hiệu điện trong hệ thần kinh. Do đó, chức năng phù hợp của các kênh natri này là thiết yếu đối với chức năng bình thường của các dây thần kinh. Cuối cùng, các kênh Nav bất thường đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau như chứng động kinh, chứng loạn nhịp tim, tăng trương lực cơ, mất điều hòa, xơ cứng rải rác, hội chứng ruột bị kích thích, đái dầm, đau nội tạng, trầm cảm, và các chứng đau. Hiện nay đã phát hiện thấy mười loại kênh Nav ở người (Nav 1.1-1.9, Nax). Trong số đó, 4 kênh là Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 và Nav 1.9 đã được biết là có mối liên hệ chặt chẽ với việc truyền tín hiệu đau, và do đó, chúng được nhận diện là đích cho thuốc giảm đau quan trọng.

Tổng số 10 loại kênh Nav đã được phát hiện cho tới nay được trình bày tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây. Trong số 10 loại này, có 9 loại kênh từ Nav 1.1 đến Nav1.9 tạo thành các kênh, trong đó NG 1.3, Nav 1.6, Nav 1.7, Nav 1.8 và Nav 1.9 được biểu hiện ở DRG.

Bảng 1

Loại	Gen	Mô phân bố	TTX IC-50 nM	Các chỉ định
Nav1.1	SCN1A	CNS/PNS	10	Chứng đau, chứng động kinh, thoái hóa thần kinh
Nav1.2	SCN2A	CNS	10	Thoái hóa thần kinh, chứng động kinh
Nav1.3	SCN3A	CNS	15	Chứng đau, chứng động kinh
Nav1.4	SCN4A	Cơ xương	25	Tăng trương lực cơ
Nav1.5	SCN5A	Tim	2000	Chứng loạn nhịp tim

Nav1.6	SCN6A	CNS / PNS	6	Chứng đau, rối loạn vận động
Nav1.7	SCN7A	PNS	25	Chứng đau, rối loạn nội tiết thần kinh
Nav1.8	SCN8A	PNS	50000	Chứng đau
Nav1.9	SCN9A	PNS	1000	Chứng đau

Cụ thể, Nav1.7 được biết là biểu hiện nhiều hơn ở hạch rễ lưng (dorsal root ganglia - DRG) và hạch giao cảm. Ở DRG hạch thụ cảm, kênh Nav1.7 được biểu hiện ở các tế bào thần kinh sợi A hoặc C, nhưng nó thường phân bố trong các tế bào thần kinh nhỏ có mối liên hệ chặt chẽ với cảm giác đau. Cụ thể, 85% DRG có mặt trong các tế bào được xác định là các bộ phận nhận cảm đau. Thực tế này cho thấy rằng Nav1.7 có mối liên hệ chặt chẽ với chứng đau.

Thực tế mối quan hệ chặt chẽ của kênh Nav1.7 với chứng đau đã được chứng minh rõ trong các kết quả thu được không chỉ từ các nghiên cứu trên động vật mà còn từ các nghiên cứu trên người. Các kết quả thu được từ các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng, khi tình trạng viêm xảy ra thì sản phẩm phiên mã gen của Nav1.7 tăng lên đáng kể và mức biểu hiện các protein cũng tăng lên. Hiện tượng tăng sản phẩm phiên mã được tin là được quy cho sự tăng NGF. Sự tăng biểu hiện Nav1.7 cũng được tin là nguyên nhân trực tiếp dẫn tới sự tăng khả năng kích thích của các tế bào thụ cảm. Cụ thể, khi gen của kênh Nav1.7 bị loại bỏ hoặc làm giảm thì chứng đau do viêm cũng giảm mạnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật không cho thấy rằng việc loại bỏ hoặc làm giảm gen kênh Nav1.7 sẽ làm giảm chứng đau do bệnh lý thần kinh. Tuy nhiên, có nhiều bằng chứng cho thấy rằng Nav1.7 liên quan đến chứng đau do bệnh lý thần kinh ở người.

Các kết quả nghiên cứu đối với các dòng hệ phả mà có cảm giác đau trầm trọng hoặc không đau đã đưa ra nhiều câu trả lời cho các nghiên cứu về chứng đau. Đặc biệt, các kết quả này đã trực tiếp chỉ ra tầm quan trọng của Nav1.7 trong việc gây đau. Có hai loại bệnh di truyền mà gây đau trầm trọng. Trong trường hợp bệnh đau đỏ chi hoặc bệnh đỏ đau đầu chi, trong số các bệnh này, đôi khi nhận thấy chứng đau trầm trọng trong vài giờ khi cơ thể hơi nóng hoặc khi tập thể dục. Trong một số trường hợp, da trở nên đỏ, và tay, chân, hoặc mặt cũng sưng lên. Các kết quả từ các nghiên cứu di truyền đã cho thấy rằng SCN9A (tên gen của Nav1.7 ở người) có mặt tại các vị trí trong nhiễm sắc thể thường gắn liền với các bệnh. Cho tới nay đã được phát hiện được 9 đột biến của Nav1.7. Các đột biến này làm giảm ngưỡng hoạt hóa hoặc dẫn tới việc làm mất hoạt tính chậm

đối với kênh này. Do đó, các đột biến này có thể dễ dàng tạo ra hiệu lực tác động khi khử phân cực đối với một số tế bào thần kinh (xem Dib-Hajj, S D. et al., Trends in Neurosci., 30, 555-563:(2007)).

Trong trường hợp rối loạn đau cực kịch phát (PEPD) là một loại bệnh di truyền khác, cảm thấy đau suốt đời và bị đau khi đi ngoài hoặc vùng hậu môn bị kích thích. Ngoài chứng đau, thì chân cũng trở nên đỏ. Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ở PEPD, tám đột biến xảy ra trong Nav1.7. Các đột biến này xảy ra chủ yếu ở các vị trí gây bất hoạt. Kênh Nav có quả cầu bất hoạt trong liên kết giữa các miền III và IV, và vùng nhận peptit trong liên kết giữa các phân đoạn S5 và S6 của các miền III và IV. Thử nghiệm là tất cả các đột biến gây ra PEPD đều xuất hiện trong hai vùng này. Dường như là các đột biến này gây ra vấn đề về sự bất hoạt của Nav1.7. Như mong đợi, các đột biến này gây ra vấn đề trong quá trình bất hoạt Nav1.7, dẫn đến việc làm mất hoạt tính chậm đối với kênh này (xem Fertleman, C. R. et al., Neuron, 52, 767-774 (2006)). Do đó, lượng dòng điện đi vào qua kênh này tăng lên.

Một bệnh di truyền khác nữa là bệnh lãnh cảm bẩm sinh đối với chứng đau (congenital indifference to pain - CIP). Bệnh này là do đột biến của kênh Nav1.7 và tồn tại ở dòng hệ phả Pa-ki-xtan và Trung Quốc. Những người mắc bệnh này không cảm thấy đau (xem Cox, J. J. et al., Nature, 444, 894-898 (2006)). CIP gây mất chức năng của kênh Nav1.7. Cụ thể, đột biến trong kênh này ức chế sự biểu hiện kênh này. Do đó, kênh này không được biểu hiện (xem Cox, J. J. et al., Nature, 444, 894-898 (2006)). Thử nghiệm là sự bất hoạt Nav1.7 không ảnh hưởng đến các cảm giác khác. Tuy nhiên, sự bất hoạt này ảnh hưởng đến khứu giác. Thực tế này trực tiếp cho thấy rằng Nav1.7 không chồng lấp với các kênh khác trong việc truyền chứng đau và chức năng của nó không được bù đắp bởi các kênh Nav khác.

Như được mô tả trên đây đối với các bệnh nêu trên, khi đột biến trong kênh Nav1.7 đạt được chức năng, thì cảm thấy đau trầm trọng, và khi đột biến này gây mất chức năng, thì chứng đau được làm thuyên giảm. Đây là ví dụ lâm sàng tuyệt vời trực tiếp cho thấy rằng kênh Nav1.7 là nguyên nhân chính gây đau. Do đó, xét thấy rằng chất đối kháng ức chế kênh này tự nhiên sẽ tạo ra tác dụng giảm đau.

Tuy nhiên, nếu chất đối kháng kênh Nav1.7 ức chế nhiều kênh Nav bao gồm kênh Nav1.7, nó có thể thể hiện các tác dụng bất lợi của các rối loạn CNS khác nhau,

như mờ thị lực, chóng mặt, buồn nôn và chứng trầm cảm. Cụ thể, nếu nó ức chế kênh Nav1.5, thì có thể gây ra chứng loạn nhịp tim và suy tim, đe dọa tính mạng. Vì các nguyên nhân này, việc ức chế chọn lọc kênh Nav1.7 là rất quan trọng.

Chứng đau có thể phân loại trên quy mô lớn thành ba loại: chứng đau cấp tính, chứng đau do viêm, và chứng đau do bệnh lý thần kinh. Chứng đau cấp tính có chức năng bảo vệ quan trọng để giữ cho các sinh vật an toàn khi có các kích thích mà có thể gây tổn thương mô. Do đó, nó thường có tính chất tạm thời và mãnh liệt. Mặt khác, chứng đau do viêm có thể kéo dài hơn, và cường độ của nó tăng thêm. Chứng đau do viêm được điều tiết bởi các chất khác nhau mà được giải phóng trong quá trình viêm, bao gồm chất P, histamin, axit, prostaglandin, bradykinin, CGRP, xytokin, ATP và các chất khác. Chứng đau loại thứ ba là do bệnh lý thần kinh và bao gồm tổn thương dây thần kinh hoặc tổn thương dây thần kinh do sự lây nhiễm virus gây ra. Nó gây ra sự tái tạo các mạch với protein tế bào thần kinh để gây ra “sự mất cảm” bệnh lý, mà có thể dẫn đến chứng đau mạn tính kéo dài trong một vài năm. Loại chứng đau này không tạo ra ưu điểm về khả năng thích ứng và khó điều trị bằng các trị liệu hiện nay.

Đặc biệt, chứng đau do bệnh lý thần kinh và chứng đau khó chữa là các vấn đề y tế lớn chưa được giải quyết. Vài trăm triệu bệnh nhân mắc chứng đau trầm trọng không được ức chế tốt bởi các phương pháp trị liệu hiện nay. Các thuốc hiện đang được sử dụng để điều trị chứng đau bao gồm NSAIDS, chất ức chế COX-2, opioit, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống co giật. Chứng đau do bệnh lý thần kinh đặc biệt khó điều trị, vì nó không đáp ứng tốt với opioit cho đến khi đạt đến liều cao. Hiện nay, gabapentin được sử dụng rộng rãi nhất làm chất trị liệu chống lại chứng đau do bệnh lý thần kinh, nhưng nó chỉ có hiệu quả đối với 60% bệnh nhân và không có hiệu quả lớn. Thuốc này nhìn chung an toàn, nhưng nó có vấn đề về tác dụng an thần ở liều cao.

Do đó, các công ty dược toàn cầu như Merck, AstraZeneca và các công ty tương tự đã tích cực tiến hành các nghiên cứu về việc phát hiện các chất điều tiết mới của kênh Nav1.7 và ứng dụng chúng để điều trị chứng đau cấp tính, chứng đau cấp mạn tính, chứng đau do viêm và chứng đau do bệnh lý thần kinh (xem US2010-0197655; US2012-0010183; WO2013-086229; WO2013-177224; US2012-0238579; WO2007-145922).

Xét đến các vấn đề nêu trên, từ kết quả nghiên cứu các hợp chất mới, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất có cấu trúc hóa học khác với các chất phong bế

kênh natri đã được báo cáo cho đến nay không chỉ có tác dụng phong bế kênh natri tuyệt vời, nhờ đó hoàn thành sáng chế này. Hợp chất theo sáng chế chủ yếu có hoạt tính ức chế kênh natri, nhưng không loại trừ khả năng các hợp chất này thể hiện tác dụng được lý làm tác nhân có hiệu quả do môi trường cơ thể đặc biệt hoặc do các sản phẩm của quá trình trao đổi chất, sau khi hấp thu vào cơ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

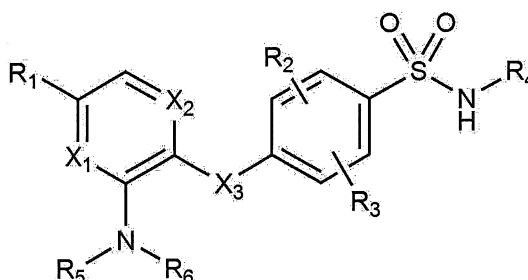
Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng phong bế chống lại kênh ion natri, cụ thể là Nav 1,7, quy trình điều chế hợp chất này và việc sử dụng hợp chất này.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức hóa học 1



trong Công thức hóa học 1:

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, hoặc xyano,

mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc halogen,

R_4 là C_{5-10} heteroaryl chứa một hoặc hai nguyên tố, mỗi nguyên tố độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O,

trong đó C_{5-10} heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl hoặc halogen,

R_5 là $-CH_2CH_2-N(R_7)(R_8)$, hoặc $-CH_2CH_2CH_2-N(R_7)(R_8)$, R_6 là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc R_5 và R_6 cùng nhau tạo thành C_{3-5} alkylen, $(C_{2-4}$ alkylen)- $N(R_9)$ -(C_{2-4} alkylen),

hoặc (C₂₋₄ alkylen)-O-(C₂₋₄ alkylen),

trong đó mỗi C₃₋₅ alkylen, hoặc C₂₋₄ alkylen độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai R₁₀,

mỗi R₇, R₈, và R₉ độc lập là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl,

R₁₀ là C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, amino, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHCO(C₁₋₄ alkyl), hoặc pyrrolidinyl,

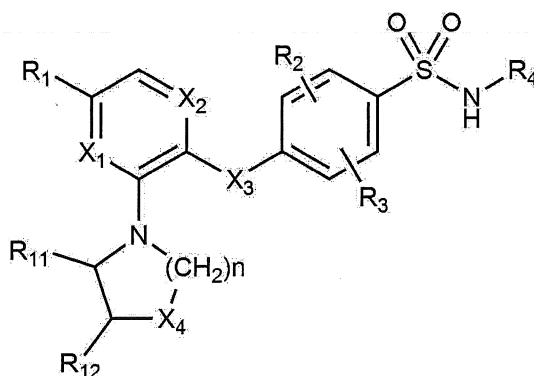
X₁ là C-R', hoặc N, trong đó R' là hydro, hoặc halogen,

X₂ là CH, hoặc N, và

X₃ là N-R'', trong đó R'' là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl.

Tốt hơn là, hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1' dưới đây:

Công thức hóa học 1'



trong đó:

R₁ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, halogen, hoặc xyano,

mỗi R₂ và R₃ độc lập là hydro, hoặc halogen,

R₄ là C₅₋₁₀ heteroaryl chứa một hoặc hai nguyên tố mỗi nguyên tố độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O,

R₁₁ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl,

R₁₂ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, amino, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHCO(C₁₋₄ alkyl), hoặc pyrrolidinyl,

X_1 là $C-R'$, hoặc N, trong đó R' là hydro, hoặc halogen,

X_2 là CH, hoặc N, và

X_3 là $N-R''$, trong đó R'' là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl,

X_4 là liên kết, NH, $N(C_{1-4}$ alkyl), hoặc O (oxy), và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

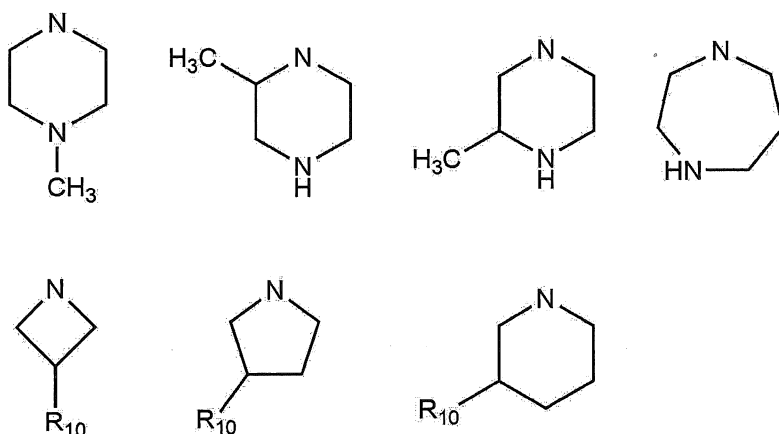
Tốt hơn là, R_1 là hydro, metyl, metoxy, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, flo, clo, hoặc xyano.

Tốt hơn là, mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo.

Tốt hơn là, R_4 là thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc thiadiazolyl, trong đó R_4 không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl, hoặc halogen.

Tốt hơn là, R_5 và R_6 cùng nhau tạo thành C_{3-5} alkylen, $(C_{2-4}$ alkylen)- $N(R_9)$ -(C_{2-4} alkylen), hoặc $(C_{2-4}$ alkylen)-O-(C_{2-4} alkylen), trong đó mỗi C_{3-5} alkylen hoặc C_{2-4} alkylen độc lập không được thế hoặc được thế bằng metyl, metoxy, flo, amino, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, hoặc pyrrolidinyl.

Tốt hơn là, R_5 , R_6 , và R_5 và R_6 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó, R_{10} là như được định nghĩa trên đây.

Tốt hơn là, R_5 là $-CH_2CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2-NH-CH_3$, hoặc $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, và R_6 là hydro, hoặc metyl.

Tốt hơn là, X_1 là CH, CF, hoặc N, X_2 là CH, hoặc N, với điều kiện là cả X_1 và X_2

đều không phải là N.

Tốt hơn là, X₃ là NH.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ví dụ đại diện về hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó là như sau:

- 1) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 2) 5-clo-4-((4-clo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 3) (R)-5-clo-4-((4-clo-2-(2-metyl piperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 4) (R)-5-clo-4-((4-clo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 5) (R)-N-(1-(5-clo-2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)phenyl)pyrolidin-3-yl)axetamit,
- 6) 5-clo-4-((4-clo-2-(3-(dietylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 7) 4-((2-([1,3'-bipyrolidin]-1'-yl)-4-clophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 8) 5-clo-2-flo-4-((4-metyl-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 9) (S)-5-clo-4-((4-clo-2-(3-metyl piperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 10) 4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 11) 3-clo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 12) 3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-

(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

13) 2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

14) 4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

15) 3,5-diflo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

16) 2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

17) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

18) 5-clo-4-((5-clo-3-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

19) 5-clo-4-((6-clo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

20) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

21) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

22) (R)-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

23) (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

24) (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

25) (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

26) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

- 27) (R)-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 28) (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 29) (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 30) (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 31) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 32) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 33) 4-((2-(3-aminopyrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 34) 4-((2-(3-aminopyrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-3-clo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 35) 4-((2-(3-aminopyrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 36) 4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 37) 2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 38) 3-clo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 39) 4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 40) 3-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 41) (R)-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-

yl)benzensulfonamid,

42) (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

43) (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

44) (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

45) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

46) 2-flo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

47) 3-clo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

48) 5-clo-2-flo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

49) 2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

50) 3-clo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

51) 3,5-diflo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

52) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

53) 2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

54) 3-clo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

55) 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

- 56) (R)-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 57) (R)-2-flo-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 58) (R)-3-clo-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 59) (R)-3,5-diflo-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 60) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 61) 3-clo-4-((4-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 62) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 63) (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 64) (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 65) 5-clo-2-flo-4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 66) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 67) 5-clo-2-flo-4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 68) (S)-3-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 69) (S)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 70) (S)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

71) (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-metoxyphenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

72) (S)-5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

73) (R)-5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

74) (R)-5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

75) (R)-5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

76) 4-((2-(1,4-diazepan-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

77) 5-clo-4-((4-xyano-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

78) (R)-N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamid,

79) (R)-N-(1-(2-((2-clo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamid,

80) (S)-3-clo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

81) (S)-5-clo-2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

82) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)azetidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

83) 4-((2-(3-aminoazetidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

84) 5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

- 85) N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)azetidin-3-yl)axetamit,
- 86) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 87) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 88) (R)-N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)axetamit,
- 89) 3-clo-4-((4-flo-2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 90) 3-clo-4-((2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 91) (R)-N-(1-(2-((2-clo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)axetamit,
- 92) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 93) 3-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 94) 5-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 95) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 96) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit,
- 97) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 98) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 99) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-

2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

100) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit,

101) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit,

102) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

103) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,

104) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,

105) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

106) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,

107) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,

108) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

109) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)benzensulfonamit,

110) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,

111) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

112) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

113) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,

- 114) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 115) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 116) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 117) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 118) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 119) 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 120) 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 121) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 122) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 123) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 124) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit,
- 125) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 126) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 127) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 128) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-

(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flothiazol-2-yl)benzensulfonamid,

129) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamid,

130) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((4-metoxi-2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamid,

131) 5-clo-2-flo-N-(5-flothiazol-2-yl)-4-((2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamid,

132) 5-clo-2-flo-N-(5-flothiazol-2-yl)-4-((4-metoxi-2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamid,

133) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzensulfonamid,

134) 5-clo-2-flo-4-((2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzensulfonamid,

135) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamid,

136) 5-clo-2-flo-4-((2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamid,

137) 5-clo-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamid,

138) 5-clo-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

139) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flobenzensulfonamid,

140) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)phenyl)amino)-2-flobenzensulfonamid,

141) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-methylthiazol-2-yl)benzensulfonamid,

142) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(oxazol-2-yl)benzensulfonamid,

- 143) N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 144) N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 145) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit,
- 146) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamit,
- 147) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrimidin-4-yl)benzensulfonamit,
- 148) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit,
- 149) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrazin-2-yl)benzensulfonamit,
- 150) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit,
- 151) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrimidin-5-yl)benzensulfonamit,
- 152) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-((2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 153) 5-clo-4-((2-((2-(dimethylamino)etyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit, và
- 154) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(3-(methylamino)propyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối, đặc biệt là muối được dụng. Về muối, có thể sử dụng không giới hạn các muối thường được sử dụng trong lĩnh vực này, như muối cộng axit được tạo thành nhờ axit tự do được dụng. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng ở đây chỉ muối cộng vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ của hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1, nồng độ của nó tương đối

không độc và không có hại đối với bệnh nhân và hoạt hóa một cách hiệu quả và tác dụng phụ của nó không phá hủy hiệu quả có lợi của hợp chất nêu trên.

Về axit tự do, có thể sử dụng axit hữu cơ và axit vô cơ. Ví dụ về axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric và các axit tương tự. Ví dụ về axit hữu cơ bao gồm axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit citric, axit lactic, axit glycollic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanillic, axit hydroiodic và các axit tương tự, nhưng không giới hạn ở các axit này.

Ngoài ra, muối kim loại được dùng có thể thu được bằng phương pháp thông thường sử dụng bazơ. Ví dụ, hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 được hòa tan trong lượng dư của dung dịch hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, muối không tan được lọc, và dịch lọc được làm bay hơi và được làm khô để thu được muối kim loại được dùng. Tại thời điểm này, đặc biệt ưu tiên việc điều chế muối natri, muối kali hoặc muối canxi dưới dạng muối kim loại.

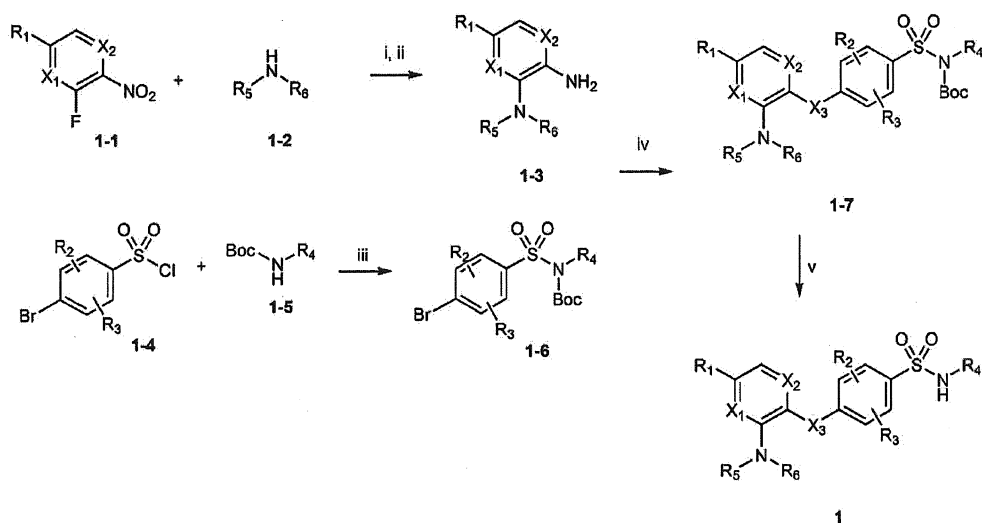
Muối hoặc solvat không được dùng của hợp chất có Công thức hóa học 1 có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian khi điều chế hợp chất có Công thức hóa học 1, hoặc muối được dùng hoặc solvat của nó.

Ngoài ra, hợp chất có Công thức hóa học 1 theo sáng chế không chỉ bao gồm muối được dùng của nó, mà còn có solvat như hydrat mà có thể được điều chế từ đó, và bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Solvat và chất đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức hóa học 1 có thể được điều chế từ hợp chất có Công thức hóa học 1 sử dụng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài ra, hợp chất có Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc ở dạng không phải tinh thể, và khi hợp chất có Công thức hóa học 1 được điều chế ở dạng tinh thể, nó có thể được hydrat hóa hoặc solvat hóa tùy ý. Theo sáng chế, hợp chất có Công thức hóa học 1 có thể không chỉ bao gồm hydrat tỷ lệ, mà cả bao gồm hợp chất chứa các lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có Công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat tỷ lệ và solvat không tỷ lệ.

Ngoài ra, để làm ví dụ, sáng chế có thể điều chế hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 thông qua Sơ đồ phản ứng 1 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



trong Sơ đồ phản ứng 1, X_1 đến X_4 , R_1 đến R_6 , và n là như được định nghĩa trước đây trong Công thức hóa học 1.

Theo các bước i, ii và iii, các hợp chất tương ứng được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1-3 và 1-6 có thể được điều chế làm hợp chất trung gian. Bước i tốt hơn là được phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong sự có mặt của kali cacbonat, và dung môi tốt hơn là dimetylformamit. Bước ii tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong sự có mặt của natri hyposulfite, và về dung môi, dung môi hỗn hợp chứa etanol và nước (1:1) tốt hơn là được sử dụng. Bước iii tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ -78°C trong sự có mặt của lithi hexametyldisilylamit, và dung môi tốt hơn là tetrahydrofuran.

Hợp chất trung gian được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1-7 có thể được điều chế theo bước iv. Bước nêu trên là bước cho hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1-3 phản ứng với hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1-6. Phản ứng này tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ 120°C trong sự có mặt của paladi diacetat, bis(diphenylphosphino)binaphtyl và xesi cacbonat, và dung môi tốt hơn là dioxan.

Hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 có thể thu được theo bước v. Phản ứng tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 80°C trong sự có mặt của axit clohydric, và dung môi tốt hơn là metanol. Ngoài ra, tùy thuộc vào loại phân tử thế của R_1 đến R_6 , nếu cần phải bảo vệ trong phản ứng của các bước i đến

iv, các bước i đến iv có thể được tiến hành ở trạng thái được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ, mà sau đó có thể được loại bỏ trong bước v.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh, mà hiệu quả đối với hoạt tính phong bế kênh natri, chứa hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó làm thành phần hoạt tính.

Trong trường hợp này, bệnh bao gồm chứng đau cấp tính, chứng đau mạn tính, chứng đau do bệnh lý thần kinh, chứng đau sau phẫu thuật, chứng đau nửa đầu, chứng đau khớp, bệnh thần kinh, tổn hại dây thần kinh, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thuộc bệnh thần kinh, động kinh, chứng loạn nhịp, tăng trương lực cơ, mất điều hòa, xơ cứng rải rác, hội chứng ruột kích thích, đái dầm, chứng đau nội tạng, chứng trầm cảm, chứng đau đỏ da, PEPD (rối loạn đau cực kịch phát) hoặc các bệnh tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ngăn ngừa” chỉ tác động bất kỳ để làm chậm hoặc ức chế sự phát sinh, lây lan hoặc tái phát của các bệnh nêu trên bằng cách dùng chế phẩm theo sáng chế, và “điều trị” chỉ tác động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi triệu chứng của các bệnh nêu trên để trở nên tốt hơn bằng cách dùng chế phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được phối chế thành các loại để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo thực hành dược chuẩn. Các chế phẩm này có thể chứa các chất phụ gia như chất mang, tá chất hoặc chất pha loãng được dụng ngoài thành phần hoạt tính.

Các chất mang thích hợp bao gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, và isopropyl myristat và các chất tương tự. Các chất pha loãng bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và các chất tương tự, nhưng không bị giới hạn ở các chất này. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng trong điều chế các dung dịch tiêm. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được phối chế trong thuốc mỡ hoặc kem để sử dụng tại chỗ.

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi theo tình trạng sức khỏe và cân nặng của bệnh nhân, mức độ trầm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và khoảng thời gian dùng, nhưng liều được ưu tiên này có thể được chọn lựa một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên,

để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hằng ngày với liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (thể trọng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (thể trọng). Việc dùng có thể được thực hiện một lần một ngày hoặc với các liều chia nhỏ mỗi ngày thông qua đường dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Tùy thuộc vào phương pháp sử dụng, dược phẩm có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 60% theo khối lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú như chuột cống, chuột nhắt, động vật nuôi, người, thông qua các con đường khác nhau. Việc dùng có thể được tiến hành thông qua tất cả các phương pháp có thể có, ví dụ, qua đường miệng, qua trực tràng, tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong nội mạc tử cung, trong não thất.

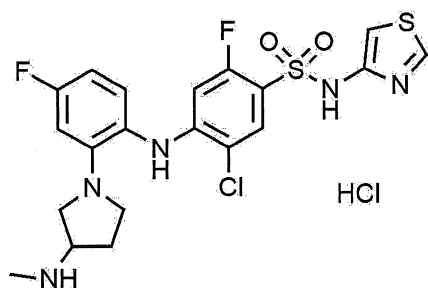
Hiệu quả có thể đạt được của sáng chế

Hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối được dùng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó có thể được sử dụng một cách hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến chất phong bế kênh natri.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid hydroclorua



Bước 1) Điều chế tert-butyl (1-(2-amino-5-flophenyl)pyrrolidin-3-yl)(metyl)carbammat

2,4-diflo-1-nitrobenzen (2,0 g, 12,6 mmol) và tert-butylmetyl(pyrrolidin-3-

yl)carbamat (2,5 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (20 mL), và sau đó K_2CO_3 (2,6 g, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào đó. Khi duy trì nhiệt độ bên trong ở khoảng từ 60 đến 70°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Khi dung dịch phản ứng trở thành màu vàng sẫm, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, ethyl axetat (EA)/H₂O được bổ sung và được khuấy, và sau đó các lớp được tách riêng. $MgSO_4$ được bổ sung vào lớp hữu cơ đã được tách riêng, mà được khuấy, được làm khô và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong EtOH (10 mL) và nước cất (10 mL), đã được bổ sung $Na_2S_2O_4$ (13,0 g, 6 đương lượng). Trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở khoảng từ 60 đến 70°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Khi màu vàng của dung dịch phản ứng phai dần và trở nên gần như không màu, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước cất (50 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng EA (100 mL). $MgSO_4$ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được làm khô và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tách riêng bằng sắc ký cột (n-Hexan/EA = 3/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 g, 51,1%).

¹H NMR (MeOD): 6,73(m, 1H), 6,57(t, 1H), 3,23(m, 1H), 3,10(m, 2H), 2,94(m, 1H), 2,91(s, 3H), 2,25(m, 1H), 1,99(m, 1H)

Bước 2) Điều chế tert-butyl thiazol-4-yl carbamat

Axit thiazol-4-carboxylic (5,0 g, 38,8 mmol) được hòa tan trong t-BuOH (100 mL), và sau đó TEA (8,1 mL, 1,5 đương lượng) và DPPA (7,1 mL, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào đó. Trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở khoảng từ 90 đến 100°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày, và sau đó sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Sản phẩm được cô dưới áp suất giảm, nước cất (50 mL) được bổ sung, và được chiết hai lần bằng EA (100 mL). $MgSO_4$ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được làm khô và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được bổ sung vào lượng nhỏ của EA và được tạo huyền phù. Chất rắn thu được được lọc để thu được hợp chất màu trắng nêu ở đề mục này (4,0 g, 51,5%).

¹H NMR (MeOD): 8,73(s, 1H), 7,24(s, 1H), 1,52(s, 9H)

Bước 3) Điều chế tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbammat

Tert-butyl thiazol-4-yl carbamat (4,0 g, 20,0 mmol) đã được điều chế trong bước 2) được bổ sung vào bình phản ứng và phần bên trong bình được thay thế bằng khí nitơ. Sau khi hòa tan trong THF (32 mL), dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C sử dụng đá khô-axeton. Sau khi làm lạnh, LiHMDS (22,4 mL, 1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. 4-brom-5-clo-2-flobenzensulfonyl clorua (6,0 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (10 mL) và sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Nước cất (50 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng EA (100 mL). MgSO₄ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được làm khô và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được kết tinh với THF/n-Hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,4 g, 59,0%).

¹H NMR (MeOD): 9,00(s, 1H), 8,22(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,78(s, 1H), 1,35(s, 9H)

Bước 4) Điều chế tert-butyl (1-(2-((4-(N- (tert-butoxycacbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)(metyl)carbammat

Tert-butyl (1-(2-amino-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)(metyl)carbammat (0,5 g, 1,1 mmol) được điều chế trong bước 1) và tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbammat (0,9 g, 1,2 đương lượng) được điều chế trong bước 3) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 mL). Pd(OAc)₂ (0,03 g, 0,1 đương lượng), rac-BINAP (0,19 g, 0,2 đương lượng) và Cs₂CO₃ (1,5 g, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút sử dụng chất khơi mào vi sóng, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Nước cất (50 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng EA (100 mL). MgSO₄ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và sau đó được làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tách riêng bằng sắc ký cột (EA/n-Hexan= 1/1). Quy trình này được lặp lại hai lần để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 g, 88,2%).

¹H NMR (MeOD): 8,95(s, 1H), 7,94(d, 1H), 7,65(s, 1H), 7,14(t, 1H), 6,70(d, 1H), 6,64(t, 1H), 6,07(d, 1H), 3,40(m, 1H), 3,28(m, 2H), 3,16(m, 1H), 2,64(s, 3H), 2,06(m, 1H), 1,89(m, 1H), 1,41(s, 9H), 1,36(s, 9H)

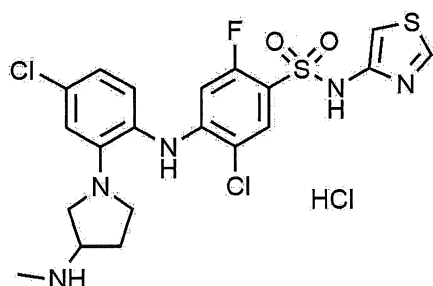
Bước 5) Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metyl-amino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua

Bổ sung HCl 1,25 M trong MeOH(15 mL) vào tert-butyl (1-(2-((4-(N- (tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)pyrrolidin-3-yl)(metyl)carbammat (2,0 g, 2,9 mmol) đã được điều chế trong bước 4). Sau khi khuấy hỗn hợp qua đêm trong khi gia nhiệt trong khoảng từ 40 đến 50°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Sản phẩm được cô, metylen clorua (15 mL) được bổ sung vào phần cặn thu được, được khuấy trong 1 giờ, và chất rắn đã được điều chế được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,9 g, 58,8%).

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): 8,73(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,12(t, 1H), 7,00(s, 1H), 6,69(d, 1H), 6,67(t, 1H), 6,05(d, 1H), 3,73(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,38(m, 1H), 3,26(m, 1H), 2,63(s, 3H), 2,31(m, 1H), 1,96(m, 1H)

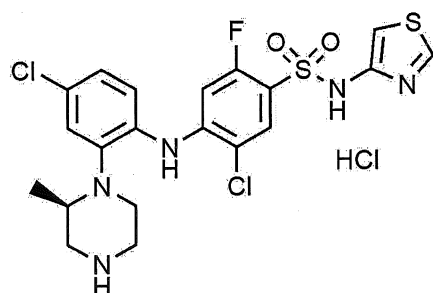
Sau đây trong bản mô tả này, hợp chất của Ví dụ từ 2 đến 9 được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ là các chất phản ứng tương ứng với cấu trúc của hợp chất cần được điều chế được sử dụng.

Ví dụ 2: Điều chế 5-clo-4-((4-clo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



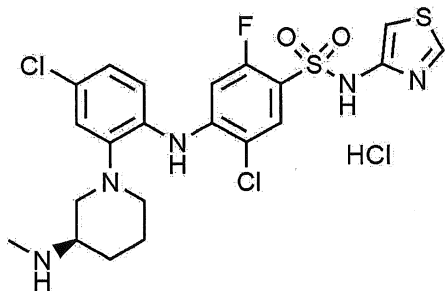
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,79(s, 1H), 7,74(d, 1H), 7,09(d, 1H), 7,02(s, 1H), 6,98(s, 1H), 6,92(d, 1H), 6,13(d, 1H), 3,76(m, 1H), 3,53(m, 3H), 2,64(s, 3H), 2,31(m, 1H), 2,01(m, 1H), 1,27(m, 1H)

Ví dụ 3: Điều chế (R)-5-clo-4-((4-clo-2-(2-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



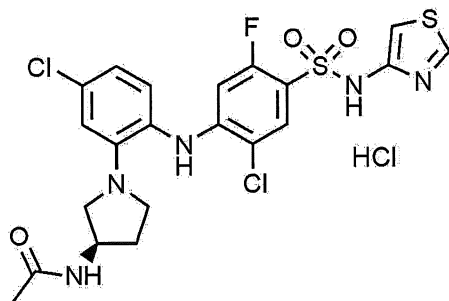
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(d, 1H), 7,84(d, 1H), 7,38(d, 1H), 7,30(d, 1H), 7,28(d, 1H), 7,04(d, 1H), 6,99(d, 1H), 3,40(m, 3H), 3,15(m, 2H), 3,07(m, 1H), 2,86(m, 1H), 0,93(m, 3H)

Ví dụ 4: Điều chế (R)-5-clo-4-((4-clo-2-(3-(metylaminopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



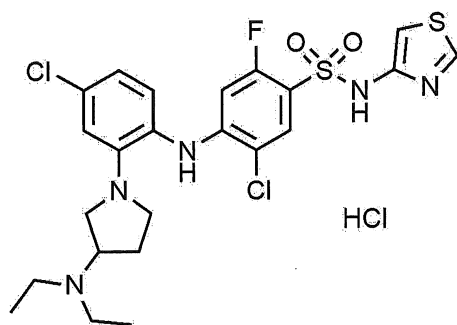
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,75(d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,28(d, 1H), 7,20(d, 1H), 7,17(m, 1H), 7,03(d, 1H), 6,58(d, 1H), 3,44(m, 1H), 3,02(m, 1H), 2,94(m, 1H), 2,78(m, 1H), 2,67(s, 3H), 2,08(m, 1H), 1,79(m, 1H), 1,50(m, 1H), 1,41(m, 1H), 0,87(m, 1H)

Ví dụ 5: Điều chế (R)-N-(1-(5-clo-2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)phenyl)pyrrolidin-3-yl)acetamidit hydroclorua



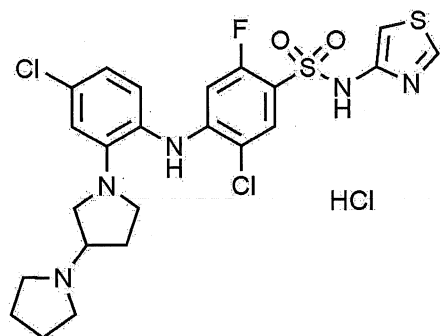
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,78(m, 1H), 7,76(d, 1H), 7,17(d, 1H), 7,08(m, 1H), 7,02(s, 1H), 6,92(m, 1H), 6,15(t, 1H), 4,26(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,35(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,27(m, 1H), 1,93(m, 1H), 1,90(s, 3H)

Ví dụ 6: Điều chế 5-clo-4-((4-clo-2-(3-(diethylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



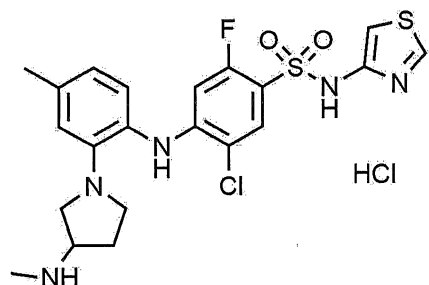
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,78(d, 1H), 7,77(d, 1H), 7,12(d, 1H), 7,03(m, 1H), 6,99(dd, 1H), 6,03(d, 1H), 4,08(m, 1H), 3,52(m, 3H), 3,17(m, 4H), 3,05(m, 1H), 2,39(m, 1H), 2,01(m, 1H), 1,26(m, 6H)

Ví dụ 7: Điều chế 4-((2-([1,3'-bipyrolidin]-1'-yl)-4-clophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



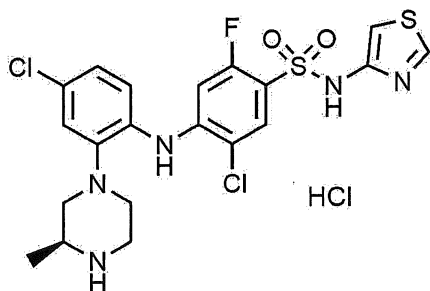
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,76(d, 1H), 7,77(d, 1H), 7,11(d, 1H), 7,02(m, 2H), 6,97(m, 1H), 6,07(d, 1H), 3,91(m, 1H), 3,50(m, 5H), 3,22(m, 1H), 3,05(m, 2H), 2,36(m, 1H), 1,97(m, 5H)

Ví dụ 8: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-metyl-2-(3-(metyl-amino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



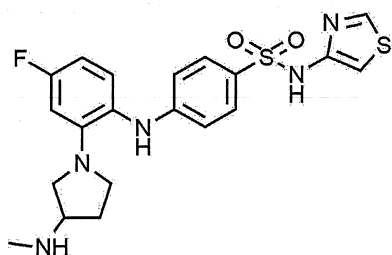
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,76(d, 1H), 7,74(d, 1H), 7,02(m, 2H), 6,91(s, 1H), 6,85(d, 1H), 6,16(d, 1H), 3,78(m, 1H), 3,45(m, 3H), 3,23(m, 1H), 2,65(s, 3H), 2,35(s, 3H), 2,34(m, 1H), 2,01(m, 1H)

Ví dụ 9: Điều chế (S)-5-clo-4-((4-clo-2-(3-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,29(d, 1H), 7,20(m, 2H), 7,03(d, 1H), 6,54(d, 1H), 3,88(m, 1H), 3,44(s, 3H), 3,04(m, 1H), 2,97(m, 1H), 2,80(m, 1H), 1,27(m, 3H)

Ví dụ 10: Điều chế 4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



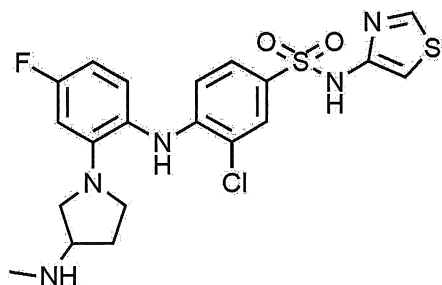
Hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl)(metyl)carbamate được điều chế theo cách giống như được mô tả trong các bước từ 1 đến 4 của Ví dụ 1, ngoại trừ là 4-brombenzensulfonyl clorua được sử dụng thay vì 4-brom-5-clo-2-flobenzensulfonyl clorua trong bước 3 của Ví dụ 1.

Bổ sung HCl 1,25 M trong MeOH (15 mL) vào hợp chất trung gian thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 40 đến 50°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Sản phẩm được cô, và phần cặn thu được được tách riêng và được tinh chế bằng PLC để thu được 0,05 g hợp chất đích (hiệu suất: 48%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,57(d, 2H), 7,07(t, 1H), 6,92(s, 1H), 6,66-6,54(m, 4H), 3,42-3,30(m, 4H), 3,14-3,13(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,18-2,16(m, 1H), 1,84-1,40(m, 1H)

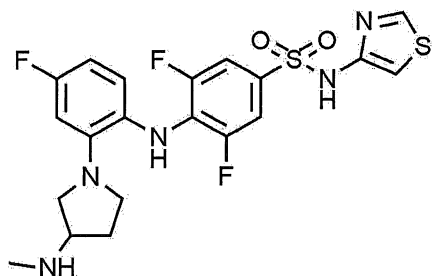
Sau đây trong bản mô tả này, hợp chất của Ví dụ 11 đến 91 được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 10, ngoại trừ việc sử dụng các chất phản ứng tương ứng với cấu trúc của hợp chất cần được điều chế.

Ví dụ 11: Điều chế 3-clo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



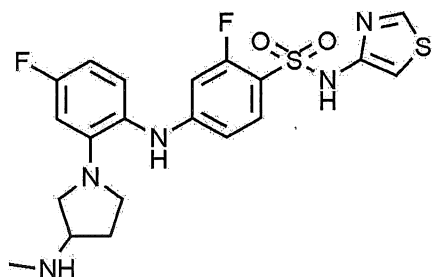
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,47(d, 1H), 7,05(t, 1H), 6,93(s, 1H), 6,63(d, 1H), 6,54(t, 1H), 6,33(d, 1H), 3,40-3,37(m, 2H), 3,17-3,11(m, 3H), 2,31(s, 3H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,72-1,68(m, 1H)

Ví dụ 12: Điều chế 3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



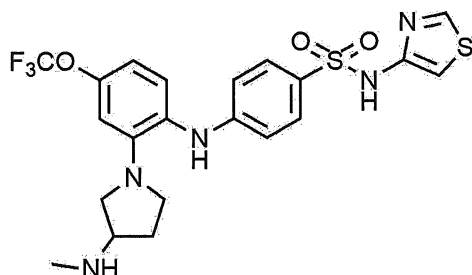
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(s, 1H), 7,43(d, 2H), 7,04(s, 1H), 6,63(t, 1H), 6,75(d, 1H), 6,60(t, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,49-3,35(m, 3H), 3,08-3,04(m, 1H), 2,63(s, 3H), 2,31-2,28(m, 1H), 1,96-1,93(m, 1H)

Ví dụ 13: Điều chế 2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



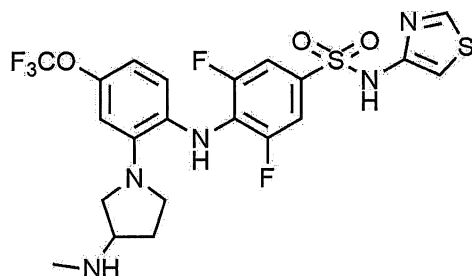
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,56(t, 1H), 7,03(t, 1H), 6,84(s, 1H), 6,63(d, 1H), 6,55(t, 1H), 6,40(d, 1H), 6,23(d, 1H), 3,35-3,30(m, 3H), 3,18-3,16(m, 2H), 2,36(s, 3H), 2,11-2,05(m, 1H), 1,78-1,75(m, 1H)

Ví dụ 14: Điều chế 4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



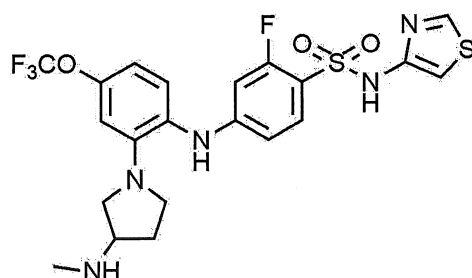
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,60(d, 2H), 7,16(d, 1H), 6,92(s, 1H), 6,77-6,68(m, 4H), 3,38-3,61(m, 1H), 3,35-3,33(m, 2H), 3,28-3,27(m, 1H), 3,09-3,06(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,36-2,35(m, 1H), 1,85-1,83(m, 1H)

Ví dụ 15: Điều chế 3,5-diflo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



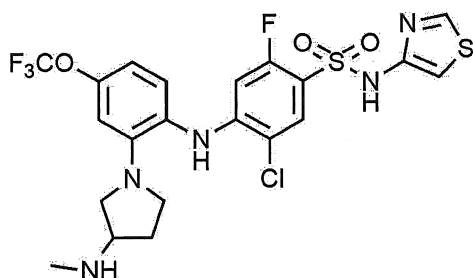
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,62(s, 1H), 7,41(d, 2H), 6,87(s, 1H), 6,76-6,75(m, 1H), 6,69-6,67(m, 2H), 3,59(s, 1H), 3,49-3,47(m, 2H), 3,25-3,23(m, 1H), 2,99-2,98(m, 1H), 2,59(s, 3H), 2,29-2,27(m, 1H), 1,99-1,97(m, 1H)

Ví dụ 16: Điều chế 2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



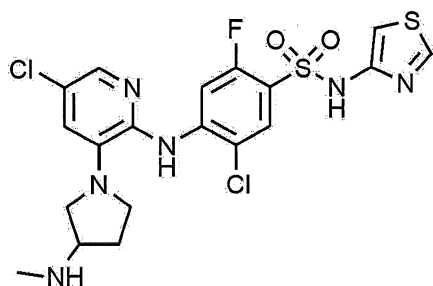
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,58(t, 1H), 7,16(d, 1H), 6,84(s, 1H), 6,84-6,83(m, 2H), 6,49(d, 1H), 6,35(d, 1H), 3,38-3,34(m, 3H), 3,23-3,21(m, 1H), 3,12-3,10(m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,18-2,16(m, 1H), 1,85-1,83(m, 1H)

Ví dụ 17: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



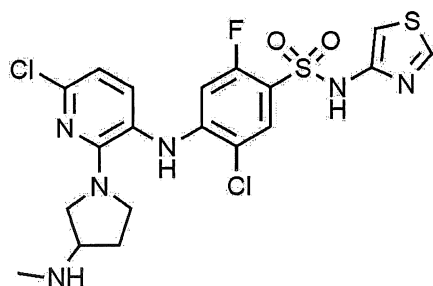
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,74(d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,85(s, 1H), 6,75-6,74(m, 2H), 6,04(d, 1H), 3,45-3,38(m, 3H), 3,19-3,17(m, 2H), 2,40(s, 3H), 2,13-2,12(m, 1H), 1,80-1,79(m, 1H)

Ví dụ 18: Điều chế 5-clo-4-((5-clo-3-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



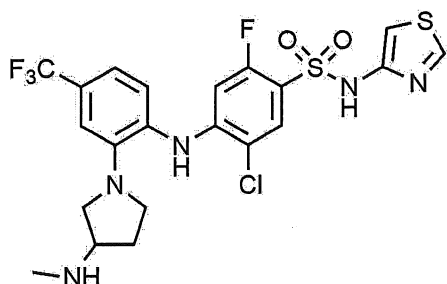
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(d, 1H), 8,30(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,84(d, 1H), 7,53(d, 1H), 6,87(d, 1H), 3,44(m, 3H), 3,10(m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,36(m, 1H), 1,95(m, 1H)

Ví dụ 19: Điều chế 5-clo-4-((6-clo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



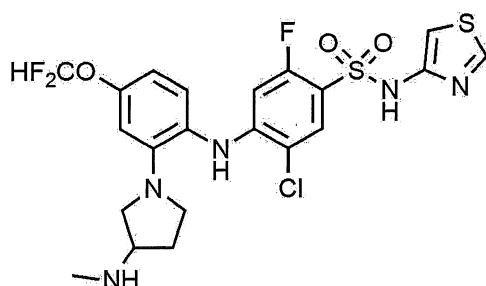
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,34(s, 1H), 6,90(m, 2H), 6,70(s, 1H), 6,01(d, 1H), 3,45(m, 3H), 2,99(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,11(m, 2H)

Ví dụ 20: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



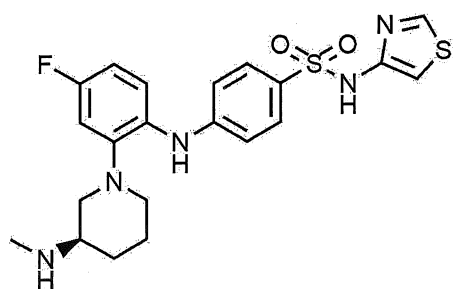
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,67(d, 1H), 7,78(d, 1H), 7,26(d, 1H), 7,16(m, 2H), 6,81(d, 1H), 6,21(d, 1H), 3,39(m, 3H), 3,17(m, 2H), 2,43(s, 3H), 2,13(m, 1H), 1,94(m, 1H)

Ví dụ 21: Điều chế 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,63(d, 1H), 7,73(d, 1H), 7,07(d, 1H), 6,70(t, 2H), 6,62(t, 2H), 6,03(d, 1H), 3,40(m, 3H), 3,23(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,11(m, 1H), 1,83(m, 1H)

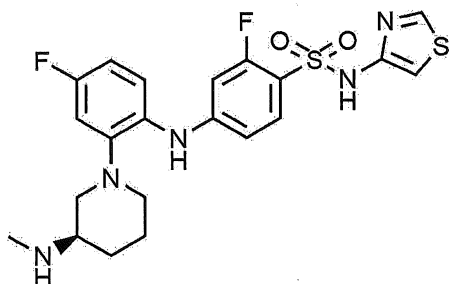
Ví dụ 22: Điều chế (R)-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,61(d, 2H), 7,17(t, 1H), 6,89(s, 1H),

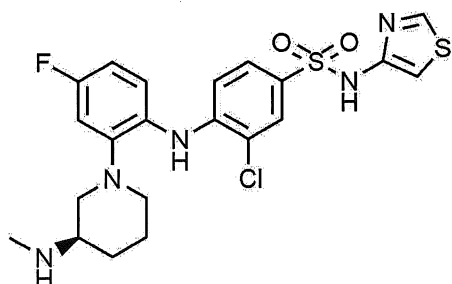
6,77-6,75(m, 3H), 6,74-6,73(m, 1H), 3,34-3,30(m, 1H), 2,88-2,59(m, 4H), 2,32(s, 3H), 1,82-1,70(m, 2H), 1,45-1,44(m, 2H)

Ví dụ 23: Điều chế (R)-2-flu-4-((4-flu-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



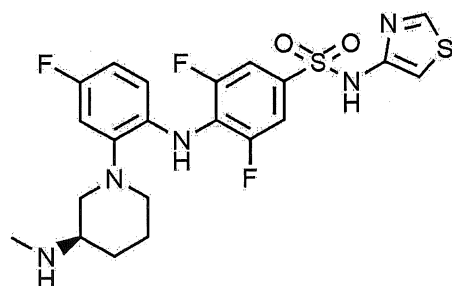
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,61(t, 1H), 7,20(t, 1H), 6,87(d, 1H), 6,85-6,81(m, 2H), 6,78(d, 1H), 6,67(d, 1H), 3,34(s, 1H), 2,92-2,79(m, 4H), 2,48(s, 3H), 1,89-1,87(m, 2H), 1,79-1,78(m, 1H), 1,47-1,46(m, 1H)

Ví dụ 24: Điều chế (R)-3-clo-4-((4-flu-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,54(s, 1H), 7,24-7,21(m, 1H), 6,89-6,77(m, 4H), 3,01-2,97(m, 1H), 2,68-2,41(m, 3H), 2,30(s, 3H), 1,86-1,84(m, 1H), 1,68-1,66(m, 1H), 1,40-1,35(m, 2H)

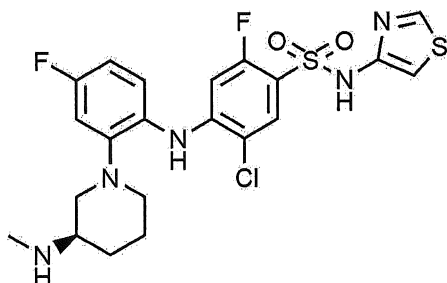
Ví dụ 25: Điều chế (R)-3,5-diflu-4-((4-flu-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,64(s, 1H), 7,41(d, 2H), 6,85(d, 1H), 6,75-6,66(m,

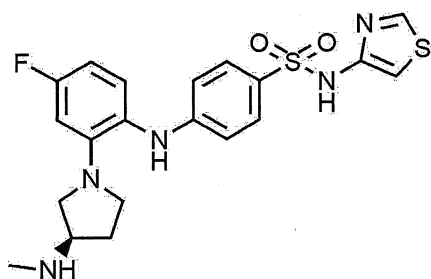
3H), 3,26-3,24(m, 1H), 2,88-2,78(m, 4H), 2,55(s, 3H), 1,87-1,86(m, 1H) 1,85-1,83(m, 1H), 1,74-1,72(m, 1H), 1,37-1,35(m, 1H)

Ví dụ 26: Điều chế (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



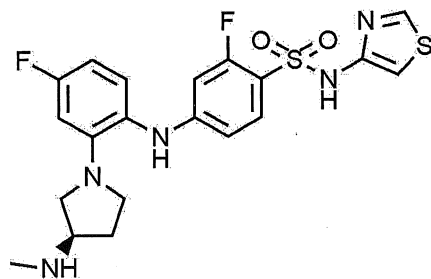
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,66(s, 1H), 7,77(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,89-6,84(m, 2H), 6,81(s, 1H), 6,35(d, 1H), 3,38-3,36(m, 1H), 3,03-3,01(m, 1H), 2,63-2,61(m, 1H), 2,48-2,44(m, 2H), 2,37(s, 3H), 1,89-1,87(m, 1H), 1,68-1,66(m, 1H), 1,32-1,32(m, 2H)

Ví dụ 27: Điều chế (R)-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,56(d, 2H), 7,04(t, 1H), 6,92(s, 1H), 6,63-6,53(m, 4H), 3,24-3,21(m, 3H), 3,14-3,10(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,11-2,08(m, 1H), 1,73-1,70(m, 1H)

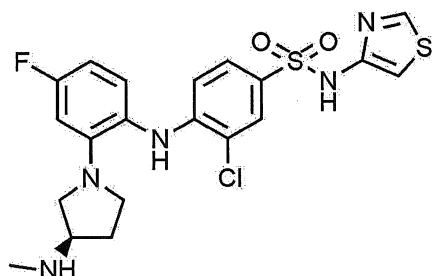
Ví dụ 28: Điều chế (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,57-7,53(m, 1H), 7,05-7,03(m, 1H),

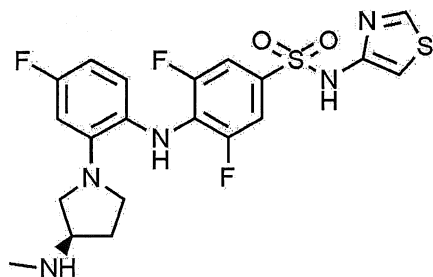
6,83(s, 1H), 6,62(d, 1H), 6,55-6,53(m, 1H), 6,40(d, 1H), 6,23(d, 1H), 3,34-3,30(m, 2H), 3,28-3,27(m, 1H), 3,18-3,15(m, 2H), 2,36(s, 3H), 2,13-2,10(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H)

Ví dụ 29: Điều chế (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



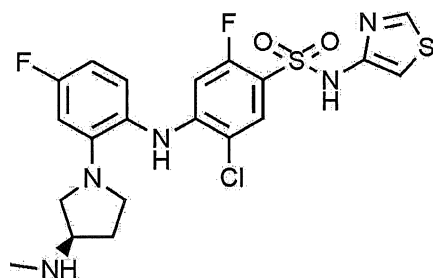
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,75(s, 1H), 7,47-7,45(m, 1H), 7,06-7,04(m, 1H), 6,92(s, 1H), 6,62(d, 1H), 6,54(d, 1H), 6,32(d, 1H), 3,40-3,37(m, 2H), 3,17-3,11(m, 3H), 2,33(s, 3H), 2,08-2,05(m, 1H), 1,72-1,69(m, 1H)

Ví dụ 30: Điều chế (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,65(s, 1H), 7,37(d, 2H), 6,77-6,74(m, 2H), 6,69(d, 1H), 6,56-6,52(m, 1H), 3,41-3,26(m, 3H), 3,26-3,24(m, 1H), 3,05-3,02(m, 1H), 2,48(s, 3H), 2,20-2,18(m, 1H), 1,83-1,81(m, 1H)

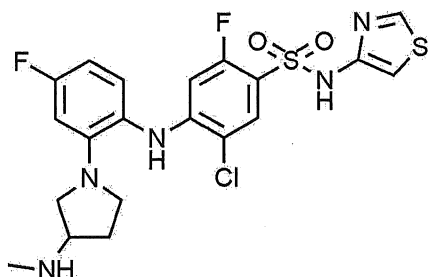
Ví dụ 31: Điều chế (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,67(s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,04(t, 1H), 6,81(d, 1H),

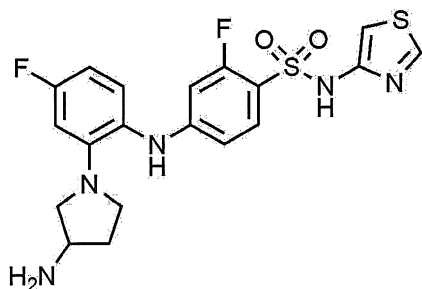
6,62(t, 1H), 5,98(d, 1H), 5,48(s, 1H), 3,43-3,36(m, 2H), 3,39-3,36(m, 1H), 3,30-3,26(m, 2H), 2,36(s, 3H), 2,36-2,10(m, 1H), 1,77-1,73(m, 1H)

Ví dụ 32: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



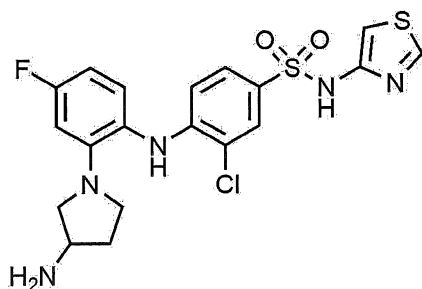
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,06(t, 1H), 6,83(s, 1H), 6,64(d, 1H), 6,57(t, 1H), 6,01(d, 1H), 3,50-3,40(m, 3H), 3,28-3,23(m, 2H), 2,48(s, 3H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,95-1,93(m, 1H)

Ví dụ 33: Điều chế 4-((2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,72(s, 1H), 7,58(t, 1H), 7,10(t, 1H), 6,93(m, 1H), 6,68(d, 1H), 6,62(d, 1H), 6,45(d, 1H), 6,33(d, 1H), 3,79(m, 1H), 3,50(m, 2H), 3,30(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,29(m, 1H), 1,95(m, 1H)

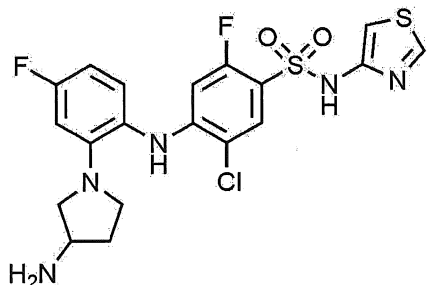
Ví dụ 34: Điều chế 4-((2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-3-clo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(d, 1H), 7,75(s, 1H), 7,47(d, 1H), 7,07(t, 1H),

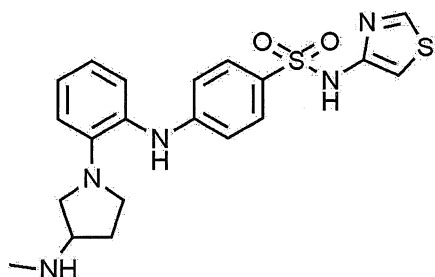
7,07(t, 1H), 6,64(d, 1H), 6,58(t, 1H), 6,37(d, 1H), 3,71(m, 1H), 3,59(m, 2H), 3,25(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,13(m, 1H), 1,77(m, 1H)

Ví dụ 35: Điều chế 4-((2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



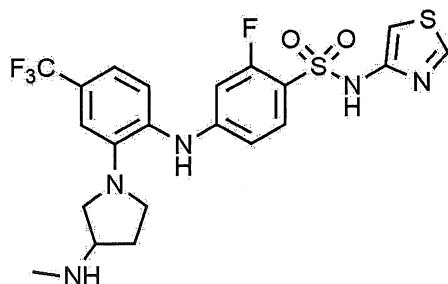
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,72(s, 1H), 7,74(d, 1H), 7,10(t, 1H), 6,98(d, 1H), 6,68(d, 1H), 6,63(t, 1H), 6,06(d, 1H), 3,73(m, 1H), 3,53(m, 2H), 3,24(m, 2H), 2,23(m, 1H), 1,87(m, 1H)

Ví dụ 36: Điều chế 4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,58(d, 2H), 7,14(d, 1H), 7,05(t, 1H), 6,96(d, 1H), 6,91-6,87(m, 2H), 6,75(d, 2H), 3,34-3,30(m, 2H), 3,18-3,15(m, 2H), 3,00-2,97(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,15-2,12(m, 1H), 1,75-1,71(m, 1H)

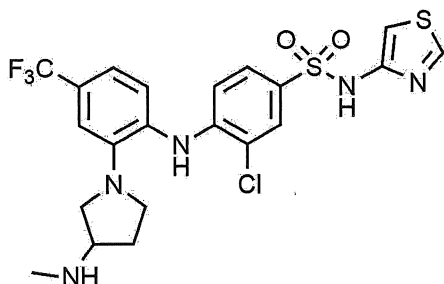
Ví dụ 37: Điều chế 2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(d, 1H), 7,65(t, 1H), 7,35(d, 1H), 7,20(m, 2H),

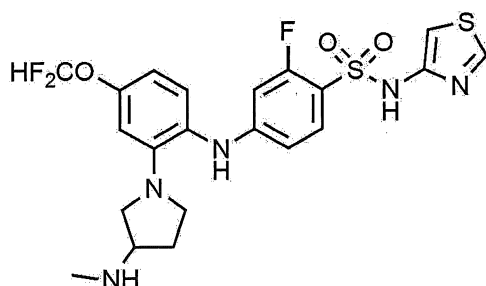
6,87(d, 1H), 6,74(d, 1H), 6,66(d, 1H), 3,65(m, 1H), 3,47(m, 1H), 3,37(m, 2H), 3,03(m, 1H), 2,60(s, 3H), 2,30(m, 1H), 2,02(m, 1H)

Ví dụ 38: Điều chế 3-clo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



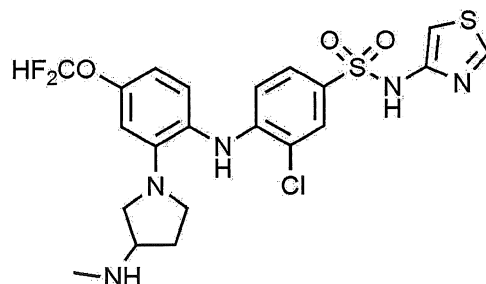
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,67(d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,53(d, 1H), 7,25(d, 1H), 7,17(s, 1H), 7,13(d, 1H), 6,89(d, 1H), 6,59(d, 1H), 3,35(m, 2H), 3,28(m, 1H), 3,12(m, 2H), 2,37(s, 3H), 2,11(m, 1H), 1,75(m, 1H)

Ví dụ 39: Điều chế 4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,58(t, 1H), 7,12(d, 1H), 6,70(t, 1H), 6,66(m, 2H), 6,50(d, 1H), 6,38(d, 1H), 3,59(m, 1H), 3,41(m, 2H), 3,32(m, 1H), 3,12(m, 1H), 2,54(s, 3H), 2,24(m, 1H), 1,93(m, 1H)

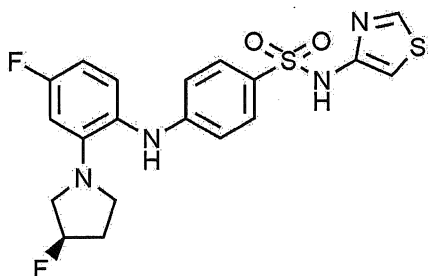
Ví dụ 40: Điều chế 3-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,47(d, 1H), 7,09(d, 1H),

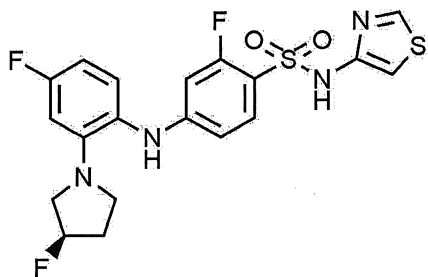
6,81(t, 2H), 6,65(m, 2H), 6,39(d, 1H), 3,40(m, 3H), 3,18(m, 2H), 2,44(s, 3H), 2,15(m, 1H), 1,81(m, 1H)

Ví dụ 41: Điều chế (R)-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



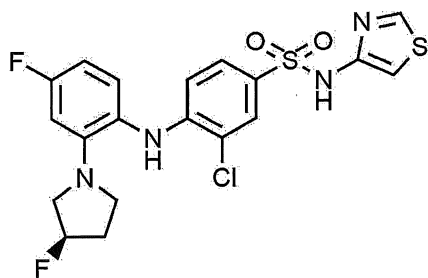
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,54(d, 2H), 7,02(t, 1H), 6,92(s, 1H), 6,60(d, 1H), 6,52-6,49(m, 3H), 3,57-3,53(m, 1H), 3,49-3,46(m, 1H), 3,26-3,21(m, 3H), 2,10-2,06(m, 1H), 2,00-1,94(m, 1H)

Ví dụ 42: Điều chế (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,54(t, 1H), 7,01(t, 1H), 6,90(d, 1H), 6,59(t, 1H), 6,50(d, 1H), 6,32(d, 1H), 6,17(d, 1H), 3,43-3,41(m, 2H), 3,26-3,21(m, 2H), 2,21-1,94(m, 3H)

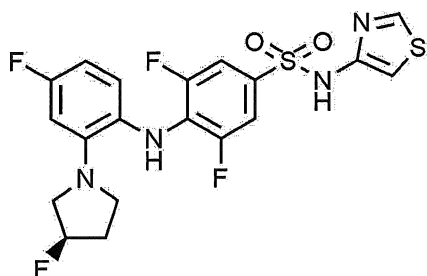
Ví dụ 43: Điều chế (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,44(d, 1H), 7,04(t, 1H),

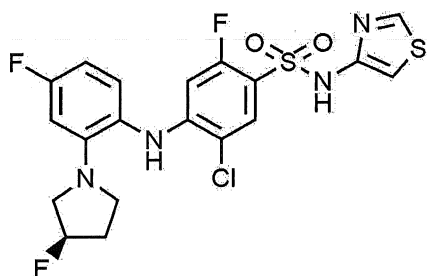
6,92(s, 1H), 6,61(d, 1H), 6,53(t, 1H), 6,28(d, 1H), 3,47-3,41(m, 3H), 3,26-3,24(m, 2H), 2,12-1,97(m, 2H)

Ví dụ 44: Điều chế (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



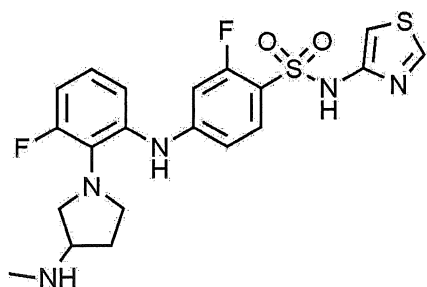
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(s, 1H), 7,34(d, 2H), 7,04(s, 1H), 6,92(t, 1H), 6,57(d, 1H), 6,47(t, 1H), 3,56-3,25(m, 4H), 3,13-3,11(m, 1H), 2,04-1,99(m, 2H)

Ví dụ 45: Điều chế (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(s, 1H), 7,70(d, 1H), 7,04(t, 1H), 6,96(d, 1H), 6,65(d, 1H), 6,55(t, 1H), 5,92(d, 1H), 3,46-3,40(m, 3H), 3,37-3,33(m, 2H), 2,15-1,96(m, 2H)

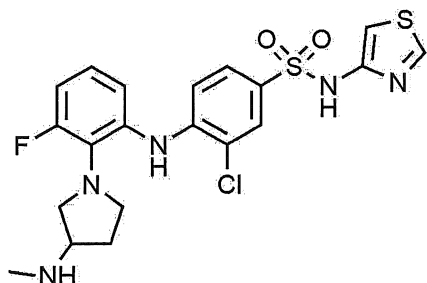
Ví dụ 46: Điều chế 2-flo-4-((3-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(d, 1H), 7,65(t, 1H), 7,08(lm, 2H), 6,88(m,

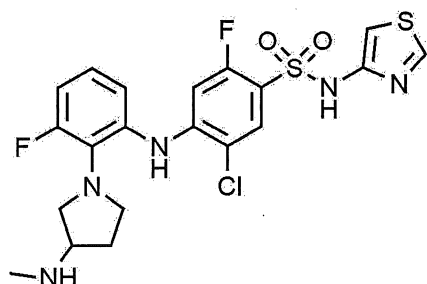
3H), 6,74(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,37(m, 2H), 3,34(m, 1H), 3,17(m, 1H), 3,16(s, 3H), 2,35(m, 1H), 2,05(m, 1H)

Ví dụ 47: Điều chế 3-clo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



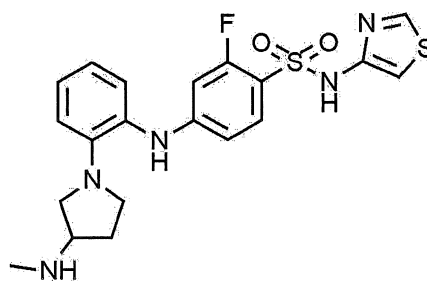
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,67(d, 1H), 7,84(d, 1H), 7,63(d, 1H), 7,19(d, 1H), 7,05(m, 2H), 6,87(s, 1H), 6,79(m, 1H), 3,60(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,33(m, 1H), 3,26(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,56(s, 3H), 2,27(m, 1H), 1,90(m, 1H)

Ví dụ 48: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,65(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,10(m, 1H), 7,05(m, 1H), 6,84(m, 3H), 3,53(m, 3H), 3,25(m, 2H), 2,56(s, 3H), 2,26(m, 1H), 1,91(m, 1H)

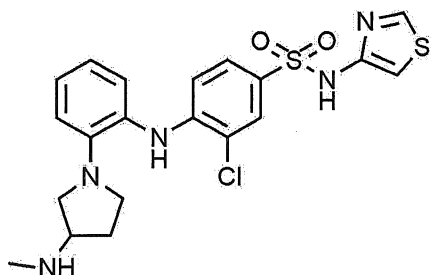
Ví dụ 49: Điều chế 2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,57(t, 1H), 7,14-7,09(m, 2H), 6,97(d, 1H), 6,92-6,90(m, 1H), 6,84(s, 1H), 6,55(d, 1H), 6,40(d, 1H), 3,42-3,41(m, 1H), 3,34-

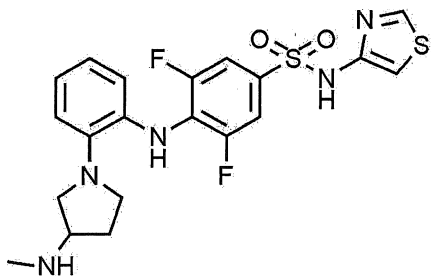
3,30(m, 1H), 3,26-3,21(m, 2H), 3,04-3,02(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,85-1,81(m, 1H)

Ví dụ 50: Điều chế 3-clo-4-((2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



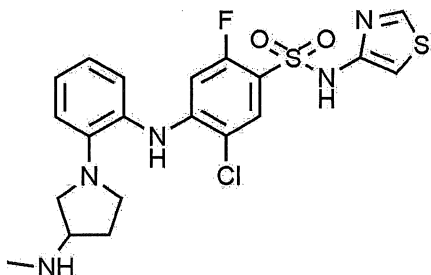
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,66(s, 1H), 7,76(s, 1H), 7,48(d, 1H), 7,15-7,10(m, 2H), 6,96(d, 1H), 6,89-6,86(m, 1H), 6,83(s, 1H), 6,52(d, 1H), 3,30-3,25(m, 3H), 3,11-3,07(m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,10-2,07(m, 1H), 1,73-1,69(m, 1H)

Ví dụ 51: Điều chế 3,5-diflo-4-((2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,65(s, 1H), 7,43(d, 2H), 7,04(d, 1H), 6,93-6,87(m, 2H), 6,75(s, 1H), 6,64(d, 1H), 3,63-3,60(m, 1H), 3,45-3,43(m, 2H), 3,19-3,17(m, 1H), 2,96-2,92(m, 1H), 2,61(s, 3H), 2,32-2,28(m, 1H), 1,98-1,95(m, 1H)

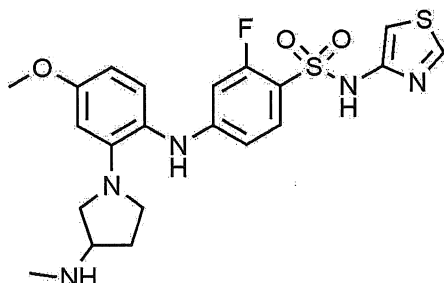
Ví dụ 52: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,66(s, 1H), 7,74(d, 1H), 7,20(t, 1H), 7,12(d, 1H),

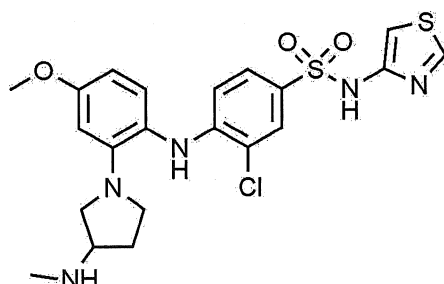
6,96(d, 1H), 6,92-6,89(m, 1H), 6,79(s, 1H), 6,12(d, 1H), 3,30(s, 3H), 3,16-3,11(m, 2H), 2,40(s, 3H), 2,15-2,12(m, 1H), 1,79-1,78(m, 1H)

Ví dụ 53: Điều chế 2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl) amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



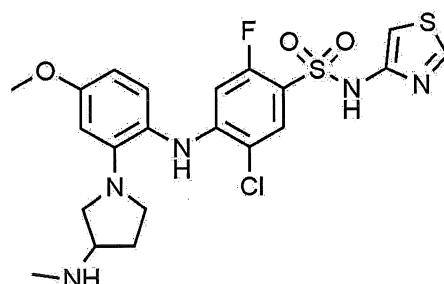
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,71(s, 1H), 7,55(t, 1H), 7,02(d, 1H), 6,89(s, 1H), 6,49(m, 3H), 6,33(d, 1H), 3,78(s, 3H), 3,67(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,38(m, 2H), 3,10(m, 1H), 2,58(s, 3H), 2,27(m, 1H), 1,99(m, 1H)

Ví dụ 54: Điều chế 3-clo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl) amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(d, 1H), 7,74(d, 1H), 7,45(d, 1H), 7,00(d, 1H), 6,94(d, 1H), 6,49(m, 2H), 6,37(d, 1H), 3,78(s, 3H), 3,47(m, 1H), 3,38(m, 2H), 3,27(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,46(s, 3H), 2,17(m, 1H), 1,83(m, 1H)

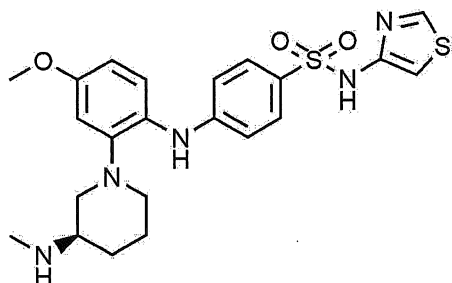
Ví dụ 55: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl) amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,71(d, 1H), 7,72(d, 1H), 7,01(d, 1H), 6,89(d, 1H),

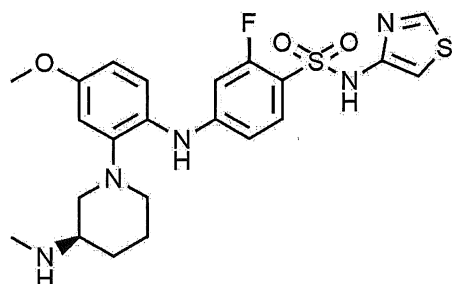
6,51(m, 2H), 6,48(d, 1H), 3,81(s, 3H), 3,67(m, 1H), 3,45(m, 3H), 3,20(m, 1H), 2,59(s, 3H), 2,27(m, 1H), 1,96(m, 1H)

Ví dụ 56: Điều chế (R)-4-((4-metoxý-2-(3-(metylamin)piiperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



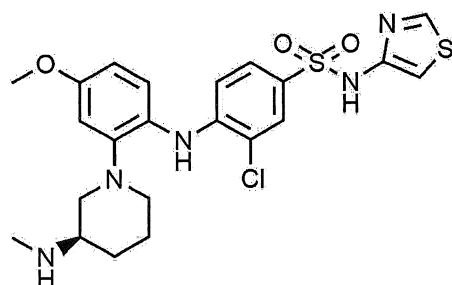
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,59(d, 2H), 7,13(d, 1H), 6,93(s, 1H), 6,78(d, 2H), 6,62(d, 2H), 3,77(s, 3H), 3,25(m, 1H), 2,87-2,65(m, 4H), 2,39(s, 3H), 1,85(m, 1H), 1,70(m, 1H), 1,54(m, 2H)

Ví dụ 57: Điều chế (R)-2-flu-4-((4-metoxý-2-(3-(metylamin)piiperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(s, 1H), 7,58(t, 1H), 7,12(d, 1H), 6,88(s, 1H), 6,65-6,58(m, 3H), 6,49(d, 1H), 3,78(s, 3H), 3,25(m, 1H), 2,89-2,77(m, 4H), 2,47(s, 3H), 1,88(m, 2H), 1,46(m, 2H)

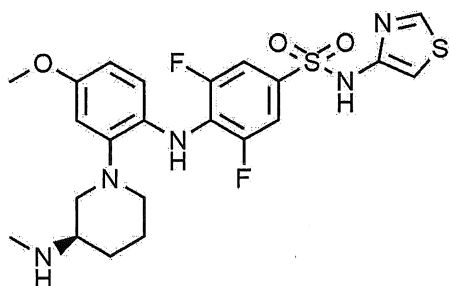
Ví dụ 58: Điều chế (R)-3-clo-4-((4-metoxý-2-(3-(metylamin)piiperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,51(d, 1H), 7,17(d, 1H),

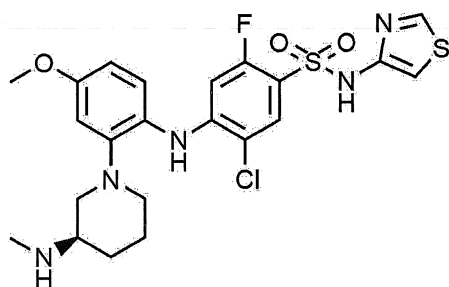
6,90(s, 1H), 6,72(d, 1H), 6,67(d, 2H), 3,78(s, 3H), 2,96-2,94(m, 1H), 2,70-2,45(m, 3H), 2,33(s, 3H), 1,88(m, 1H), 1,68(m, 1H), 1,44-1,37(m, 3H)

Ví dụ 59: Điều chế (R)-3,5-diflo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylaminopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



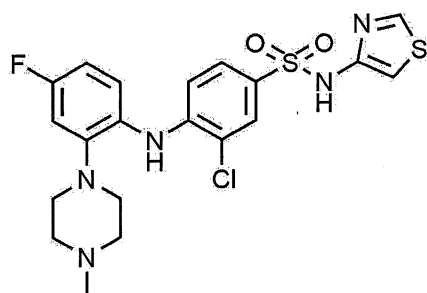
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,40(d, 2H), 6,80(t, 2H), 6,63(s, 1H), 6,56(d, 1H), 3,74(s, 3H), 2,90-2,70(m, 4H), 2,53(s, 3H), 1,86-1,28(m, 5H)

Ví dụ 60: Điều chế (R)-5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylaminopiperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,68(s, 1H), 7,74(d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,81(s, 1H), 6,69(d, 2H), 6,31(d, 1H), 3,79(s, 3H), 2,99(m, 1H), 2,67-2,49(m, 3H), 2,39(s, 3H), 1,88(m, 1H), 1,68(m, 1H), 1,35-1,28(m, 3H)

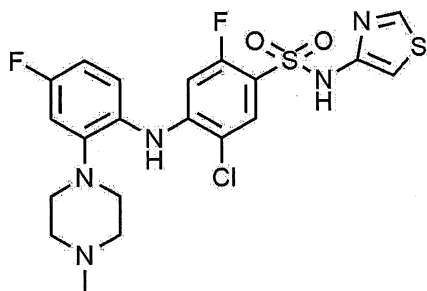
Ví dụ 61: Điều chế 3-clo-4-((4-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,54(d, 1H), 7,24(d, 1H),

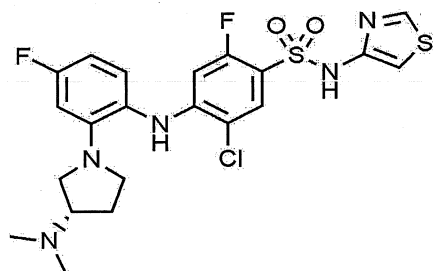
7,00(s, 1H), 6,89-6,79(m, 3H), 2,98-2,92(m, 4H), 2,37(m, 4H), 2,20(s, 3H)

Ví dụ 62: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



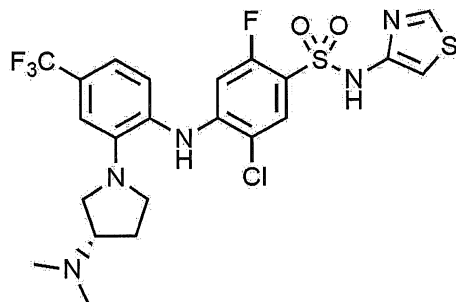
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,71(s, 1H), 7,77(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,98(s, 1H), 6,91-6,82(m, 2H), 6,40(d, 1H), 2,96(m, 4H), 2,36(m, 4H), 2,15(s, 3H)

Ví dụ 63: Điều chế (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,62(d, 1H), 7,79(d, 1H), 6,98(m, 2H), 6,52(m, 2H), 6,23(m, 2H), 3,22(m, 3H), 3,14(m, 1H), 2,70(m, 1H), 2,23(s, 6H), 1,78(m, 2H)

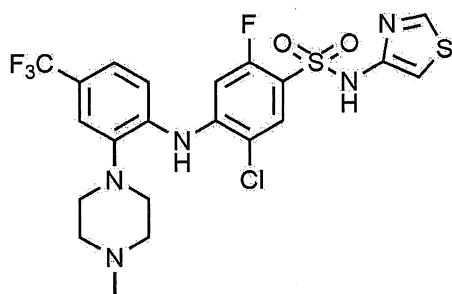
Ví dụ 64: Điều chế (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,63(s, 1H), 7,83(d, 1H), 7,17(m, 3H), 6,99(s, 1H), 6,64(s, 1H), 6,56(d, 1H), 3,25(m, 4H), 2,81(m, 1H), 2,24(s, 6H), 1,85(m, 2H)

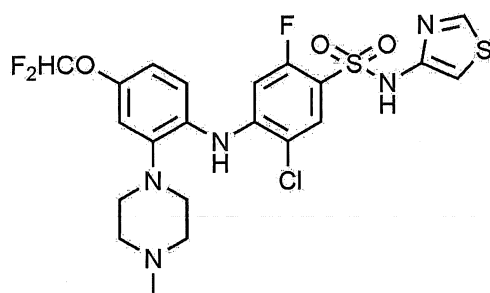
Ví dụ 65: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



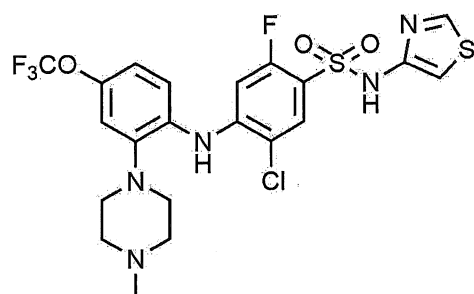
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,71(s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,28(m, 3H), 6,06(s, 1H), 6,06(d, 1H), 3,37(m, 4H), 2,66(m, 4H), 2,37(s, 3H)

Ví dụ 66: Điều chế 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



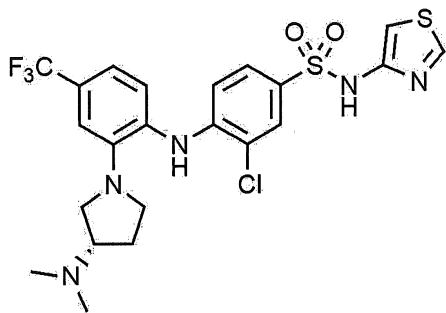
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,72(s, 1H), 7,78(s, 1H), 7,28(d, 1H), 6,98-6,82(m, 4H), 6,49(d, 1H), 3,39-3,30(m, 4H), 2,97(m, 4H), 2,25(s, 3H)

Ví dụ 67: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



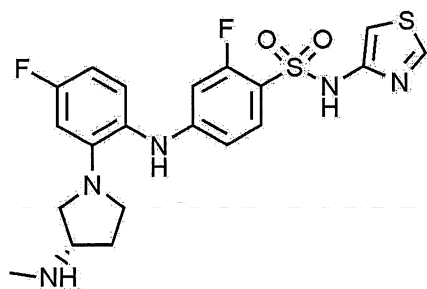
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,71(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,35(d, 1H), 7,03-6,98(m, 3H), 6,59(d, 1H), 4,09(d, 1H), 2,97(m, 4H), 2,42(m, 4H), 2,22(s, 3H)

Ví dụ 68: Điều chế (S)-3-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



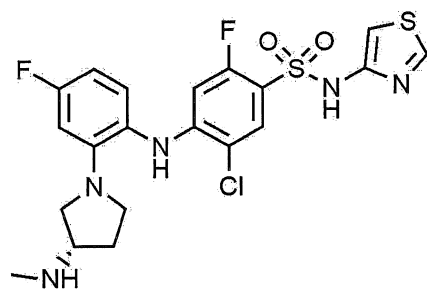
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,66(d, 1H), 7,80(d, 1H), 7,52(dd, 1H), 7,28(s, 1H), 7,14(m, 2H), 7,05(d, 1H), 6,89(d, 1H), 6,64(s, 1H), 3,22(m, 2H), 3,16(m, 2H), 2,79(m, 1H), 2,23(s, 6H), 2,10(m, 1H), 2,06(m, 1H)

Ví dụ 69: Điều chế (S)-2-fluoro-4-(((4-fluoro-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(d, 1H), 7,56(t, 1H), 7,06(t, 1H), 6,90(d, 1H), 6,65(d, 1H), 6,57(t, 1H), 6,43(d, 1H), 6,30(d, 1H), 3,37(m, 3H), 3,24(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,44(s, 3H), 2,18(m, 1H), 2,00(m, 1H)

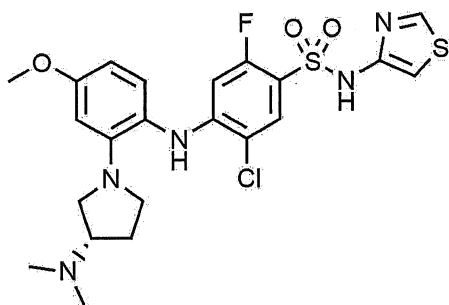
Ví dụ 70: Điều chế (S)-5-clo-2-fluoro-4-(((4-fluoro-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,71(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,07(t, 1H), 6,92(s, 1H), 6,67(d, 1H), 6,59(t, 1H), 6,01(d, 1H), 3,45(m, 3H), 3,23(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,17(m, 1H), 1,83(m, 1H)

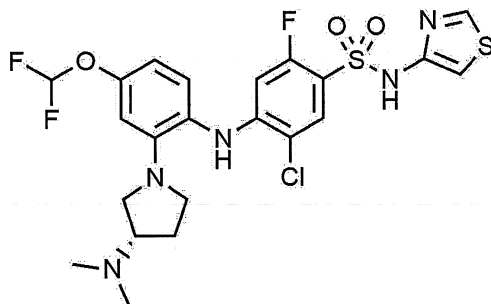
Ví dụ 71: Điều chế (S)-5-clo-4-(((2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-methoxyphenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid

amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



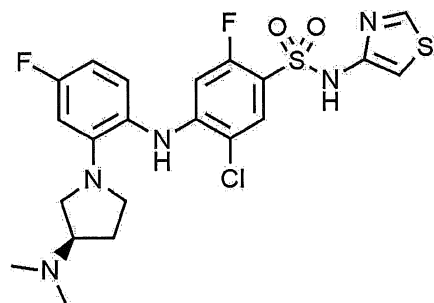
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,58(d, 1H), 7,76(d, 1H), 6,99(m, 2H), 6,37(m, 2H), 6,26(m, 2H), 3,80(s, 3H), 3,25-3,21(m, 5H), 2,76(m, 1H), 2,21(s, 6H), 2,05(m, 1H)

Ví dụ 72: Điều chế (S)-5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



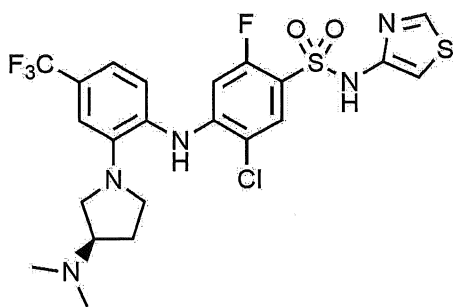
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,63(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,04(m, 1H), 6,96(d, 1H), 6,57(m, 2H), 6,50(d, 1H), 6,29(m, 2H), 3,22(m, 4H), 2,75(m, 1H), 2,22(s, 6H), 2,05(m, 1H), 1,78(m, 1H)

Ví dụ 73: Điều chế (R)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



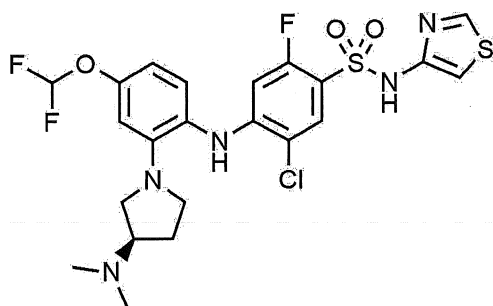
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,64(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,01(t, 1H), 6,98(s, 1H), 6,51(m, 2H), 6,23(m, 2H), 3,24(m, 5H), 2,71(m, 1H), 2,20(s, 6H), 1,77(m, 1H)

Ví dụ 74: Điều chế (R)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



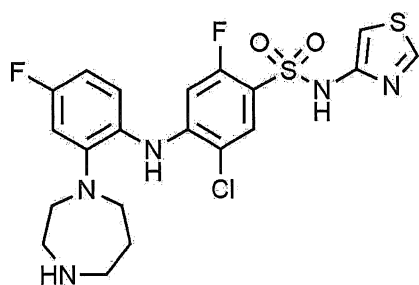
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,64(d, 1H), 7,84(d, 1H), 7,24(d, 1H), 7,12(m, 2H), 6,98(d, 1H), 6,66(s, 1H), 6,54(d, 1H), 3,23(m, 4H), 2,83(m, 1H), 2,23(s, 6H), 1,90(m, 2H)

Ví dụ 75: Điều chế (R)-5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,62(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,05(d, 1H), 6,98(d, 1H), 6,57(s, 1H), 6,50(t, 1H), 6,31(m, 2H), 3,24(m, 3H), 3,15(m, 1H), 2,74(m, 1H), 2,21(s, 6H), 1,77(m, 2H)

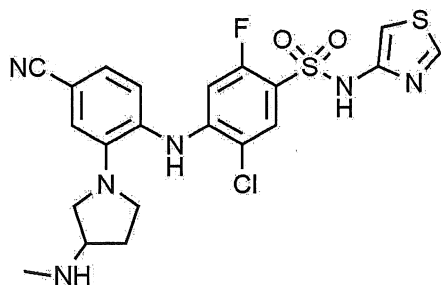
Ví dụ 76: Điều chế 4-((2-(1,4-diazepan-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,76(d, 1H), 7,20(m, 1H), 6,97(d, 1H), 6,92(s, 1H), 6,82(t, 1H), 6,22(d, 1H), 3,30(m, 2H), 3,20(t, 2H), 3,10(m, 4H), 1,95(m, 2H)

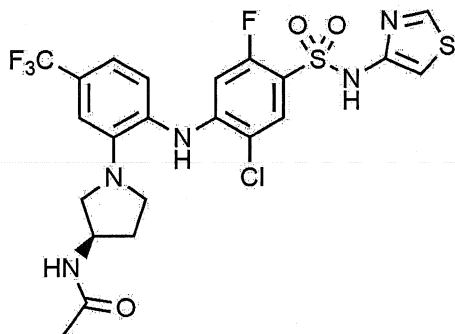
Ví dụ 77: Điều chế 5-clo-4-((4-xyano-2-(3-(metylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-

2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



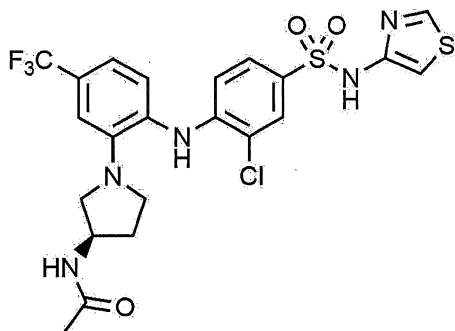
^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,69(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,29(s, 1H), 7,24(m, 2H), 6,90(s, 1H), 6,33(d, 1H), 3,42(m, 3H), 3,16(m, 2H), 2,47(s, 3H), 2,18(m, 1H), 1,85(m, 1H)

Ví dụ 78: Điều chế (R)-N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamit



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 9,25(rộng, 1H), 8,64(d, 1H), 7,84(d, 1H), 7,18(m, 2H), 7,02(d, 1H), 6,69(s, 1H), 6,52(d, 1H), 5,60(d, 1H), 4,50(m, 1H), 3,37(m, 1H), 3,27(m, 1H), 3,09(m, 2H), 2,27(m, 1H), 1,95(s, 3H), 1,77(m, 1H)

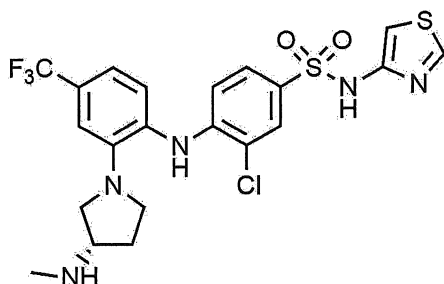
Ví dụ 79: Điều chế (R)-N-(1-(2-((2-clo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamit



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 9,34(s, 1H), 8,69(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,52(d, 1H), 7,28(d, 1H), 7,18(m, 2H), 7,07(s, 1H), 6,86(d, 1H), 6,69(s, 1H), 5,59(d, 1H), 4,51(m,

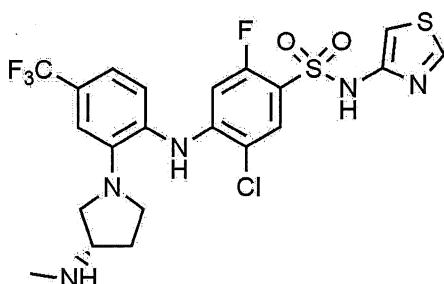
1H), 3,49(s, 3H), 3,33(m, 1H), 3,26(m, 1H), 3,06(m, 2H), 2,27(m, 1H), 1,94(s, 3H), 1,75(m, 1H)

Ví dụ 80: Điều chế (S)-3-clo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



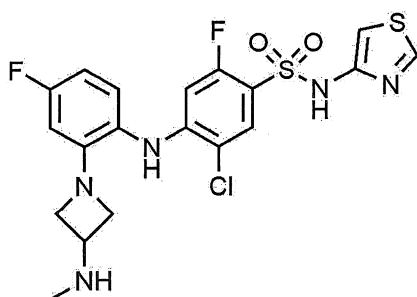
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,55(d, 1H), 7,23(m, 3H), 6,95(s, 1H), 6,69(d, 1H), 3,60(m, 1H), 3,44(m, 2H), 3,30(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,57(s, 3H), 2,24(m, 1H), 1,94(m, 1H)

Ví dụ 81: Điều chế (S)-5-clo-2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



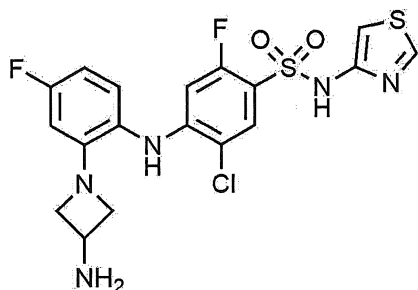
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,65(s, 1H), 7,77(d, 1H), 7,24(d, 1H), 7,19(s, 1H), 7,16(d, 1H), 6,74s, 1H), 6,24(d, 1H), 3,57(m, 1H), 3,45(m, 2H), 3,30(m, 1H), 3,17(m, 1H), 2,54(s, 3H), 2,22(m, 1H), 1,93(m, 1H)

Ví dụ 82: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)azetidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



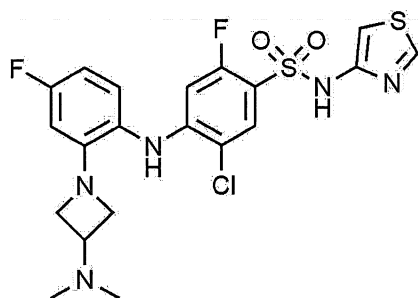
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,86(s, 1H), 8,17(s, 1H), 7,07(d, 1H), 6,84(d, 1H), 6,79(d, 1H), 6,40(m, 1H), 6,33(s, 1H), 3,93-3,70 (m, 4H), 3,35(m, 1H), 3,23(s, 3H)

Ví dụ 83: Điều chế 4-((2-(3-aminoazetidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



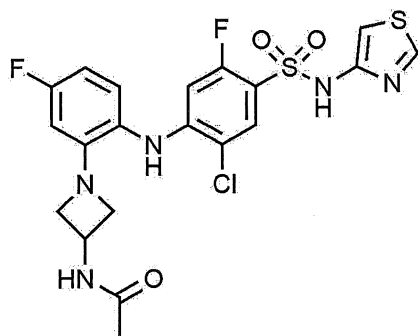
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,84(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,11(d, 1H), 6,85(d, 1H), 6,81(d, 1H), 6,40(m, 1H), 6,33(s, 1H), 4,03-3,82 (m, 4H), 3,42(m, 1H)

Ví dụ 84: Điều chế 5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,76(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,07(d, 1H), 6,84(d, 1H), 6,79(d, 1H), 6,40(m, 1H), 6,33(s, 1H), 3,99-3,65 (m, 4H), 3,33(m, 1H), 3,12(s, 6H)

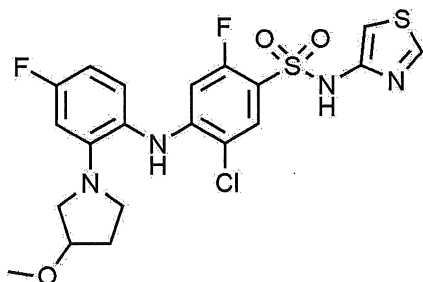
Ví dụ 85: Điều chế N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)azetidin-3-yl)axetamit



¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,56(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,00(d, 1H), 6,77(d, 1H),

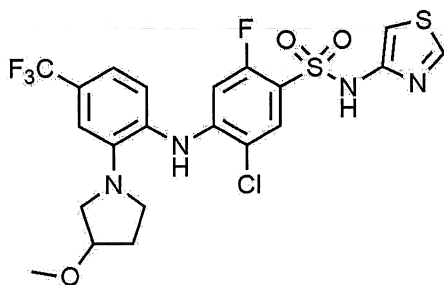
6,71(d, 1H), 6,30(m, 1H), 6,29(s, 1H), 3,91-3,55 (m, 4H), 3,35(m, 1H), 2,13(s, 3H)

Ví dụ 86: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



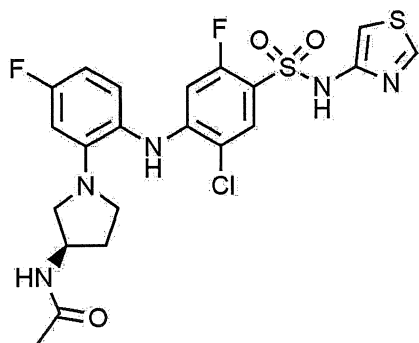
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10,93(s, 1H), 8,74(d, 1H), 7,81(d, 1H), 6,99(t, 1H), 6,50(m, 2H), 6,24(m, 2H), 3,92(t, 1H), 3,32(m, 2H), 3,26(s, 3H), 3,11(m, 2H), 2,01(m, 1H), 1,92(m, 1H), 1,69(m, 1H)

Ví dụ 87: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10,79(s, 1H), 8,74(d, 1H), 7,85(d, 1H), 7,25(m, 2H), 7,15(s, 1H), 7,11(d, 1H), 6,94(d, 1H), 6,66(s, 1H), 6,56(d, 1H), 3,97(t, 1H), 3,31(m, 2H), 3,30(s, 3H), 3,12(m, 2H), 2,04(m, 2H)

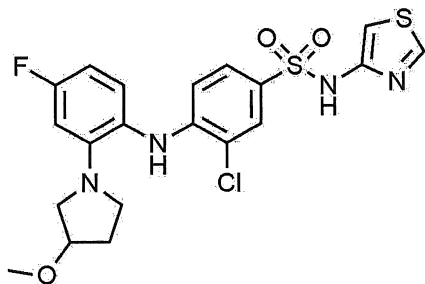
Ví dụ 88: Điều chế (R)-N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)axetamit



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10,63(s, 1H), 8,70(d, 1H), 7,78(d, 1H), 7,01(m,

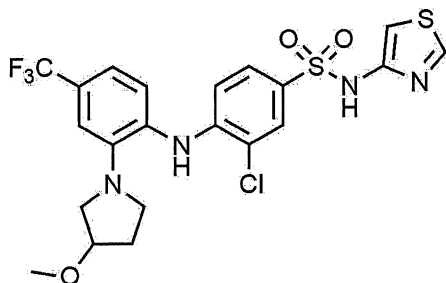
1H), 6,94(d, 1H), 6,51(m, 2H), 6,30(s, 1H), 6,17(d, 1H), 5,78(d, 1H), 4,44(m, 1H), 3,38(m, 1H), 3,27(m, 1H), 3,10(m, 1H), 3,03(m, 1H), 2,15(m, 1H), 1,90(s, 3H), 1,75(m, 1H)

Ví dụ 89: Điều chế 3-clo-4-((4-flo-2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



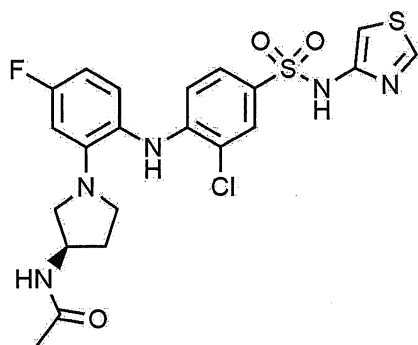
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10,74(s, 1H), 8,77(s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,42(d, 1H), 7,01(m, 2H), 6,53(m, 3H), 6,18(s, 1H), 3,90(s, 1H), 3,34(m, 2H), 3,25(s, 3H), 3,12(m, 2H), 1,99(m, 1H), 1,89(m, 1H)

Ví dụ 90: Điều chế 3-clo-4-((2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



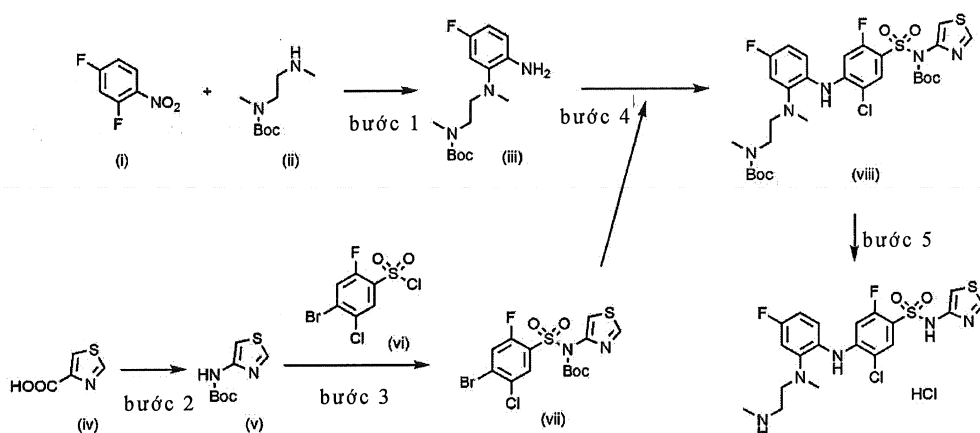
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 10,38(s, 1H), 8,76(s, 1H), 7,78(s, 1H), 7,50(d, 1H), 7,26(d, 1H), 7,14(m, 2H), 7,02(s, 1H), 6,91(d, 1H), 6,65(s, 1H), 3,97(s, 1H), 3,33(m, 5H), 3,12(m, 2H), 2,03(m, 2H)

Ví dụ 91: Điều chế (R)-N-(1-(2-((2-clo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)axetamit



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 10,43(rộng, 1H), 8,76(s, 1H), 7,71(s, 1H), 7,41(s, 1H), 7,03(s, 2H), 6,54(m, 3H), 6,25(s, 1H), 5,90(s, 1H), 4,40(s, 1H), 3,28(m, 2H), 2,98(m, 3H), 2,15(m, 1H), 2,03-1,74(m, 3H)

Ví dụ 92: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Bước 1) Điều chế tert-butyl (2-((2-amino-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbatat(iii)

2,4-diflo-1-nitrobenzen (i, 2,0 g, 12,6 mmol) và tert-butylmetyl(2-(metylamin)etyl)carbatat (ii, 2,4 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (20 mL), và sau đó K_2CO_3 (2,6 g, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào đó. Trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở khoảng từ 60 đến 70°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Khi dung dịch phản ứng trở thành màu vàng sẫm, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, EA/ H_2O được bổ sung và được khuấy, và sau đó các lớp được tách riêng. MgSO_4 được bổ sung vào lớp hữu cơ đã được tách riêng, mà được khuấy, được lọc và sau đó được làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong MeOH (0,13g, 0,1 đương lượng) và sau đó Pd/C (0,13 g, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Phần bên trong được thay thế bằng khí hydro,

và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Khi màu vàng của dung dịch phản ứng mất dần và trở nên hầu như không màu, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Chất xúc tác kim loại được lọc qua Xelit. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tách riêng bằng sắc ký cột ($H_x/EA = 3/1$) để thu được hợp chất đích (iii, 2,5 g, 66,9%).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6,76(d, 1H), 6,64(m, 2H), 3,36(m, 2H), 2,94(m, 2H), 2,86(m, 3H), 2,68(s, 3H), 1,45(s, 9H) Bước 2) Điều chế tert-butyl thiazol-4-yl carbamat (v)

Axit thiazol-4-carboxylic (iv, 5,0 g, 38,8 mmol) được hòa tan trong t-BuOH (100 mL), và sau đó TEA (8,1 mL, 1,5 đương lượng) và DPPA (7,1 mL, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào đó. Trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở khoảng từ 90 đến 100°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày, và sau đó sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được bổ sung H_2O (50 mL) và được chiết hai lần bằng etyl axetat (EA, 100 mL). $MgSO_4$ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được bổ sung vào lượng nhỏ của EA và được tạo huyền phù. Chất rắn thu được được lọc để thu được hợp chất màu trắng nêu ở đề mục này (v, 4,0 g, 51,5%).

1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(s, 1H), 7,24(s, 1H), 1,52(s, 9H)

Bước 3) Điều chế tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl) carbamat (vii)

Tert-butyl thiazol-4-yl carbamat (v, 4,0 g, 20,0 mmol) được bổ sung vào bình phản ứng và phần bên trong bình được thay thế bằng khí nitơ. Sau khi hòa tan trong THF (32 mL), dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C bằng cách sử dụng đá khô-axeton. Sau khi làm lạnh, LiHMDS (22,4 mL, 1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, 4-brom-5-clo-2-flobenzensulfonyl clorua (vi, 6,0 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (10 mL) và sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. H_2O (50 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng etyl axetat (EA, 100 mL). $MgSO_4$ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được kết tinh với THF/n-Hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (vii,

4,4 g, 59,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 9,00(s, 1H), 8,22(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,78(s, 1H), 1,35(s, 9H)

Bước 4) Điều chế tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl(metyl)carbamate (viii)

Tert-butyl (2-((2-amino-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl(metyl)carbamate (iii, 10,0 g, 33,7 mmol) và tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (vii, 13,0 g, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,4-dioxan (200 mL). Pd(OAc)₂ (0,7 g, 0,1 đương lượng), rac-BINAP (4,11 g, 0,2 đương lượng), và Cs₂CO₃ (21,2 g, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở khoảng từ 90 đến 100°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ, và sau đó sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. H₂O (100 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng etyl axetat (EA, 1000 mL). MgSO₄ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và sau đó được làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tách riêng bằng sắc ký cột sử dụng pha động EA/Hex=1/4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,0 g, 69,1%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,95(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,68(s, 1H), 7,26(s, 1H), 6,95(t, 1H), 6,8(s, 1H), 6,39(s, 1H), 3,27(s, 2H), 3,14(s, 2H), 2,79(s, 3H), 2,70(d, 3H), 1,40(s, 9H), 1,37(s, 9H)

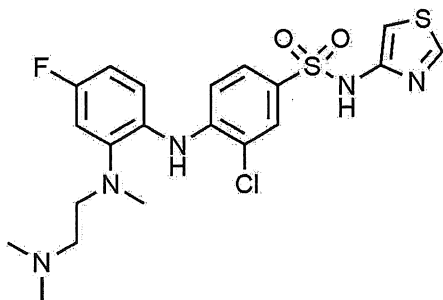
Bước 5) Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid hydroclorua

Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (200 mL) vào tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl(metyl)carbamate (vii, 14,0 g, 20,3 mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc, và MC (200 mL) được bổ sung vào phần cặn thu được và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc để thu được hợp chất đích (9,1 g, 85,3%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,26(dd, 1H), 7,03(m,

2H), 6,90(td, 1H), 6,43(d, 1H), 3,26(t, 2H), 3,09(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,65(s, 3H)

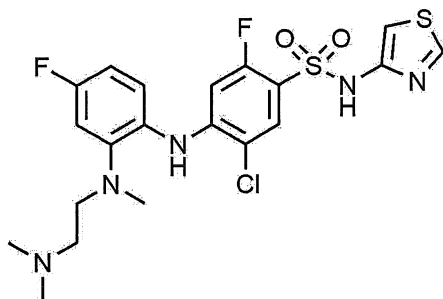
Ví dụ 93: Điều chế 3-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là N,N,N'-trimetyletan-1,2-diamin được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metylamino)etyl)carbammat (ii) và 4-bromo-5-clobenzen sulfonyl clorua được sử dụng thay vì 4-brom-5-clo-2-flobenzensulfonnyl clorua (vi). Bỏ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl ((3-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbammat (0,05 g, 0,09 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến khoảng từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 48,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,54(d, 1H), 7,21(dd, 1H), 7,00(m, 2H), 6,82(dd, 1H), 6,75(d, 1H), 3,20(t, 2H), 2,93(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,55(s, 3H)

Ví dụ 94: Điều chế 5-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

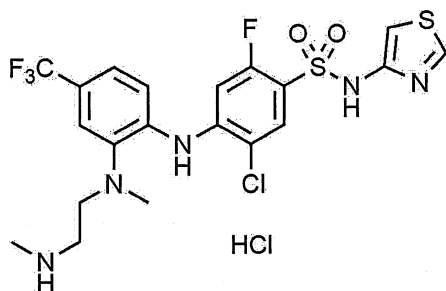


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là N,N,N'-trimetyletan-1,2-diamin được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metylamino)etyl)carbammat (ii). Bỏ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl ((5-clo-4-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

amino)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbammat (0,05 g, 0,08 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 49,8%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,72(s, 1H), 7,76(d, 1H), 7,2(t, 1H), 6,95(m, 2H), 6,80(t, 1H), 6,38(d, 1H), 3,01(t, 2H), 2,68(s, 3H), 2,40(t, 2H), 2,15(s, 3H)

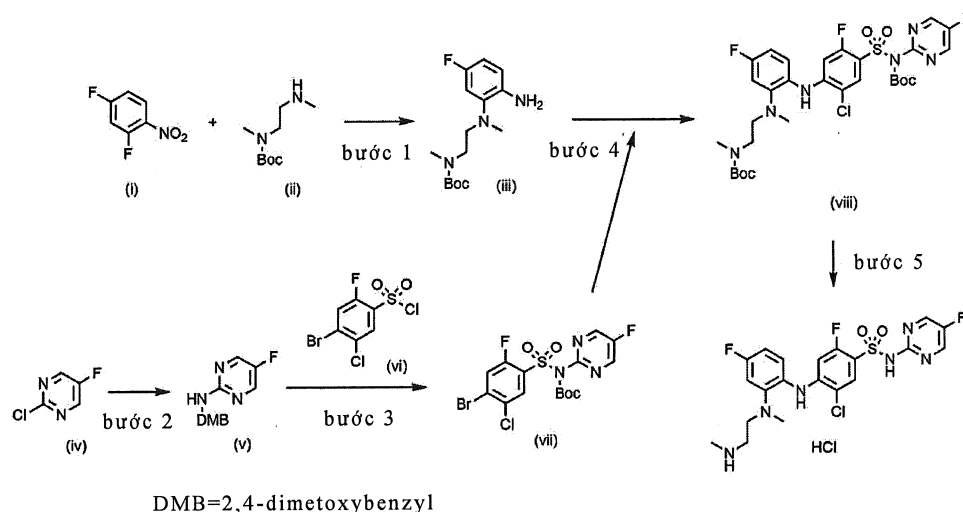
Ví dụ 95: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycacbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 55,5%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,74(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,54(s, 1H), 7,42(m, 2H), 7,06(s, 1H), 7,02(d, 1H), 3,35(t, 2H), 3,16(t, 2H), 2,73(s, 3H), 2,70(s, 3H)

Ví dụ 96: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino) phenyl)amino)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



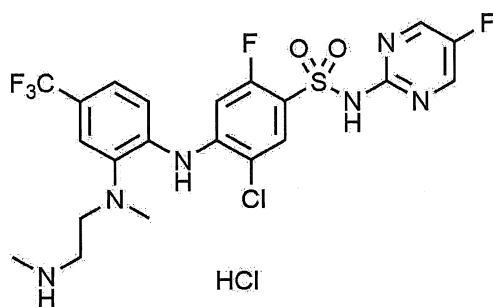
N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-flopyrimidin-2-amin (v) được điều chế thay vì bước 2 của Ví dụ 92. Cụ thể, 2-clo-5-flopyrimidin (iv, 0,48 g, 3,62 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanamin (0,60 g, 1,0 đương lượng) và trimetylamin (0,76 mL, 1,5 đương lượng) được hòa tan trong EtOH (10 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 70 đến 80°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tách riêng bằng sắc ký cột sử dụng pha động EA/Hex=1/2 để thu được 0,32 g (hiệu suất 34%) hợp chất đích (v).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,20(s, 2H), 7,13(d, 1H), 6,51(s, 1H), 6,41(d, 1H), 4,44(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,76(s, 3H)

Hợp chất đích được điều chế theo cách giống như được mô tả trong các bước 1, 3, 4 và 5 của Ví dụ 92, ngoại trừ là N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-flopyrimidin-2-amin được điều chế trên đây được sử dụng thay vì tert-butylthiazol-4-ylcarbamit (v) trong Ví dụ 92.

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,43(m, 2H), 7,99(t, 1H), 7,27(dd, 1H), 7,03(d, 1H), 6,88(t, 1H), 6,45(d, 1H), 3,20(t, 2H), 3,10(t, 2H), 2,71(s, 3H), 2,67(s, 3H)

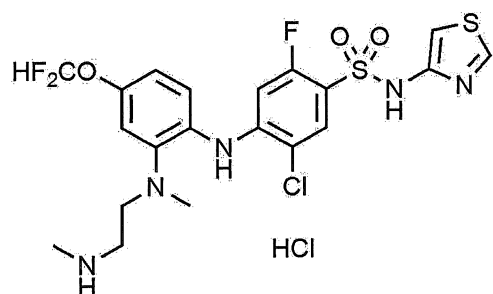
Ví dụ 97: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,3%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,47(s, 1H), 8,29(s, 1H), 8,05(m, 1H), 7,53(d, 1H), 7,41(m, 2H), 7,01(t, 1h), 3,45(t, 2H), 3,16(t, 2H), 2,74(s, 3H), 2,69(s, 3H)

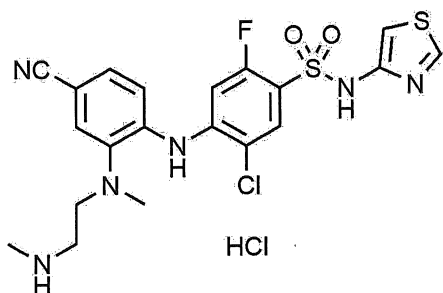
Ví dụ 98: Điều chế 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là 4-(diflometoxy)-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-(diflometoxy)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 55,7%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,29(d, 1H), 7,02(s, 2H), 6,94(d, 1H), 6,85(t, 1H), 6,55(d, 1H), 3,25(t, 2H), 3,10(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,66(s, 3H)

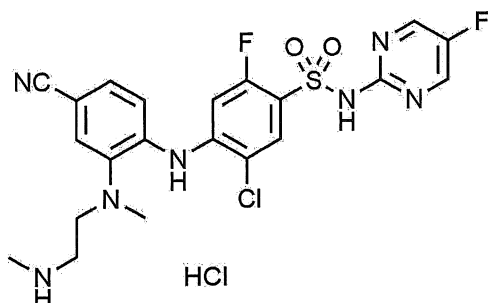
Ví dụ 99: Điều chế 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino) phenyl) amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là 3-flo-4-nitrobenzonitril được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-xyanophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,1%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,75(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,47(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,17(d, 1H), 7,07(d, 1H), 3,28(t, 2H), 3,17(t, 2H), 2,71(s, 3H), 2,70(s, 3H)

Ví dụ 100: Điều chế 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino) phenyl) amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

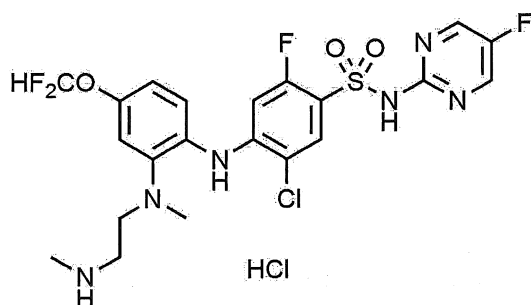


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 3-flo-4-nitrobenzonitril được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-

flophenyl)amino)-5-xyanophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbamát (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,7%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,43(s, 2H), 8,10(d, 1H), 7,63(s, 1H), 7,48(d, 1H), 7,36(d, 1H), 7,17(d, 1H), 3,34-3,32(m, 2H), 3,19-3,16(m, 2H), 2,72(s, 3H), 2,71(s, 3H)

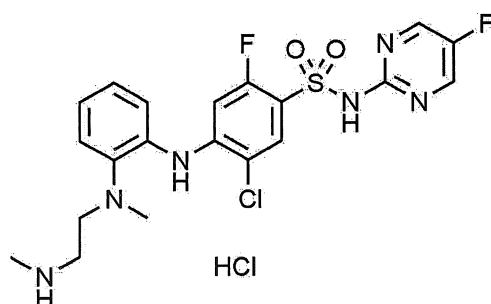
Ví dụ 101: Điều chế 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 4-(diflometoxy)-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(diflometoxy)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbamát (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,2%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,42(s, 2H), 8,01(d, 1H), 7,33-7,17(m, 3H), 6,71(d, 1H), 3,35-3,32(m, 2H), 3,13-3,10(m, 2H), 2,68(s, 3H), 2,67(s, 3H)

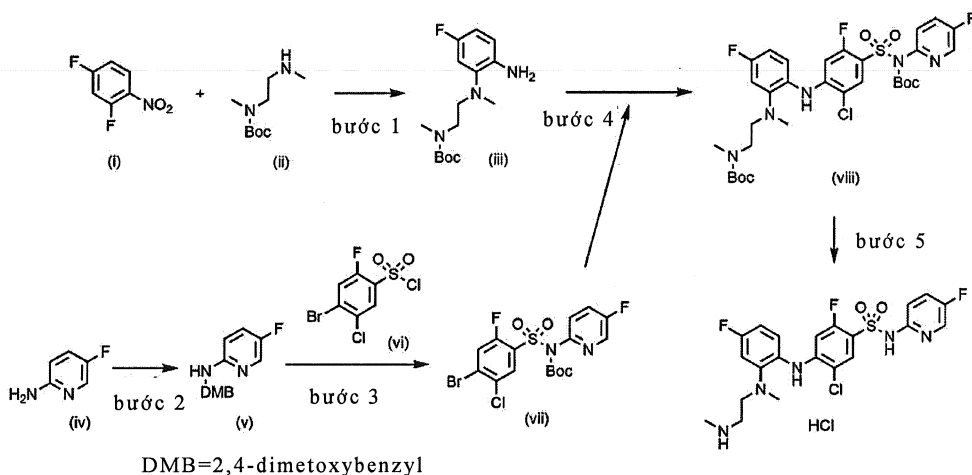
Ví dụ 102: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 60,7%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,42(s, 2H), 8,00(d, 1H), 7,30(d, 1H), 7,03(d, 1H), 6,94(d, 1H), 6,69(s, 1H), 6,52(d, 1H), 3,34-3,32(m, 2H), 3,12-3,10(m, 2H), 2,70(s, 3H), 2,67(s, 3H)

Ví dụ 103: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



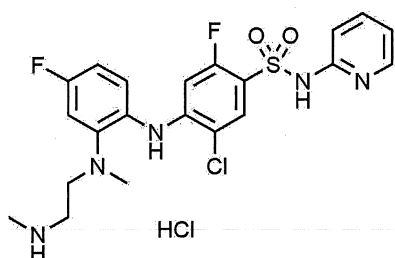
N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flopyridin-2-amin (v) được điều chế thay vì bước 2 của Ví dụ 92. Cụ thể, 5-flopyridin-2-amin (iv, 0,55 g, 0,01 mmol) và 2,4-dimetoxybenzaldehyt (0,45 g, 0,9 đương lượng) được hòa tan trong DCM (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, natri triaxetoxylborohydrua (1,0 g, 1 đương lượng) được bổ sung ba lần cách nhau 15 phút. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. H₂O (10 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng diclometan (10 mL). MgSO₄ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó cần thu được được tách riêng bằng sắc ký cột sử dụng pha động EA/Hex=1/4 để thu được 0,65 g (hiệu suất 51%) N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-flopyridin-2-amin(v).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,90(d, 1H), 7,16(m, 2H), 6,46(d, 1H), 6,41(d, 1H), 6,34(m, 1H), 4,36(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,77(s, 3H)

Hợp chất đích được điều chế theo cách giống như được mô tả trong các bước 1, 3, 4 và 5 của Ví dụ 92, ngoại trừ là N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-flopyridin-2-amin được điều chế trên đây được sử dụng thay vì tert-butylthiazol-4-ylcarbamate (v) trong Ví dụ 92.

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,05(d, 1H), 7,89(d, 1H), 7,51(d, 1H), 7,26-6,87(m, 4H), 6,42(d, 1H), 3,38-3,25(m, 2H), 3,10-3,09(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,65(s, 3H)

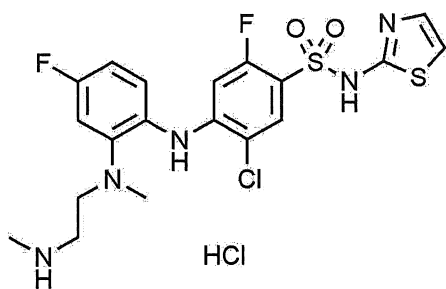
Ví dụ 104: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là pyridin-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((5-clo-2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 60,0%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,01-7,92(m, 2H), 7,29-7,24(m, 3H), 7,03(d, 2H), 6,87(d, 1H), 6,46(d, 1H), 3,42-3,40(m, 2H), 3,11-3,08(m, 2H), 2,70(s, 3H), 2,66(s, 3H)

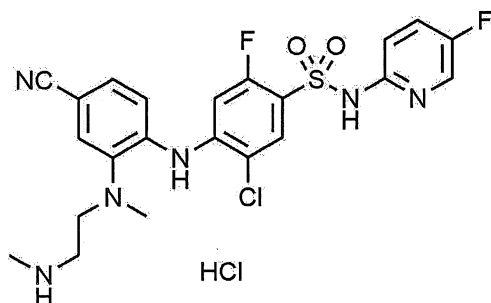
Ví dụ 105: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((5-clo-2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,8%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,84(d, 2H), 7,28-7,04(m, 3H), 6,89(d, 1H), 6,74(d, 1H), 6,46(d, 1H), 3,26-3,24(m, 2H), 3,11-3,08(m, 2H), 2,71(s, 3H), 2,66(s, 3H)

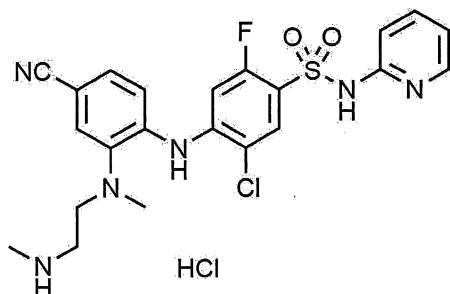
Ví dụ 106: Điều chế 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 3-flo-4-nitrobenzonitril được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,0%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,05-8,01(m, 2H), 7,62(s, 1H), 7,55-7,46(m, 2H), 7,33(d, 1H), 7,14(d, 1H), 3,34-3,32(m, 2H), 3,18-3,17(m, 2H), 2,72(s, 3H), 2,71(s, 3H)

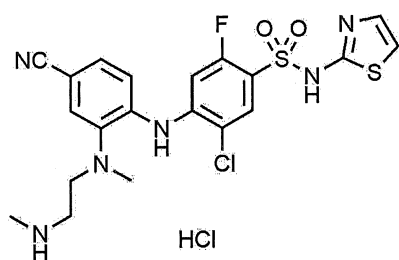
Ví dụ 107: Điều chế 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 3-flo-4-nitrobenzonitril được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i), và pyridin-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-xyanophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 57,2%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,05(d, 1H), 7,97-7,86(s, 2H), 7,62(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,33-7,19(m, 3H), 7,01-6,97(m, 1H), 3,32-3,31(m, 2H), 3,19-3,16(m, 2H), 2,72(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Ví dụ 108: Điều chế 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

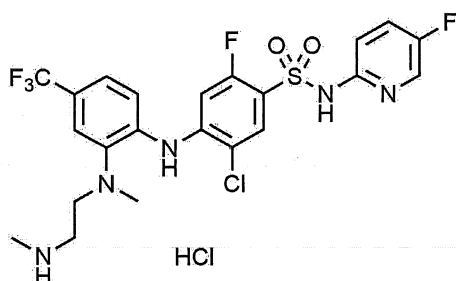


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 3-flo-4-nitrobenzonitril được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i), và thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M

trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-xyanophenyl(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 60,2%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,96(d, 1H), 7,62(s, 1H), 7,46(d, 1H), 7,28-7,14(m, 3H), 6,77(d, 1H), 3,32-3,30(m, 2H), 3,20-3,17(m, 2H), 2,72(s, 3H), 2,71(s, 3H)

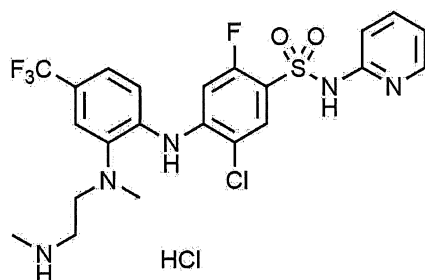
Ví dụ 109: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,2%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,05(d, 1H), 7,99(d, 1H), 7,53(m, 2H), 7,43(s, 2H), 7,17(m, 1H), 7,02(d, 1H), 3,47(t, 2H), 3,17(t, 2H), 2,74(s, 3H), 2,70(s, 3H)

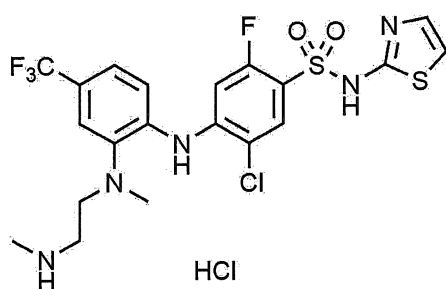
Ví dụ 110: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i) và pyridin-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)sulfamoyl-5-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,8%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,02(d, 1H), 7,98(t, 1H), 7,86(t 1H), 7,53(s, 1H), 7,40(m, 2H), 7,31(d, 1H), 7,05(d, 1H), 6,99(m, 1H), 3,34(t, 2H), 3,17(t, 2H), 2,74(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Ví dụ 111: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

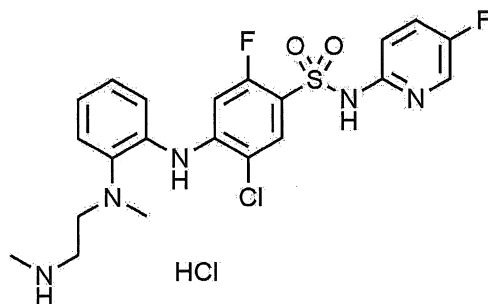


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 2-flo-1-nitro-4-(triflometyl)benzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i) và thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl-5-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến

60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,6%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,93(d, 1H), 7,53(s, 1H), 7,41(m, 2H), 7,13(d, 1H), 7,07(d, 1H), 6,77(d, 1H), 3,34(t, 2H), 3,18(t, 2H), 2,75(s, 3H), 2,71(s, 3H)

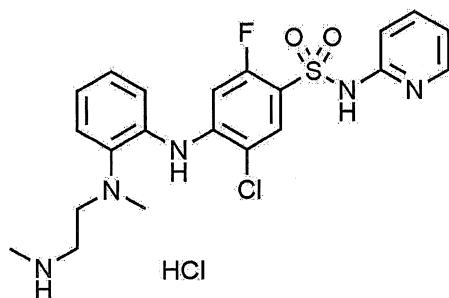
Ví dụ 112: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbamat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 61,3%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,06(d, 1H), 7,91(d, 1H), 7,51(m, 1H), 7,30(m, 2H), 7,22(t, 1H), 7,15(m, 2H), 6,70(d, 1H), 3,26(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,67(s, 6H)

Ví dụ 113: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

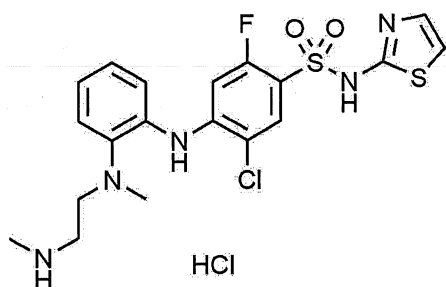


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ

103, ngoại trừ là 1-flu-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflu-1-nitrobenzen (i) và pyridin-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-(((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 61,6%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,03(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,30(t, 3H), 7,23(t, 1H), 7,17(t, 1H), 7,04(m, 1H), 6,73(d, 1H), 3,26(t, 2H), 3,12(t, 2H), 2,68(s, 3H), 2,67(s, 3H)

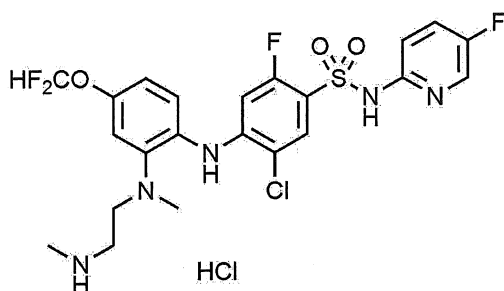
Ví dụ 114: Điều chế 5-clo-2-flu-4-(((2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 1-flu-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflu-1-nitrobenzen (i) và thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-(((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 61,3%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,86(d, 1H), 7,30(m, 2H), 7,20(m, 2H), 7,12(d, 1H), 6,75(m, 2H), 3,26(t, 2H), 3,12(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,68(s, 3H)

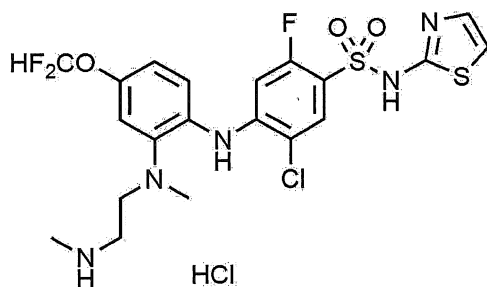
Ví dụ 115: Điều chế 5-clo-4-((4-(difluoromethoxy)-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flu-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 4-(diflometoxy)-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(diflometyl)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,2%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,06(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,52(m, 1H), 7,29(d, 1H), 7,16(m, 1H), 7,02(d, 1H), 6,94(m, 1H), 6,84(t, 1H), 6,53(d, 1H), 3,26(t, 2H), 3,10(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,66(s, 3H)

Ví dụ 116: Điều chế 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

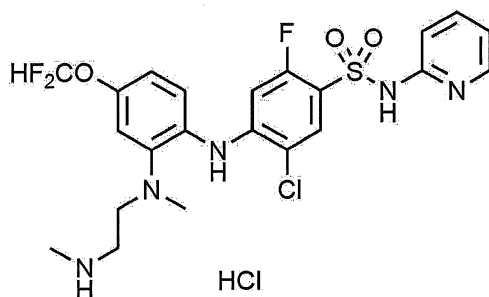


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 4-(diflometoxy)-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i) và thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(diflometoxy)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc

để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,7%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,85(d, 1H), 7,29(d, 1H), 7,11(d, 1H), 7,03(d, 1H), 6,94(d, 1H), 6,85(t, 1H), 6,75(d, 1H), 6,58(d, 1H), 3,23(t, 2H), 3,12(t, 2H), 2,72(s, 3H), 2,67(s, 3H)

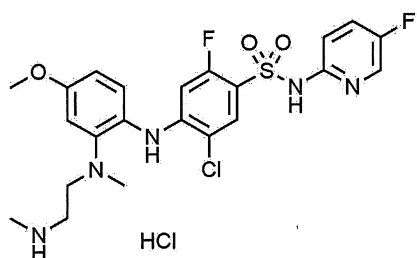
Ví dụ 117: Điều chế 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl) amino) phenyl)amino)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 4-(diflometoxy)-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i) và pyridin-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(pyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(diflometoxy)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,3%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,04(d, 1H), 7,95(d, 1H), 7,90(t, 1H), 7,30(m, 2H), 7,06(m, 2H), 6,93(d, 1H), 6,84(t, 1H), 6,56(d, 1H), 3,26(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,67(s, 3H)

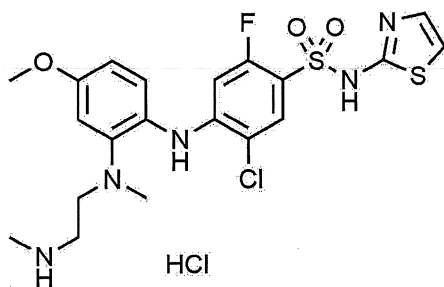
Ví dụ 118: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((4-metoxy-2-(metyl(2-(metylamino)etyl) amino) phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 2-flo-4-metoxi-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxibenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-(metoxyphenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,5%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,05(d, 1H), 7,86(d, 1H), 7,53-7,50(m, 1H), 7,18-7,14(m, 2H), 6,80-6,73(m, 2H), 6,35(d, 1H), 3,82(s, 3H), 3,25-3,23(m, 2H), 3,09-3,07(m, 2H), 2,67(s, 3H), 2,64(s, 3H)

Ví dụ 119: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl) amino) phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

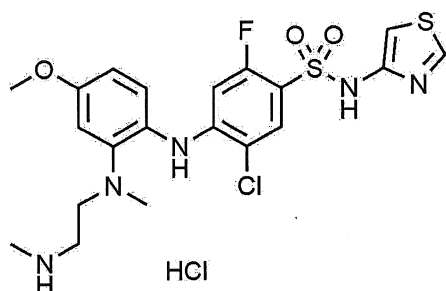


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 2-flo-4-metoxi-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i) và thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxibenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-metoxi-phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 60,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,81(d, 1H), 7,20(d, 1H), 7,11(d, 1H), 6,81-6,73(m, 3H), 6,40(d, 1H), 3,82(s, 3H), 3,30-3,28(m, 2H), 3,25-3,24(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,66(s, 3H)

Ví dụ 120: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)

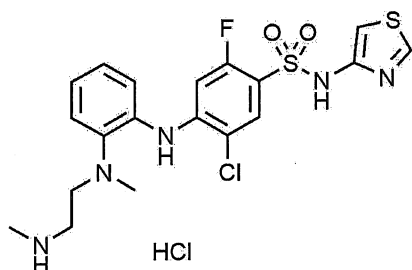
phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là 2-flo-4-metoxi-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-chloro-5-flophenyl)amino)-5-metoxi-phenyl)(methylamino)ethyl)(methyl)carbamate (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 55,5%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,18(d, 1H), 7,02(d, 1H), 6,82(d, 1H), 6,75(d, 1H), 6,36(d, 1H), 3,85(s, 3H), 3,26-3,24(m, 2H), 3,09-3,07(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,64(s, 3H)

Ví dụ 121: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua

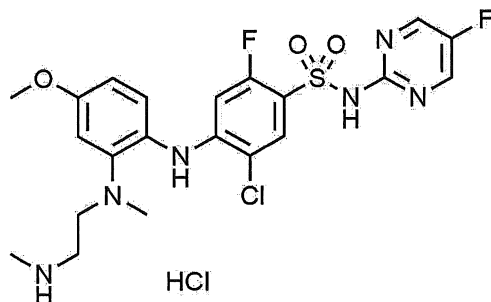


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-chloro-5-flophenyl)amino)phenyl(methylamino)ethyl)(methyl)carbamate (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất

đích (0,02 g, 57,5%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,74(d, 1H), 7,81(d, 1H), 7,33-7,18 (m, 4H), 7,04(d, 1H), 6,70(d, 1H), 3,26-3,24(m, 2H), 3,12-3,09(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,66(s, 3H)

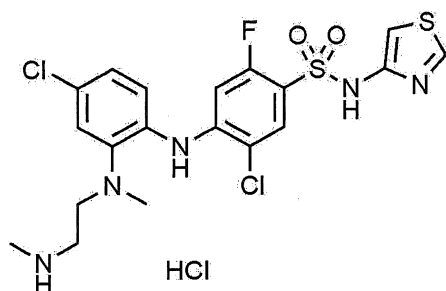
Ví dụ 122: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 2-flo-4-metoxi-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxibenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-metoxiphenyl)(metyl(amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,5%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,42(s, 2H), 7,96(d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,82(d, 1H), 6,76(d, 1H), 6,36(d, 1H), 3,81(s, 3H), 3,27-3,25(m, 2H), 3,17-3,08(m, 2H), 2,70(s, 3H), 2,65(s, 3H)

Ví dụ 123: Điều chế 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua

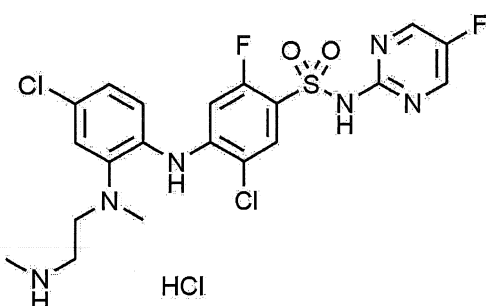


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen

(i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-clophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 55,8%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,74(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,31-7,14 (m, 3H), 7,04(d, 1H), 6,64(d, 1H), 3,26-3,24(m, 2H), 3,11-3,10(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,66(s, 3H)

Ví dụ 124: Điều chế 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

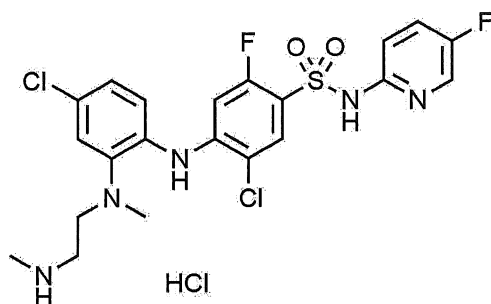


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen

(i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((5-clo-2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,3%).

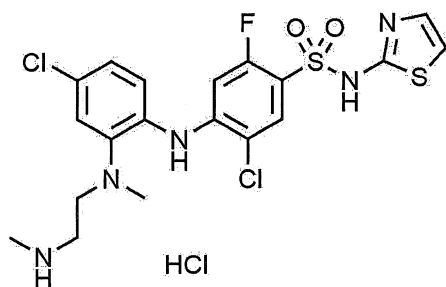
¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,42(s, 2H), 8,01(d, 1H), 7,27(d, 2H), 7,15-7,13(m, 1H), 6,64(d, 1H), 3,27-3,25(m, 2H), 3,13-3,11(m, 2H), 2,70(s, 3H), 2,67(s, 3H)

Ví dụ 125: Điều chế 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((5-clo-2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,3%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,06(d, 1H), 7,91(d, 1H), 7,54-7,50(m, 2H), 7,27-7,13(m, 4H), 6,63(d, 1H), 3,27-3,25(m, 2H), 3,11-3,09(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,66(s, 3H)
 Ví dụ 126: Điều chế 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

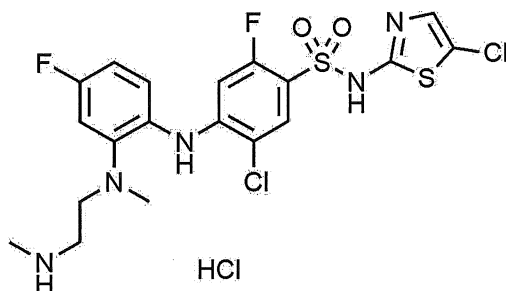


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 4-clo-2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i) và thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((5-clo-2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02

g, 59,8%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,87(d, 1H), 7,27(d, 2H), 7,15-7,12(m, 2H), 6,75-6,68(m, 2H), 3,26-3,25(m, 2H), 3,13-3,10(m, 2H), 2,71(s, 3H), 2,68(s, 3H)

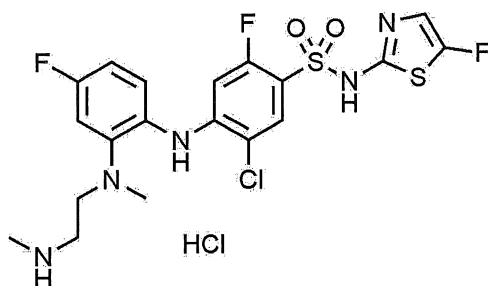
Ví dụ 127: Điều chế 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamo)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-clothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(5-clothiazol-2-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,2%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,82(d, 1H), 7,29(d, 1H), 7,27(s, 1H), 7,05(d, 1H), 6,90(t, 1H), 6,48(d, 1H), 3,27-3,25(m, 2H), 3,12-3,09(m, 2H), 2,71(s, 3H), 2,67(s, 3H)

Ví dụ 128: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamo)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flothiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

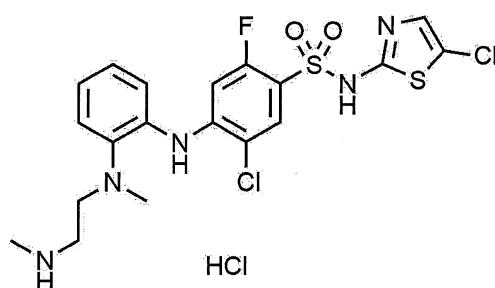


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-flothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-

4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flothiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenylamino)-5-flophenyl(metyl)amino)etyl(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,8%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,82(t, 1H), 7,30(t, 1H), 7,05-6,91(m, 3H), 6,48(d, 1H), 3,27-3,25(m, 2H), 3,12-3,10(m, 2H), 2,72(s, 3H), 2,67(s, 3H)

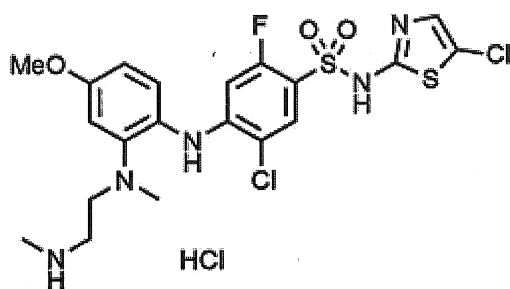
Ví dụ 129: Điều chế 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-clothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv) và 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(5-clothiazol-2-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl(metyl)amino)etyl(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,8%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,84(d, 1H), 7,33(d, 1H), 7,40(d, 1H), 7,19(m, 3H), 6,75(d, 1H), 3,26(t, 2H), 3,13(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,69(s, 3H)

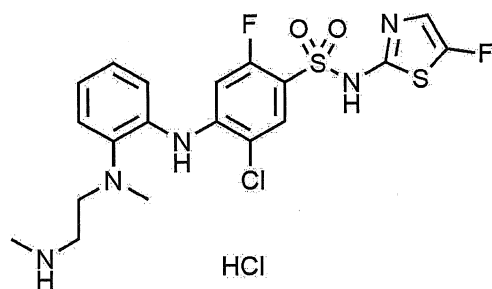
Ví dụ 130: Điều chế 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((4-metoxy-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-clothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv) và 2-flo-4-metoxi-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(5-clothiazol-2-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-metoxyphenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 58,7%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,79(d, 1H), 7,20(d, 1H), 7,19(s, 1H), 6,80(d, 1H), 6,75(dd, 1H), 6,41(d, 1H), 3,82(s, 3H), 3,26(t, 2H), 3,10(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,68(s, 3H)

Ví dụ 131: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flothiazol-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02

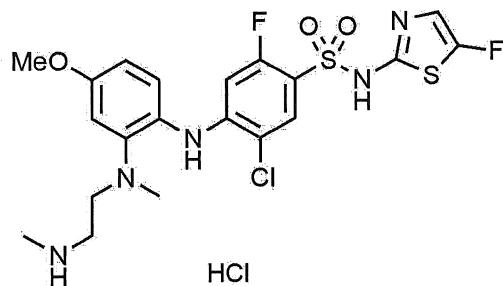


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-flothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv) và 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flothiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02

g, 60,5%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,84(d, 1H), 7,31(m, 2H), 7,22(m, 2H), 7,00(s, 1H), 6,76(d, 1H), 3,27(t, 2H), 3,13(t, 2H), 2,70(s, 3H), 2,69(s, 3H)

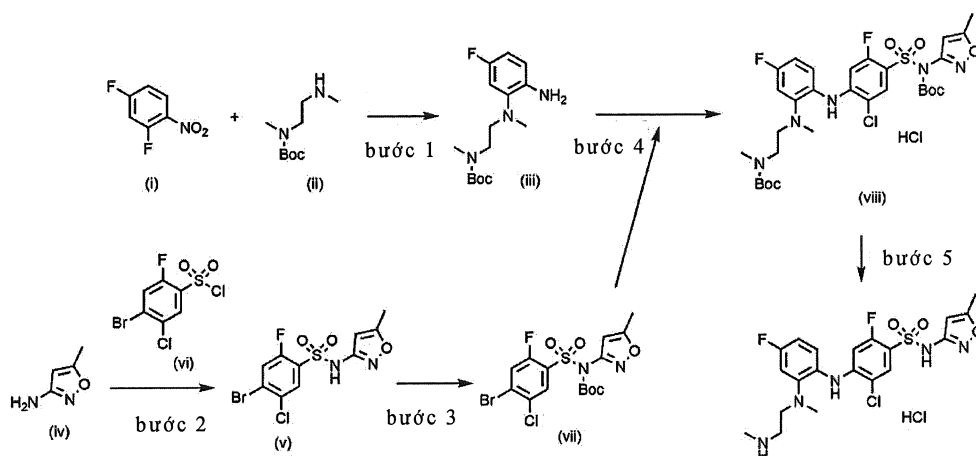
Ví dụ 132: Điều chế 5-clo-2-flo-N-(5-flothiazol-2-yl)-4-((4-metoxi-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-flothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv) và 2-flo-4-metoxi-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxibenzyl)-N-(5-flothiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-metoxiphenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,3%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,79(t, 1H), 7,22(t, 1H), 6,99(s, 1H), 6,86(d, 1H), 6,78(dd, 1H), 6,40(d, 1H), 3,83(s, 3H), 3,34(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,75(s, 3H), 2,67(s, 3H)

Ví dụ 133: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(5-metylisoxazol-3-yl)carbamát (vii) được điều chế thay vì các bước 2 và 3 của Ví dụ 92. Cụ thể, 5-metylisoxazol-3-amin (iv, 1,00 g, 10,19 mmol), (4-brom-5-clo-2-flobenzensulfonyl clorua (vi, 3,14 g, 1,0 đương lượng) và pyridin (2,4 mL, 3,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (25 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. H₂O (30 mL) được bổ sung và được chiết hai lần bằng diclometan (10 mL). MgSO₄ được bổ sung vào phản ứng và được chiết hai lần bằng etyl axetat. MgSO₄ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và sau đó được làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó cặn thu được được tách riêng bằng sắc ký cột sử dụng pha động EA/Hex=1/1 để thu được 1,0 g (hiệu suất 27%) hợp chất đích (v).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,66(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,44(d, 1H), 5,88(rộng, 1H), 2,33(s, 3H)

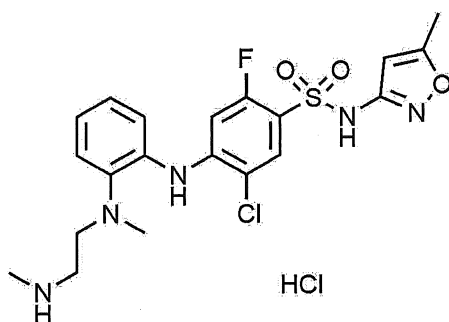
4-brom-5-clo-2-flo-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit đã được hòa tan trên đây (v, 1,00 g, 2,71 mmol), N,N-dimetylaminopyridin (0,06 g, 0,2 đương lượng) và di-tert-butyl dicacbonat (1,1 mL, 2,0 đương lượng) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL). Sau khi khuấy dung dịch phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. H₂O (30 mL) được bổ sung vào sản phẩm phản ứng, và hỗn hợp được chiết hai lần bằng etyl axetat. MgSO₄ được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được khuấy, được lọc và sau đó được làm khô. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tách riêng bằng sắc ký cột sử dụng pha động EA/Hex=1/2 để thu được 0,40 g (hiệu suất 31%) hợp chất đích (vii).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,19(d, 1H), 7,93(d, 1H), 6,34(s, 1H), 2,49(s, 3H), 1,36(s, 9H)

Hợp chất đích được điều chế theo cách giống như được mô tả trong các bước 1, 4 và 5 của Ví dụ 1, ngoại trừ là sử dụng tert-butyl ((4-brom-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(5-metylisoxazol-3-yl)carbamit (vii) đã được điều chế trên đây.

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,8(d, 1H), 7,34-7,31(m, 2H), 7,25(t, 1H), 7,21-7,19(m, 1H), 6,71(d, 1H), 6,07(s, 1H), 2,70(s, 3H), 2,67(s, 3H), 2,32(s, 3H)

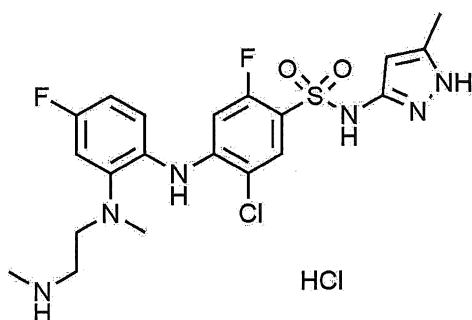
Ví dụ 134: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbamit (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 65,6%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,79(d, 1H), 7,21(t, 1H), 7,00(d, 1H), 6,98(t, 1H), 6,41(d, 1H), 5,85(s, 1H), 3,24-3,23(m, 2H), 3,05-3,03(m, 2H), 2,69(s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,22(s, 3H)

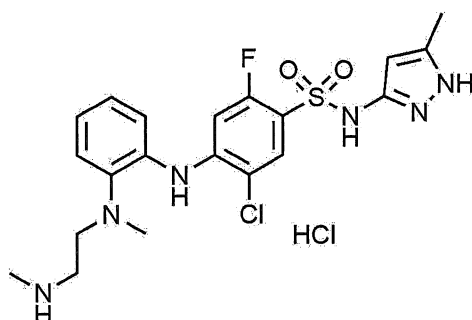
Ví dụ 135: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là tert-butyl 3-amino-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì 5-methylisoxazol-3-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl 3-((N-(tert-butoxycarbonyl)-4-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)amino)-4-florophenyl)amino)-5-clo-2-florophenyl)sulfonamido)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 64,7%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,86(1H), 7,27(t, 1H), 7,06(d, 1H), 6,89(t, 1H), 6,47(d, 1H), 6,08(d, 1H), 3,15-3,12(m, 2H), 2,71(s, 3H), 2,67(s, 3H), 2,34(s, 3H)

Ví dụ 136: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2-(methyl(2-(methylamino)ethyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua

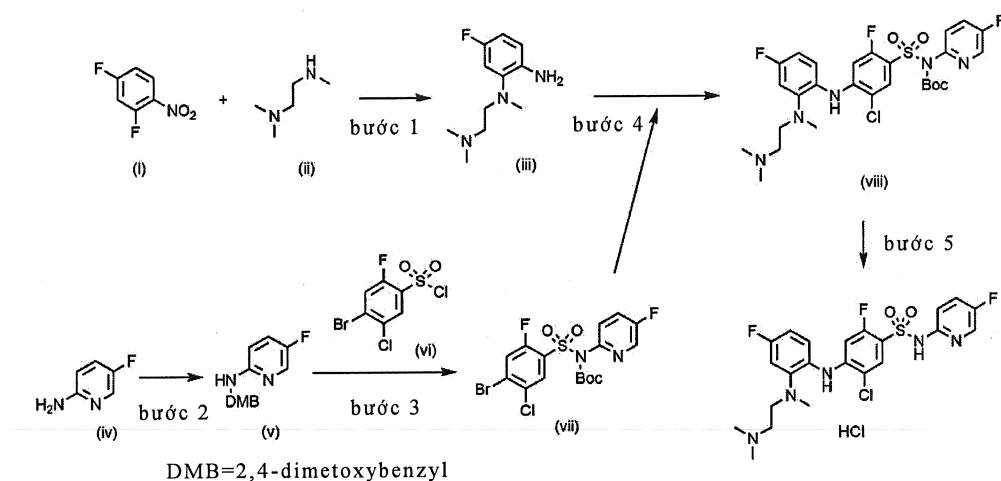


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là tert-butyl 3-amino-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay vì 5-methylisoxazol-3-amin (iv), và 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl 3-((N-(tert-butoxycarbonyl)-4-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)amino)phenyl)amino)-5-clo-2-florophenyl)sulfonamido)-5-methyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy

qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 65,7%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,88(d, 1H), 7,35-7,21(m, 4H), 6,72(d, 1H), 6,08(s, 1H), 3,35-3,33(m, 2H), 3,14-3,11(m, 2H), 2,72(s, 3H), 2,68(s, 3H), 2,34(s, 3H)

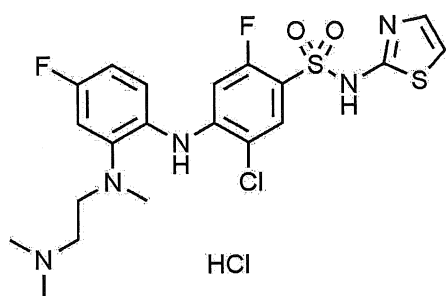
Ví dụ 137: Điều chế 5-clo-4-((2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian (viii) được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là N,N,N'-trimetyletan-1,2-diamin được sử dụng thay vì tert-butylmetyl(2-(methylamino)etyl)carbamate (ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzen sulfonamit (viii, 0,05 g, 0,08 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 48,3%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,06(d, 1H), 7,88(d, 1H), 7,53(m, 1H), 7,25(dd, 1H), 7,16(dd, 1H), 7,04(m, 1H), 6,88(m, 1H), 6,35(d, 1H), 3,33(t, 2H), 3,20(t, 2H), 2,92(s, 6H), 2,71(s, 3H)

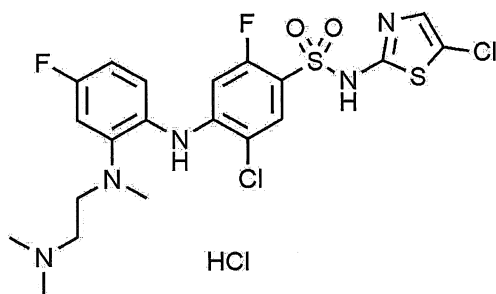
Ví dụ 138: Điều chế 5-clo-4-((2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 137, ngoại trừ là thiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamit (0,05 g, 0,08 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 48,4%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,83(d, 1H), 7,27(m, 1H), 7,12(t, 1H), 7,04(m, 1H), 6,90(t, 1H), 6,75(d, 1H), 6,40(d, 1H), 3,34(t, 2H), 3,22(t, 2H), 2,83(s, 6H), 2,73(s, 3H)

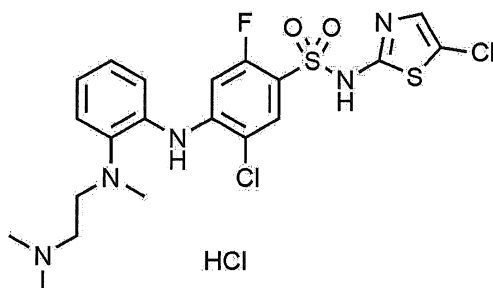
Ví dụ 139: Điều chế 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flobenzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 137, ngoại trừ là 5-clothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flobenzen sulfonamit (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 47,9%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,82(d, 1H), 7,28(t, 1H), 7,19(d, 1H), 7,05(d, 1H), 6,89(t, 1H), 6,41(d, 1H), 3,30(t, 2H), 3,23(t, 2H), 2,84(s, 6H), 2,74(s, 3H)

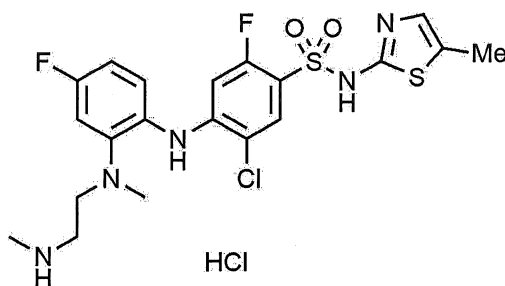
Ví dụ 140: Điều chế 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-4-((2-((2-(dimethylamino) etyl)(metyl) amino)phenyl)amino)-2-flobenzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 137, ngoại trừ là 5-clothiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv) và 2-flo-1-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-((2-((2-(dimethylamino)etyl)(metyl)amino)phenyl)amino)-2-flobenzen sulfonamit (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 48,2%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,84(d, 1H), 7,31(t, 2H), 7,25(t, 1H), 7,20(t, 2H), 6,40(d, 1H), 3,36(t, 2H), 3,24(t, 2H), 2,86(s, 6H), 2,72(s, 3H)

Ví dụ 141: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino) phenyl) amino)-N-(5-metylthiazol-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua

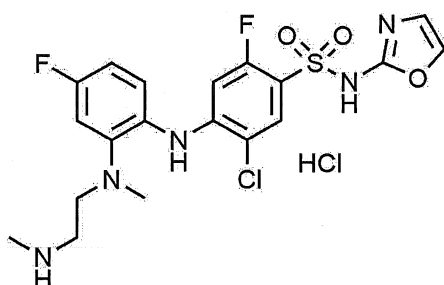


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 103, ngoại trừ là 5-metylthiazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-flopyridin-2-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl 2-((2-((2-

clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl amino)-5-flophenyl)(methylamino)etyl)(methyl)carbamate (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 53,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,83(d, 1H), 7,29(dd, 1H), 7,05(dd, 1H), 6,89(t, 1H), 6,82(s, 1H), 6,47(d, 1H), 3,27(t, 2H), 2,11(t, 2H), 2,72(s, 3H), 2,67(s, 3H), 2,24(s, 3H)

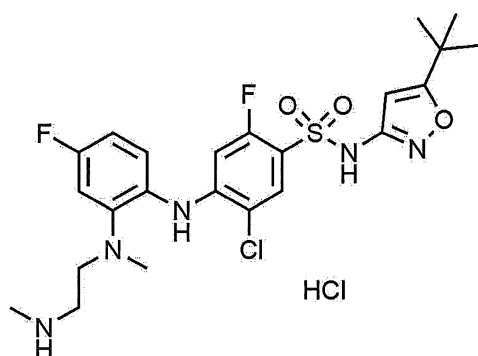
Ví dụ 142: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(methyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl) amino)-N-(oxazol-2-yl)benzensulfonamid hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là oxazol-2-amin được sử dụng thay vì 5-methylisoxazol-3-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(oxazol-2-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(methylamino)etyl)(methyl)carbamate (0,03 g, 0,05 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,01 g, 47,5%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,87(d, 1H), 7,25-7,22(m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,85-6,84(m, 1H), 6,42(d, 1H), 5,48(s, 1H), 3,25-3,24(m, 2H), 3,09-3,07(m, 2H), 2,71(s, 3H), 2,61(s, 3H)

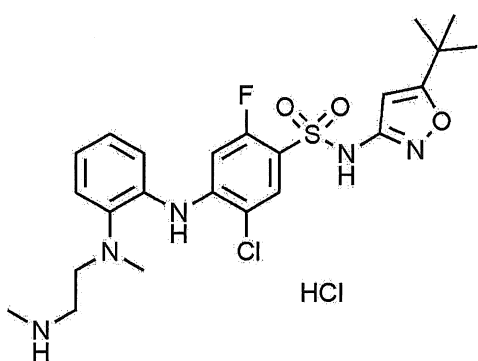
Ví dụ 143: Điều chế N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(methyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamid hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là 5-(tert-butyl) isoxazol-3-amin được sử dụng thay vì 5-metylisoxazol-3-amin (iv). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(5-tert-butyl)isoxazol-3-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,03 g, 0,04 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,01 g, 46,4%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,78(d, 1H), 7,19-7,16(m, 1H), 6,97(d, 1H), 6,82-6,79(m, 1H), 6,42(d, 1H), 5,87(s, 1H), 3,30-3,29(m, 2H), 2,67(s, 3H), 2,64(s, 3H), 1,23(s, 9H)

Ví dụ 144: Điều chế N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metyl(amino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit hydroclorua

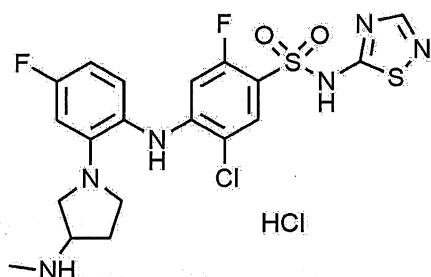


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là 5-(tert-butyl)isoxazol-3-amin được sử dụng thay vì 5-metylisoxazol-3-amin (iv) và 1-flo-2-nitrobenzen được sử dụng thay vì 2,4-diflo-1-nitrobenzen (i). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(5-tert-butyl)isoxazol-3-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)

amino)phenyl)(metyl)amino)etyl)(metyl)carbammat (0,03 g, 0,04 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,01 g, 46,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,83(d, 1H), 7,23(d, 2H), 7,14-7,10(m, 2H), 6,70(d, 1H), 5,89(s, 1H), 3,30-3,27(m, 2H), 3,13-3,11(m, 2H), 2,66(s, 6H), 1,23(s, 9H)

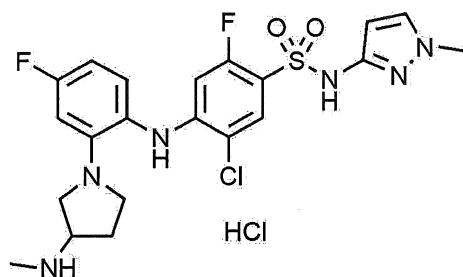
Ví dụ 145: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là 1,2,4-thiadiazol-5-amin được sử dụng thay vì 5-metylisoxazol-3-amin (iv) và tert-butyl metyl(pyrrolidin-3-yl)carbammat được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metyl)amino)etyl)carbammat(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)pyrrolidin-3-yl)(metyl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,39(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,14(t, 1H), 6,73(d, 1H), 6,68(t, 1H), 6,08(d, 1H), 3,78(t, 1H), 3,58(dd, 1H), 3,48(m, 1H), 3,40(dd, 1H), 2,67(s, 3H), 2,34(m, 1H), 1,99(m, 1H)

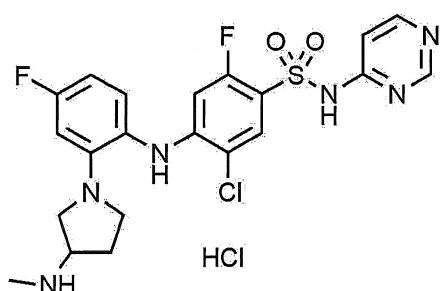
Ví dụ 146: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl) phenyl) amino)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin được sử dụng thay vì 5-metylisoxazol-3-amin (iv) và tert-butyl metyl(pyrrolidin-3-yl)carbammat được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metylamin)etyl)carbammat(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)pyrrolidin-3-yl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,1%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,68(d, 1H), 7,38(s, 1H), 7,13(t, 1H), 6,75(dd, 1H), 6,86(t, 1H), 6,06(d, 1H), 6,00(s, 1H), 3,78(t, 1H), 3,70(s, 3H), 3,56(dd, 1H), 3,48(m, 1H), 3,41(dd, 1H), 3,39(s, 3H), 2,36(m, 1H), 1,98(m, 1H)

Ví dụ 147: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamin)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrimidin-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua

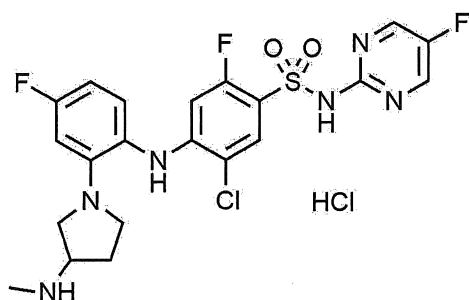


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là pyrimidin-4-amin được sử dụng thay vì 5-metylisoxazol-3-amin (iv) và tert-butyl metyl(pyrrolidin-3-yl)carbammat được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metylamin)etyl)carbammat(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl ((4-((2-(3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(pyrimidin-4-yl)carbammat (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến

nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,2%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,45(s, 1H), 8,44(s, 1H), 7,95(d, 1H), 7,12(d, 1H), 7,00(t, 1H), 6,72(dd, 1H), 6,66(td, 1H), 6,04(d, 1H), 3,78(t, 1H), 3,56(dd, 1H), 3,47(m, 1H), 3,40(dd, 1H), 2,65(s, 3H), 2,31(m, 1H), 1,98(m, 1H)

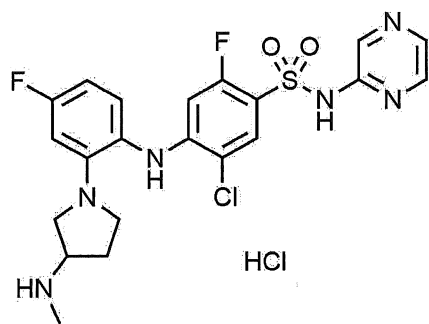
Ví dụ 148: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là tert-butyl metyl(pyrolidin-3-yl)carbamit được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metylamino)etyl)carbamit(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino) -5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)(metyl) carbamat (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 59,8%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,46(s, 2H), 7,94(d, 1H), 7,11(td, 1H), 6,72(d, 1H), 6,66(td, 1H), 6,04(d, 1H), 3,77(t, 1H), 3,57(dd, 1H), 3,48(m, 1H), 3,41(dd, 1H), 2,66(s, 3H), 2,33(m, 1H), 1,99(m, 1H)

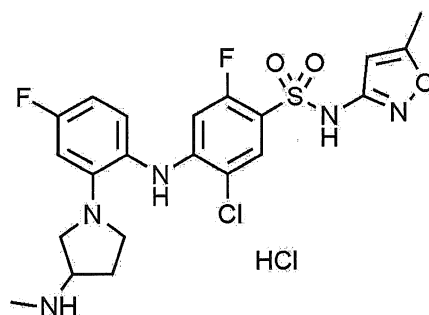
Ví dụ 149: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrazin-2-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 96, ngoại trừ là 2-clopyrazin được sử dụng thay vì 2-clo-5-flopyrimidin (iv) và tert-butyl methyl(pyrolidin-3-yl)carbamate được sử dụng thay vì tert-butyl methyl(2-(methylamino)ethyl)carbamate(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxyphenyl)-N-(pyrazin-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)(methyl)carbamate (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 60,9%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,29(s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,09(dd, 1H), 6,70(dd, 1H), 6,64(t, 1H), 6,05(d, 1H), 5,45(d, 1H), 3,76(m, 1H), 3,54(dd, 1H), 3,44(m, 2H), 2,67(s, 3H), 2,29(m, 1H), 1,90(m, 1H)

Ví dụ 150: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua

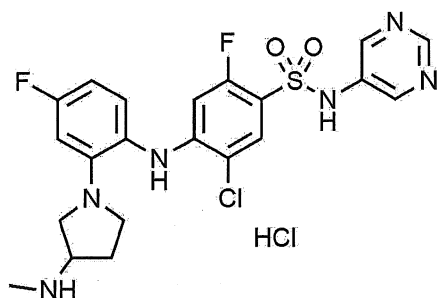


Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là tert-butyl methyl(pyrolidin-3-yl)carbamate được sử dụng thay vì tert-butyl methyl(2-(methylamino)ethyl)carbamate(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)(methyl)carbamate (0,05 g, 0,06 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy

qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,1%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,80(d, 1H), 7,14(dd, 1H), 6,73(d, 1H), 6,69(dd, 1H), 6,09(d, 1H), 6,07(s, 1H), 3,76(t, 1H), 3,58(m, 2H), 3,43(m, 2H), 2,66(s, 3H), 2,32(s, 3H), 2,05(m, 2H)

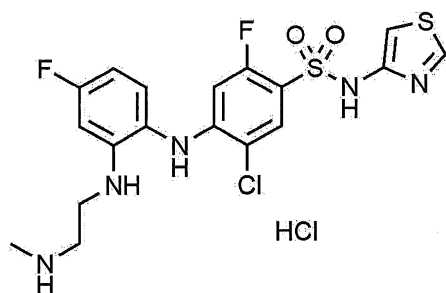
Ví dụ 151: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrimidin-5-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 133, ngoại trừ là pyrimidin-5-amin được sử dụng thay vì 5-metylisoxazol-3-amin (iv) và tert-butyl methyl(pyrrolidin-3-yl)carbamate được sử dụng thay vì tert-butyl methyl(pyrrolidin-3-yl)carbamate(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (1-(2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)(pyrimidin-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)pyrrolidin-3-yl)(metyl)carbamate (0,05 g, 0,07 mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,2%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,87(s, 1H), 8,59(d, 2H), 7,79(d, 1H), 7,12(td, 1H), 6,73(d, 1H), 6,67(td, 1H), 6,07(d, 1H), 3,76(t, 1H), 3,50(m, 2H), 3,54(m, 2H), 2,67(s, 3H), 2,32(m, 1H), 1,98(m, 1H)

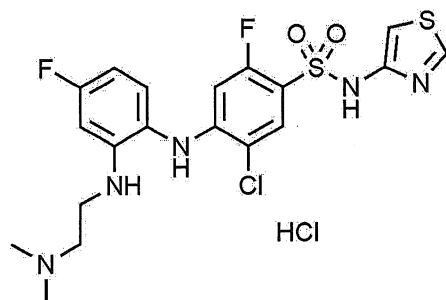
Ví dụ 152: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-((2-(metylamin)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là tert-butyl (2-aminoethyl)(metyl)carbamate được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(methylamino)ethyl)carbamate(ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)amino)ethyl)(metyl)carbamate (0,05 g, 0,07 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 56,9%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,72(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,07(t, 1H), 7,00(s, 1H), 6,63(d, 1H), 6,49(t, 1H), 6,05(d, 1H), 3,46(t, 2H), 3,17(t, 2H), 2,70(s, 3H)

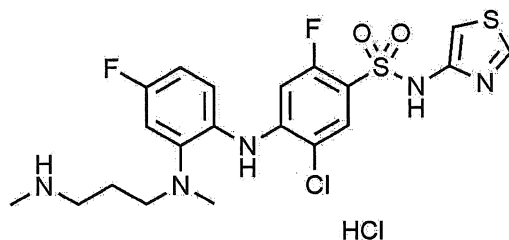
Ví dụ 153: Điều chế 5-clo-4-((2-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là N,N-dimetyletan-1,2-diamin(3-(methylamino)propyl)carbamate được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(methylamino)ethyl)carbamate (ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(2-(dimethylamino)ethyl)carbamate (0,02 g, 0,0003 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,01 g, 70,5%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,73(s, 1H), 7,75(d, 1H), 7,08(t, 1H), 7,01(s, 1H), 6,66(d, 1H), 6,50(t, 1H), 6,04(d, 1H), 3,53(t, 2H), 3,30(t, 2H), 2,90(s, 6H)

Ví dụ 154: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(3-(metylaminopropyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit hydroclorua



Hợp chất trung gian được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 92, ngoại trừ là tert-butyl metyl(3-(metylaminopropyl)carbamate được sử dụng thay vì tert-butyl metyl(2-(metylaminopropyl)carbamate (ii). Bổ sung HCl 1 M trong etyl axetat (5 mL) vào hợp chất trung gian tert-butyl (3-((2-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)amino)-5-flophenyl)(metyl)amino)propyl)(metyl)carbamate (0,05 g, 0,7 mmol) thu được. Sau khi khuấy hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C, sự hoàn thành phản ứng được xác nhận bằng TLC. Dung dịch phản ứng được lọc để thu được hợp chất đích (0,02 g, 55,9%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,74(s, 1H), 7,78(d, 1h), 7,25(m, 1H), 7,03(m, 2H), 6,88(m, 1H), 6,29(d, 1H), 3,06(d, 2H), 2,80(d, 2H), 2,70(s, 3H), 2,60(s, 3H), 1,81(d, 2H)

Ví dụ thử nghiệm

Để xác định hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế làm chất đối kháng, thử nghiệm về tác dụng phong bế chống lại kênh ion natri 1.7 (Nav1.7) và kênh ion natri 1.5 (Nav1.5) được tiến hành như sau.

1) Nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào hNav 1.7 HEK 293 là dòng tế bào trong đó gen kênh ion natri của người 1.7 (cấu trúc siêu phân tử alpha kênh natri cổng điện áp loại IX) được biểu hiện ổn định trong tế bào thận phôi người (HEK) 293, và được mua từ Millipore. Môi trường nuôi cấy đã được sử dụng được điều chế bằng cách bổ sung 100X NEAA 1% và FBS được bất hoạt bằng nhiệt 10% vào DMEM F-12, và sau đó bổ sung P/S 1% làm chất kháng sinh vào đó. G-418 làm enzyme giới hạn được bổ sung trong quá trình cấy chuyển. Tế bào hNav1.7 HEK293 được nuôi cấy ở tỷ lệ hợp lưu khoảng 80% trong thiết bị ủ

CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C trong bình T75 trong 2 hoặc 3 ngày, và được lấy khỏi bình bằng cách xử lý bằng dung dịch 0,05% trypsin. Sau đó, các tế bào được thu gom bằng cách ly tâm và được sử dụng trong thử nghiệm.

Dòng tế bào hNav 1.5 HEK 293 là dòng tế bào trong đó gen kênh ion natri 1,5 của người (cấu trúc siêu phân tử alpha, loại V, cổng điện áp, kênh natri Homo sapiens (SCN 5 A)) được biểu hiện ổn định trong tế bào thận phôi người (HEK) 293, và được mua từ Creacell. Môi trường nuôi cấy được sử dụng được điều chế bằng cách trộn 2% 100X L-glutamin và FBS 10% đã được bất hoạt bằng nhiệt vào DMEM, và sau đó bổ sung P/S 1% làm chất kháng sinh vào đó. G-418 làm enzym giới hạn được bổ sung trong quá trình cấy chuyển, và tế bào hNav1.5 HEK293 được nuôi cấy ở tỷ lệ hợp lưu khoảng 80% trong thiết bị ủ 5% CO₂ ở nhiệt độ 37°C trong bình T75 trong 2 hoặc 3 ngày, và được lấy khỏi bình bằng cách xử lý bằng dung dịch 0,05% trypsin. Sau đó, các tế bào được thu gom bằng cách ly tâm và được sử dụng trong thử nghiệm.

2) Điều chế mẫu hợp chất

Hợp chất được điều chế trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được hòa tan trong dimethyl sulfoxit (DMSO) và được sử dụng trong thử nghiệm. Dung dịch gốc DMSO 90 mM và 10 mM được điều chế từ mỗi hợp chất và được pha loãng trong dung dịch ngoại bào (KCl 4 mM, NaCl 138 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, Glucoza 5,6 mM, HEPES 10 mM, độ pH = 7,45) ở các nồng độ khác nhau, để cho nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,3% hoặc ít hơn.

3) Xác định tác dụng phong bế kênh ion natri

Để xác định tác dụng phong bế kênh ion natri, hệ kẹp ráp nối IonFlux16 Auto (Fluxion, Inc.) và đĩa để sử dụng riêng được sử dụng. Các tế bào được phân bố trong dung dịch ngoại bào (KCl 4 mM, NaCl 138 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, Glucoza 5,6 mM, HEPES 10 mM, độ pH = 7,45), và sau đó được phân phối trong vùng cụ thể của đĩa, và mỗi trong số các mẫu hợp chất đã được điều chế được pha loãng ở các nồng độ khác nhau, và sau đó được phân phối trong vùng cụ thể của đĩa. Sau khi hoàn thành việc phân phối các tế bào, mẫu hợp chất và dung dịch nội bào (CsF 100 mM, CsCl 45 mM, NaCl 5 mM, EGTA 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,2) trong đĩa, đĩa được lắp trong hệ kẹp ráp nối, và việc hợp chất có ức chế kênh ion hay không được xác định theo chương trình đã được thiết lập.

Cụ thể, tám nồng độ với mỗi hợp chất được thiết lập, và phần trăm ức chế được xác định bằng cách tính toán tỷ lệ phần trăm ức chế của dòng đỉnh, được tạo ra sau khi xử lý các tế bào bằng mỗi nồng độ của hợp chất trong 50 giây, so với dòng đỉnh được tạo ra trước khi xử lý bằng hợp chất, và giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng chương trình đồ thị Sigma. Các kết quả tính toán được thể hiện trong Bảng 2 đến Bảng 5 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})	Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})	Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})	Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})
1	0,035	21	0,066	41	> 1	61	> 1
2	0,026	22	> 1	42	> 1	62	> 1
3	0,103	23	0,357	43	> 1	63	> 10
4	0,044	24	0,049	44	> 1	64	1,174
5	0,120	25	n/a	45	0,236	65	0,541
6	0,182	26	0,066	46	0,686	66	0,160
7	0,125	27	> 1	47	0,375	67	0,028
8	0,489	28	> 0,3	48	0,086	68	0,103
9	1,505	29	0,362	49	0,609	69	0,241
10	0,396	30	> 1	50	0,328	70	0,050
11	1,007	31	0,044	51	n/a	71	0,435
12	0,412	32	0,017	52	0,061	72	0,046
13	0,372	33	> 1	53	> 1	73	0,100
14	0,447	34	0,241	54	> 1	74	0,278
15	0,369	35	0,205	55	0,012	75	0,126
16	0,108	36	0,051	56	> 1	76	0,149
17	0,053	37	0,058	57	> 1	77	0,032
18	> 1	38	0,027	58	> 1	78	0,212
19	> 1	39	0,053	59	> 1	79	0,216
20	0,021	40	0,013	60	0,073	80	0,028

Bảng 3

Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})	Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})	Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})	Ví dụ	Nav1.7 (IC_{50})
81	0,023	101	0,10	121	0,06	141	0,05
82		102	0,11	122	0,47	142	0,36
83		103	0,04	123	0,05	143	0,19
84		104	0,11	124	0,12	144	>10
85		105	0,02	125	0,08	145	1,40
86	0,277	106	0,23	126	0,02	146	0,39
87	0,140	107	0,46	127	0,008	147	0,25
88	1,929	108	0,02	128	0,009	148	0,11
89	1,216	109	0,05	129	0,004	149	0,30

90	0,352	110	0,07	130	0,006	150	0,36
91	6,581	111	0,01	131	0,027	151	>10
92	0,04	112	0,22	132	0,184	152	
93	0,35	113	0,59	133	0,67	153	
94	0,10	114	0,02	134	0,02	154	
95	0,03	115	0,07	135	0,24		
96	0,08	116	0,05	136	>10		
97	0,06	117	0,12	137	0,30		
98	0,04	118	0,20	138	0,24		
99	0,12	119	0,02	139	0,06		
100	1,09	120	0,14	140	3,67		

Bảng 4

Ví dụ	Nav1.5(IC ₅₀)	Ví dụ	Nav1.5(IC ₅₀)	Ví dụ	Nav1.5(IC ₅₀)
1	> 10	24	> 10	40	> 10
2	> 10	26	> 10	48	> 10
3	6,723	32	> 10	52	> 10
9	> 10	36	> 10	55	> 10
10	> 10	37	> 10	67	> 10
21	> 3	39	> 10		

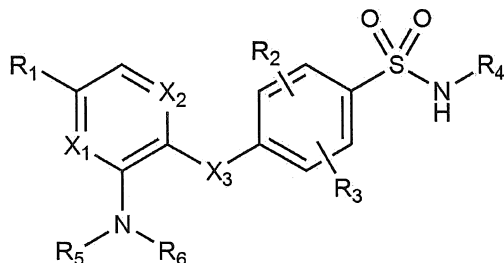
Bảng 5

Ví dụ	Nav1.5(IC ₅₀)	Ví dụ	Nav1.5(IC ₅₀)	Ví dụ	Nav1.5(IC ₅₀)
92	25,03	101	> 10	128	1,83
95	8,2	102	> 10	148	> 10
96	> 10	103	> 10	149	> 10
97	> 10	104	> 10	150	> 10
98	> 10	105	> 10	151	> 10
99	> 10	106	> 10		
100	> 10	127	5,54		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối được dụng của nó:

công thức hóa học 1



trong đó:

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, hoặc xyano,

mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc halogen,

R_4 là thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc thiadiazolyl,

trong đó R_4 không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl, hoặc halogen,

R_5 là $-CH_2CH_2-N(R_7)(R_8)$, hoặc $-CH_2CH_2CH_2-N(R_7)(R_8)$, R_6 là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc R_5 và R_6 cùng nhau tạo thành C_{3-5} alkylen, $(C_{2-4}$ alkylen)- $N(R_9)$ -(C_{2-4} alkylen), hoặc $(C_{2-4}$ alkylen)-O-(C_{2-4} alkylen),

trong đó mỗi C_{3-5} alkylen, hoặc C_{2-4} alkylen độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai R_{10} ,

mỗi R_7 , R_8 , và R_9 độc lập là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl,

R_{10} là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, amino, $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $NHCO(C_{1-4}$ alkyl), hoặc pyrrolidinyl,

X_1 là C- R' , hoặc N, trong đó R' là hydro, hoặc halogen,

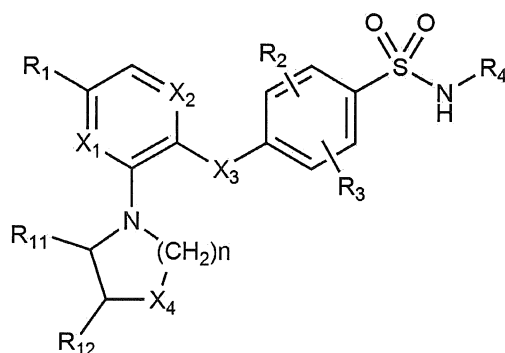
X_2 là CH, hoặc N, và

X_3 là N- R'' , trong đó R'' là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

hợp chất được biểu diễn bằng công thức hóa học 1 được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1' dưới đây:

công thức hóa học 1'



trong đó:

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, halogen, hoặc xyano,

mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc halogen,

R_4 là thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc thiadiazolyl,

trong đó R_4 không được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl, hoặc halogen,

R_{11} là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl,

R_{12} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halogen, amino, $NH(C_{1-4}$ alkyl), $N(C_{1-4}$ alkyl)₂, $NHCO(C_{1-4}$ alkyl), hoặc pyrrolidinyl,

X_1 là $C-R'$, hoặc N, trong đó R' là hydro, hoặc halogen,

X_2 là CH, hoặc N, và

X_3 là $N-R''$, trong đó R'' là hydro, hoặc C_{1-4} alkyl,

X_4 là liên kết, NH, $N(C_{1-4}$ alkyl), hoặc O(oxy), và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R_1 là hydro, metyl, metoxy, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, flo, clo, hoặc xyano.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo.

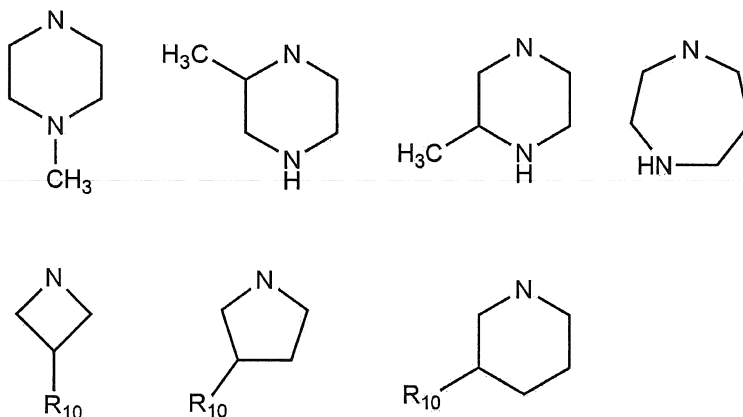
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

R_5 và R_6 cùng nhau tạo thành C_{3-5} alkylen, $(C_{2-4}$ alkylen)- $N(R_9)$ -(C_{2-4} alkylen), hoặc $(C_{2-4}$ alkylen)-O-(C_{2-4} alkylen), và

mỗi C_{3-5} alkylen hoặc C_{2-4} alkylen độc lập không được thế hoặc được thế bằng metyl, metoxy, flo, amino, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, hoặc pyrrolidinyl.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

R_5 , R_6 , và R_5 và R_6 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các gốc sau:



7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

R_5 là $-CH_2CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2-NH-CH_3$, hoặc $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, và

R_6 là hydro, hoặc metyl.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

X_1 là CH, CF, hoặc N, X_2 là CH, hoặc N, với điều kiện là cả X_1 và X_2 đều không phải là N.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

X_3 là NH.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

hợp chất này là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 2) 5-clo-4-((4-clo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 3) (R)-5-clo-4-((4-clo-2-(2-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 4) (R)-5-clo-4-((4-clo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 5) (R)-N-(1-(5-clo-2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)phenyl)pyrolidin-3-yl)axetamit,
- 6) 5-clo-4-((4-clo-2-(3-(dietylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 7) 4-((2-([1,3'-bipyrolidin]-1'-yl)-4-clophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 8) 5-clo-2-flo-4-((4-metyl-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 9) (S)-5-clo-4-((4-clo-2-(3-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 10) 4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 11) 3-clo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 12) 3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 13) 2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 14) 4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

- 15) 3,5-diflo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 16) 2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 17) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 18) 5-clo-4-((5-clo-3-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 19) 5-clo-4-((6-clo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 20) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 21) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 22) (R)-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 23) (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 24) (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 25) (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 26) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 27) (R)-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 28) (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 29) (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-

(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

30) (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

31) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

32) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

33) 4-((2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

34) 4-((2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-3-clo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

35) 4-((2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

36) 4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

37) 2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

38) 3-clo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

39) 4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

40) 3-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

41) (R)-4-((4-flo-2-(3-flopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

42) (R)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-flopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

43) (R)-3-clo-4-((4-flo-2-(3-flopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

- 44) (R)-3,5-diflo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 45) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-flopyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 46) 2-flo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 47) 3-clo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 48) 5-clo-2-flo-4-((3-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 49) 2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 50) 3-clo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 51) 3,5-diflo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 52) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 53) 2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 54) 3-clo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 55) 5-clo-2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 56) (R)-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 57) (R)-2-flo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 58) (R)-3-clo-4-((4-metoxi-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

59) (R)-3,5-diflo-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

60) (R)-5-clo-2-flo-4-((4-metoxo-2-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

61) 3-clo-4-((4-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-

yl)benzensulfonamit,

62) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-N-

(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

63) (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-

2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

64) (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-

(triflometyl)phenyl) amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

65) 5-clo-2-flo-4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

66) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-2-

flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

67) 5-clo-2-flo-4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(triflometoxy)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

68) (S)-3-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-

(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

69) (S)-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-

(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

70) (S)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

71) (S)-5-clo-4-((2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-4-metoxo-phenyl)

amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

72) (S)-5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-

yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

- 73) (R)-5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 74) (R)-5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl) amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 75) (R)-5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 76) 4-((2-(1,4-diazepan-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 77) 5-clo-4-((4-xyano-2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 78) (R)-N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamid,
- 79) (R)-N-(1-(2-((2-clo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamid,
- 80) (S)-3-clo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl) amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 81) (S)-5-clo-2-flo-4-((2-(3-(methylamino)pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl) phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 82) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(methylamino)azetidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 83) 4-((2-(3-aminoazetidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 84) 5-clo-4-((2-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 85) N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)azetidin-3-yl)axetamid,
- 86) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,
- 87) 5-clo-2-flo-4-((2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)

amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

88) (R)-N-(1-(2-((2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)axetamid,

89) 3-clo-4-((4-flo-2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

90) 3-clo-4-((2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

91) (R)-N-(1-(2-((2-clo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)amino)-5-flophenyl)pyrolidin-3-yl)axetamid,

92) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

93) 3-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

94) 5-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

95) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

96) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamid,

97) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)benzensulfonamid,

98) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

99) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

100) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamid,

101) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamid,

- 102) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 103) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 104) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 105) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 106) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 107) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 108) 5-clo-4-((4-xyano-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 109) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 110) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 111) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-4-(triflometyl)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 112) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 113) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 114) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 115) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 116) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)

amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

117) 5-clo-4-((4-(diflometoxy)-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(pyridin-2-yl)benzensulfonamit,

118) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)-4-((4-metoxo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

119) 5-clo-2-flo-4-((4-metoxo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

120) 5-clo-2-flo-4-((4-metoxo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

121) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

122) 5-clo-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-((4-metoxo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

123) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

124) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamit,

125) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,

126) 5-clo-4-((4-clo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

127) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

128) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-flothiazol-2-yl)benzensulfonamit,

129) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

130) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-2-flo-4-((4-metoxo-2-(metyl(2-(methylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,

- 131) 5-clo-2-flo-N-(5-flothiazol-2-yl)-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 132) 5-clo-2-flo-N-(5-flothiazol-2-yl)-4-((4-metoxy-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 133) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit,
- 134) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamit,
- 135) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamit,
- 136) 5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamit,
- 137) 5-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(5-flopyridin-2-yl)benzensulfonamit,
- 138) 5-clo-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 139) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flobenzensulfonamit,
- 140) 5-clo-N-(5-clothiazol-2-yl)-4-((2-((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)phenyl)amino)-2-flobenzensulfonamit,
- 141) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(5-metylthiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 142) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)-N-(oxazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 143) N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 144) N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-5-clo-2-flo-4-((2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)phenyl)amino)benzensulfonamit,
- 145) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylamino)pyrolidin-1-yl)phenyl)amino)-

N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid,

146) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzensulfonamid,

147) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrimidin-4-yl)benzensulfonamid,

148) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(5-flopyrimidin-2-yl)benzensulfonamid,

149) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrazin-2-yl)benzensulfonamid,

150) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(5-metylisoxazol-3-yl)benzensulfonamid,

151) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(3-(metylaminopyrrolidin-1-yl)phenyl)amino)-N-(pyrimidin-5-yl)benzensulfonamid,

152) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-((2-(metylaminetyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

153) 5-clo-4-((2-((2-(dimetylaminetyl)amino)-4-flophenyl)amino)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid, và

154) 5-clo-2-flo-4-((4-flo-2-(metyl(3-(metylaminopropyl)amino)phenyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid.

11. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến chất phong bế kênh natri chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm thành phần hoạt tính.