(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0035785**

(51)[8] **C07D 213/85**; C07D 471/04; A61P 25/16; A61P 25/28; A61P 35/00; A61P 37/00; C07C 311/40; C07D 207/333; C07D 207/416; C07D 213/40; C07D 213/60; C07D 213/61; C07D 213/64; C07D 213/65; C07D 213/74; C07D 231/12; C07D 231/14; C07D 231/16; C07D 231/18; C07D 231/38; C07D 231/56; C07D 233/16; C07D 233/61; C07D 233/64; C07D 233/68; C07D 235/06; C07D 237/08; C07D 239/26; C07D 239/30; C07D 239/34; C07D 239/42; C07D 249/06; C07D 249/08; C07D 249/10; C07D 249/12; C07D 249/14; C07D 249/18; C07D 249/20; C07D 261/08; C07D 263/32; C07D 271/04; C07D 271/06; C07D 275/02; C07D 277/26; C07D 277/34; C07D 277/56; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 405/06; A61K 31/41; A61P 25/02

(13) **B**

(21) 1-2018-05079
(22) 26/04/2017
(86) PCT/EP2017/059882 26/04/2017
(87) WO2017/191000 09/11/2017
(30) 16167996.4 03/05/2016 EP
(45) 25/05/2023 422
(43) 25/01/2019 370A

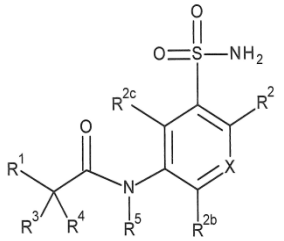
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) WERNER, Stefan (DE); MESCH, Stefanie (DE); CLEVE, Arwed (DE); BRÄUER, Nico (DE); HERBERT, Simon, Anthony (ZA); KOCH, Markus (DE); DAHLLÖF, Henrik (SE); OSMERS, Maren (DE); HARDAKER, Elizabeth (GB); LISHCHYNSKYI, Anton (UA).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT SULFONAMIT THƠM, HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐỂ ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamit thơm được thế có công thức (I):



(I)

dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này. Hợp chất này là hữu ích để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamit thơm được thế có công thức (I) như được mô tả và định nghĩa ở đây, dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này. Hợp chất này là hữu ích để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh. Sáng chế, như được mô tả và định nghĩa ở đây, đề cập đến dược phẩm và tổ hợp chứa hoạt chất là chất đối kháng hoặc chất điều biến dị lập thể âm tính của P2X4. Hợp chất này là hữu ích để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là ở động vật có vú, như nhưng không giới hạn ở, các bệnh liên quan đến đau, hoặc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau hoặc tổn thương thần kinh và viêm ở não hoặc tủy sống hoặc viêm khớp hoặc hội chứng viêm đốt sống (cấp tính và mạn tính), đau do viêm, đau do bệnh lý thần kinh, đau chậu hông, đau liên quan đến bệnh ung thư, đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung cũng như lạc nội mạc tử cung, bệnh ung thư, đa xơ cứng, tổn thương tủy sống hoặc tổn thương não cục bộ, ở dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với các hoạt chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đau do viêm mạn tính như, nhưng không giới hạn ở, các tình trạng lạc nội mạc tử cung và lạc nội mạc trong cơ tử cung, do các đáp ứng viêm được thiết lập bởi hệ miễn dịch sau khi tổn thương mô hoặc chết tế bào cục bộ và thường dai dẳng sau khi tổn thương ban đầu đã lành. Vì phần lớn các bệnh nhân bị bệnh viêm không đáp ứng thích đáng với các phương pháp điều trị kháng viêm hoặc các thuốc giảm đau có sẵn hoặc gặp các tác dụng phụ không chấp nhận được, nên việc nghiên cứu các phương pháp điều trị khác cho các rối loạn/tình trạng viêm là cần phải có.

Adenosin triphosphat ATP được thừa nhận rộng rãi là chất dẫn truyền thần kinh quan trọng trong các vai trò sinh lý và sinh lý bệnh học khác nhau bằng cách tác động thông qua các kiểu phụ khác nhau của thụ thể purinergic (Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274). Cho đến nay, bảy thành viên của họ P2X đã được tách dòng, gồm P2X1-7 (Burnstock 2013, Front Cell

Neurosci 7:227). Thụ thể P2X4 là kênh ion cổng phối tử được biểu hiện ở nhiều loại tế bào được biết rõ là có liên quan đến các quá trình miễn dịch/viêm cụ thể bao gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, dưỡng bào và tế bào tiểu thần kinh đệm (Wang et al., 2004, BMC Immunol 5:16; Brone et al., 2007 Immunol Lett 113:83-89). Sự hoạt hóa P2X4 bởi ATP ngoại bào được biết là dẫn đến sự giải phóng các xytokin tiền viêm và prostaglandin (PGE2), ngoài những yếu tố khác ra (Bo et al., 2003 Cell Tissue Res 313:159-165; Ulmann et al., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300; de Ribero Vaccari et al., 2012, J Neurosci 32:3058-3066). Nhiều luồng chứng cứ trong tài liệu sử dụng các mô hình động vật chỉ ra vai trò của thụ thể P2X4 trong sự cảm thụ đau và đau. Chuột thiếu thụ thể P2X4 không phát triển phản ứng quá nhạy đau đáp lại nhiều thử thách viêm như tá dược Freunds đầy đủ, carrageenan hoặc formalin (Ulmann et al., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300). Ngoài ra, chuột thiếu P2X4R không phát triển chứng loạn cảm đau sau tổn thương thần kinh ngoại biên, còn cho thấy vai trò quan trọng của P2X4 ở các tình trạng đau do bệnh lý thần kinh (Tsuda et al., 2009, Mol Pain 5:28; Ulmann et al., 2008, J Neurocsci 28:11263-11268).

Bên cạnh vai trò nổi bật của P2X4 ở các bệnh liên quan đến đau cấp tính và mạn tính (Trang and Salter, 2012, Purinergic Signalling 8:621-628; Burnstock , 2013 Eur J Pharmacol 716:24-40), P2X4 được coi là chất trung gian tối quan trọng của các bệnh viêm như, bệnh hô hấp (ví dụ, bệnh hen, COPD), bệnh phổi bao gồm chứng xơ hóa, bệnh ung thư và chứng vữa xơ động mạch (Burnstock et al., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

EP 2 597 088 A1 mô tả chất đối kháng thụ thể P2X4 và cụ thể là dẫn xuất diazepin có công thức (III) hoặc muối được chấp nhận về mặt dược lý của nó. Tài liệu này còn mô tả việc sử dụng chất đối kháng thụ thể P2X4 dẫn xuất diazepin có công thức (I), (II), (III), hoặc muối được chấp nhận về mặt dược lý của nó, mà thể hiện tính đối kháng thụ thể P2X4, là hữu hiệu làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng đau do cảm thụ đau, viêm, và bệnh lý thần kinh. Chi tiết hơn, EP 2 597 088 A1 mô tả chất đối kháng thụ thể P2X4 là hữu hiệu làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị cho chứng đau do các bệnh ung thư khác nhau, bệnh viêm dây thần kinh do đái tháo đường, các bệnh do virut như herpes, và bệnh viêm xương khớp gây ra. Tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị theo EP 2 597 088 A1 còn có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân

khác như chất giảm đau opioit (ví dụ, morphin, fentanyl), chất ức chế kênh natri (ví dụ, novocain, lidocain), hoặc NSAID (ví dụ, aspirin, ibuprofen). Chất đối kháng thụ thể P2X4 được sử dụng cho chứng đau do bệnh ung thư gây ra còn có thể được sử dụng kết hợp với chất kìm hãm ung thư (carcinostatic) như chất hóa trị liệu. Ngoài ra, chất đối kháng thụ thể P2X4 và việc sử dụng chúng được mô tả trong WO2013105608, WO2015005467 và WO2015005468.

"Việc phát hiện và xác định đặc tính của chất đối kháng thụ thể P2X4 mới, hữu hiệu và chọn lọc để điều trị chứng đau" đã được trình bày tại Hội nghị thường niên của hiệp hội khoa học thần kinh 2014 (Carrie A Bowen et al.; poster N. 241.1) Công bố này mô tả phương pháp nhận dạng chất đối kháng phân tử nhỏ mới, hữu hiệu và chọn lọc để ức chế P2X4 giữa các loài, và cách đánh giá hợp chất được chọn trong mô hình thử nghiệm chứng đau do bệnh lý thần kinh và viêm. Cụ thể là, phương pháp sàng lọc dựa trên Flipr P2X4R ở người, chuột, chuột nhắt, thử nghiệm điện sinh lý P2X4R ở người, mô hình bệnh lý thần kinh ở chuột thích hợp và mô hình viêm ở chuột đã được mô tả.

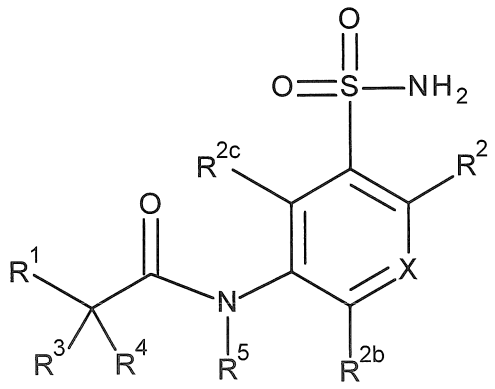
WO2015/088564 và WO2015/088565 đề xuất hợp chất điều biến thụ thể P2X4, phương pháp điều chế chúng, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp sử dụng chúng. Hợp chất điều biến thụ thể P2X4 là hữu ích để điều trị, phòng ngừa, và/hoặc kiểm soát các rối loạn khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chứng đau mạn tính, bệnh lý thần kinh, các bệnh viêm và các rối loạn hệ thần kinh trung ương.

Không có viện dẫn nào trong giải pháp kỹ thuật đã biết về hợp chất sulfonamit thơm được thế có công thức chung (I) như được mô tả và định nghĩa ở đây và việc sử dụng hợp chất này để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là việc sử dụng hợp chất sulfonamit thơm được thế có công thức chung (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến đau, hoặc để điều trị hoặc phòng ngừa hội chứng đau (cấp tính và mạn tính), đau do viêm, đau do bệnh lý thần kinh, đau chậu hông, đau liên quan đến bệnh ung thư, đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung cũng như lạc nội mạc tử cung, bệnh ung thư, và các bệnh do tăng sinh như lạc nội mạc tử cung, ở dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với các hoạt chất khác.

Do đó, chất ức chế P2X4 theo sáng chế là hợp chất có giá trị mà có thể là lựa chọn điều trị bổ sung dù ở dạng tác nhân riêng rẽ hay kết hợp với thuốc khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất có công thức (I):

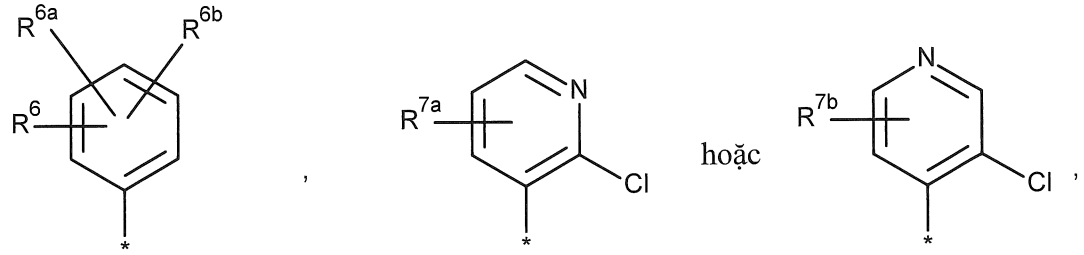


(I)

trong đó:

X là C-R^{2a} hoặc N;

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng 5 cạnh;

R^{2a} là hydro, xyano, nitro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2b} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2c} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl,
trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

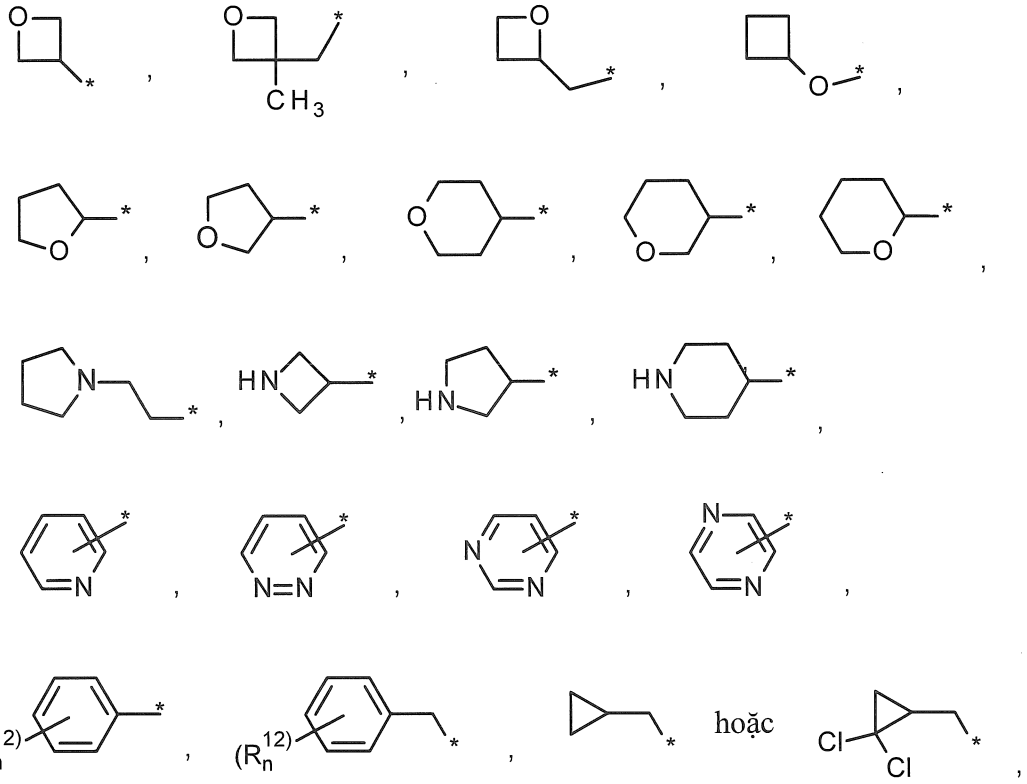
R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-

haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

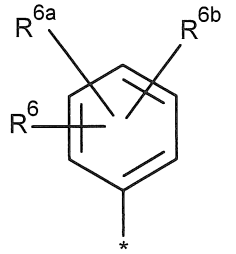
n là 0, 1, 2 hoặc 3;

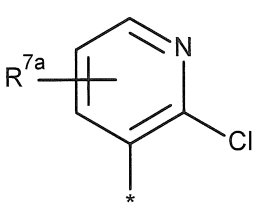
hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

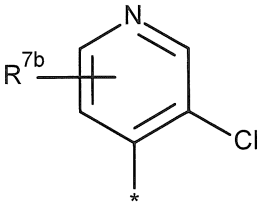
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

X là C-R^{2a} hoặc N;

R^1 là nhóm được chọn từ:



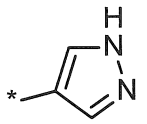
,


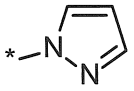
hoặc


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là nhóm được chọn từ:



hoặc


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a} là hydro, xyano, nitro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2b} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2c} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl,

trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-

alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc –O-CH_2-CH_2-O-;

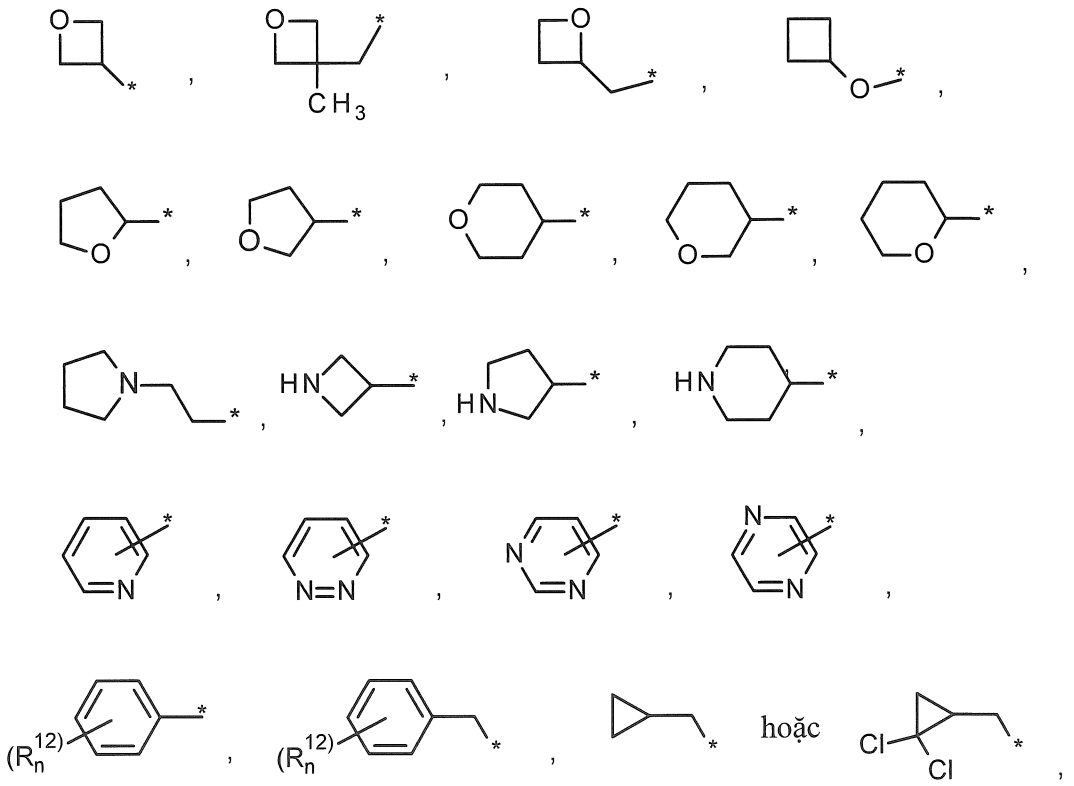
R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

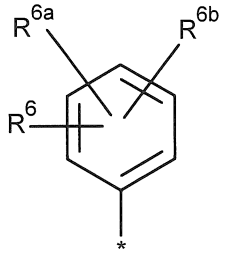
n là 0, 1, 2 hoặc 3;

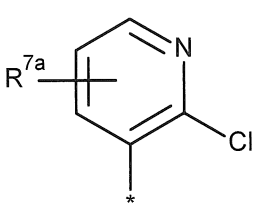
hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

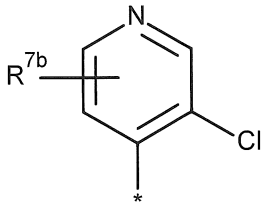
Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

X là C-R^{2a} hoặc N;

R^1 là nhóm được chọn từ:



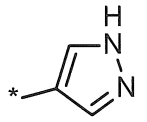
,


hoặc


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a} là hydro, flo, clo hoặc xyano;

R^{2b} là hydro, flo hoặc clo;

R^{2c} là hydro, flo hoặc clo;

trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo hoặc OH;

R^5 là hydro hoặc metyl;

R^6 là flo, clo, bromo, xyano, nitro, OH, C_1-C_3-alkyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

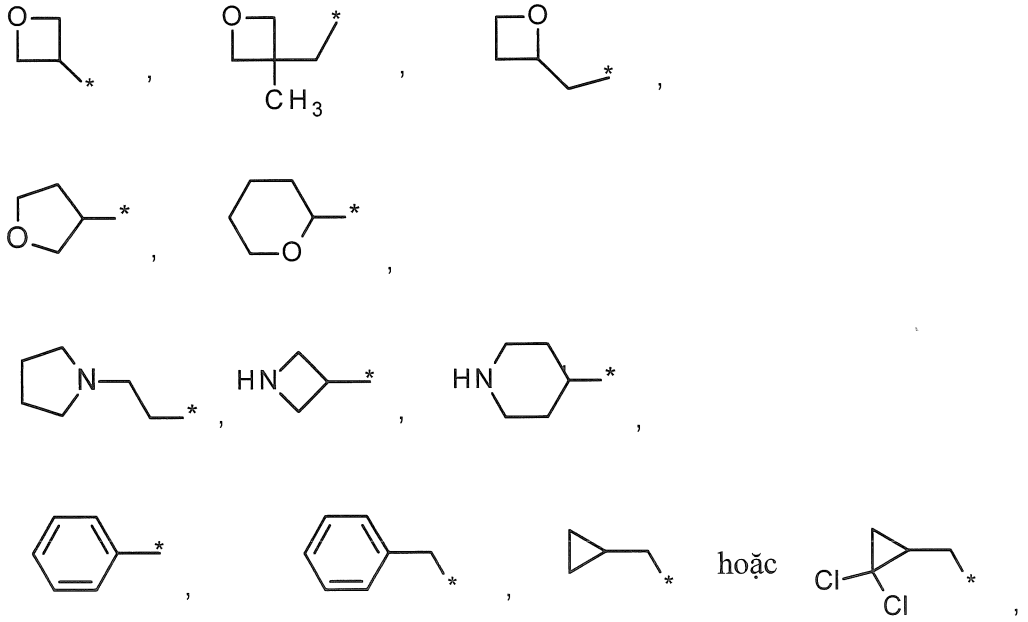
R^{6a} hydro, flo, clo, bromo, xyano, metyl, triflometyl hoặc metoxy;

R^{6b} hydro hoặc flo;

R^{7a} và R^{7b} là hydro;

R^{11} độc lập với nhau là xyano, C_1-C_4-alkyl, diflometyl, triflometyl, difloetyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, (C_1-C_3-alkoxy)-etyl-, triflometoxy-etyl-, F_2CH-CH_2-NH-CH_2-, H_3C-C(O)-, H_3C-CH_2-O-C(O)-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ xyclopropyl,



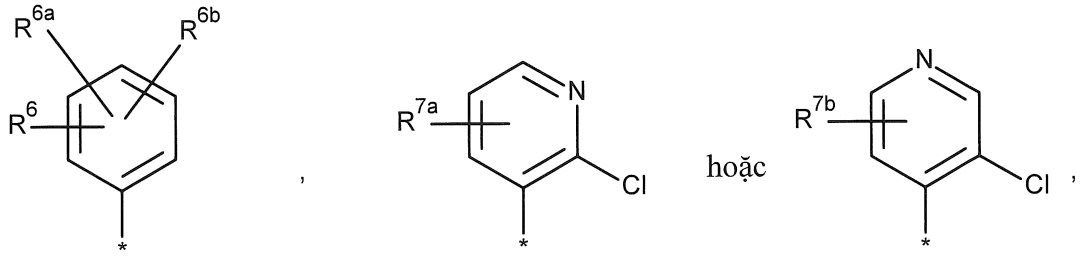
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

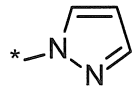
X là C-R^{2a} hoặc N;

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập

với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a} là hydro, flo, clo hoặc xyano;

R^{2b} là hydro, flo hoặc clo;

R^{2c} là hydro, flo hoặc clo;

trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo hoặc metyl;

R^5 là hydro hoặc metyl;

R^6 là flo, clo, bromo, xyano, nitro, OH, C_1-C_3-alkyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, flo, clo, bromo, xyano, metyl, triflometyl hoặc metoxy;

R^{6b} hydro hoặc flo;

R^{7a} và R^{7b} là hydro;

R^{11} độc lập với nhau là flo, clo, bromo, xyano, metyl, diflometyl, triflometyl, difloetyl, hydroxypropyl, C_1-C_3-alkoxy, metoxy-etyl-, F_2CH-CH_2-NH-CH_2-, F_2CH-CH_2-NH-, H_3C-C(O)-, H_3C-CH_2-O-C(O)- hoặc H_3C-S-;

R^{11a} là xyclopropyl; pyridyl hoặc pyrazinyl,

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (Ia),

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc -O-CH_2-CH_2-O-;

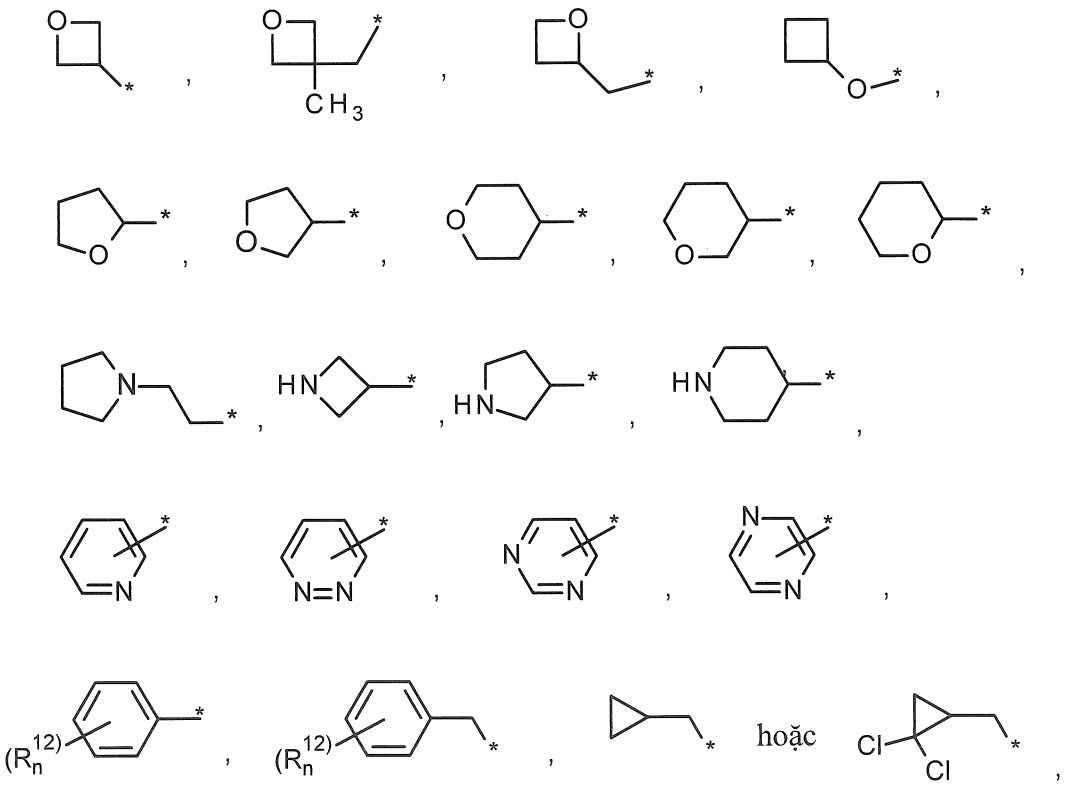
R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

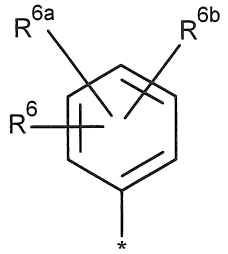
n là 0, 1, 2 hoặc 3;

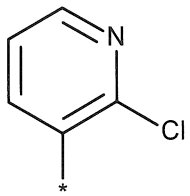
hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

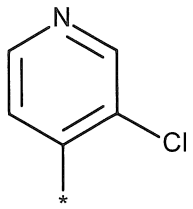
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (Ia) nêu trên,

trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:



,


hoặc


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a} là hydro, clo hoặc xyano;

R^{2b} là hydro hoặc flo;

R^{2c} là hydro hoặc flo;

trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

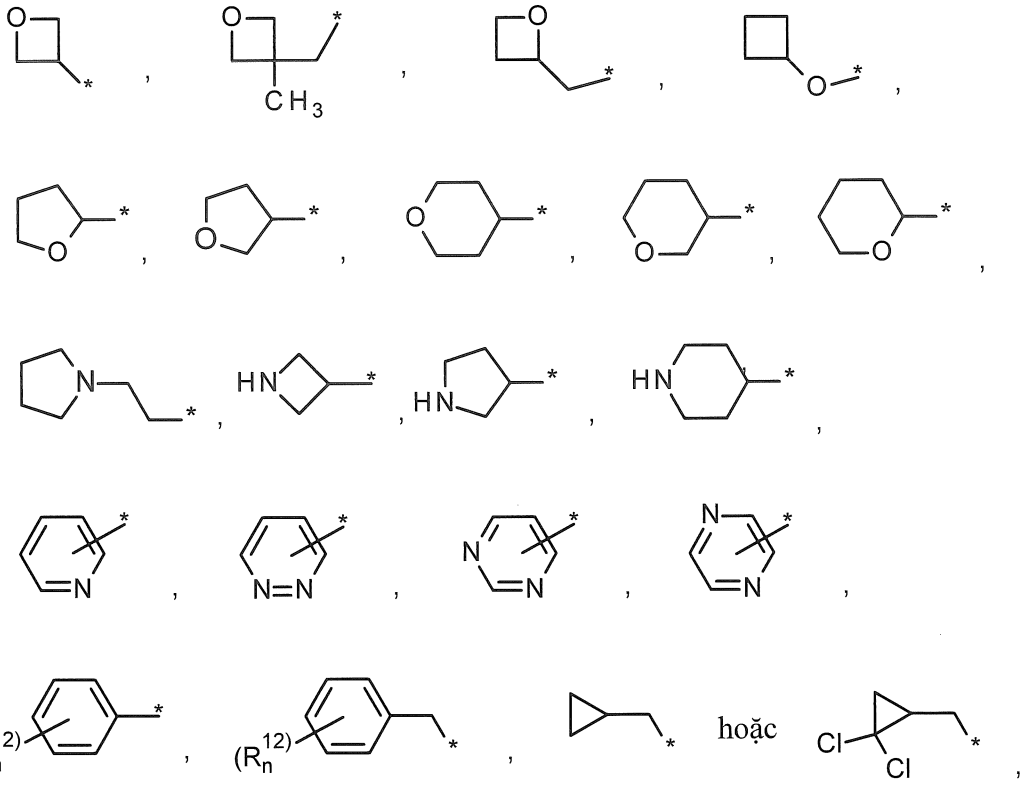
R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy;

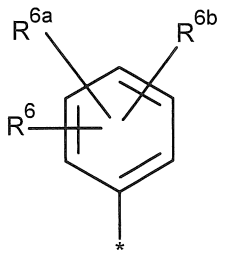
n là 0 hoặc 1;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (Ia) nêu trên,

trong đó:

R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a} là hydro, clo hoặc xyano;

R^{2b} là hydro hoặc flo;

R^{2c} là hydro hoặc flo;

trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro;

R^4 là hydro;

R^6 là halogen, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc C_1-C_4-alkoxy;

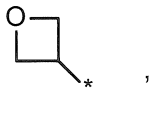
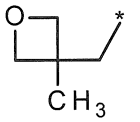
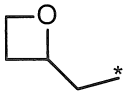
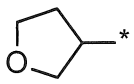
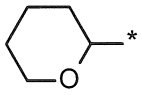
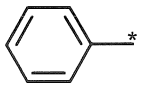
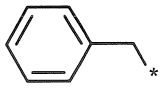
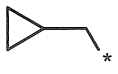
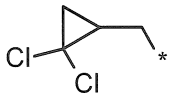
R^{6b} hydro hoặc flo;

R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, metyl hoặc etyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_2-haloalkyl hoặc xyclopropyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 5 cạnh;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_3-alkoxy)-etyl-, metoxy-etyl-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-;

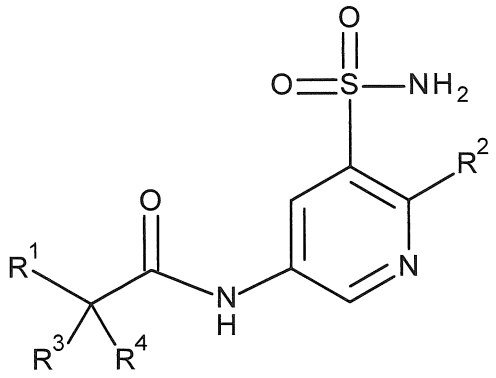
R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_5-xycloalkyl,


,

,

,

,

,

,

,

hoặc

,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

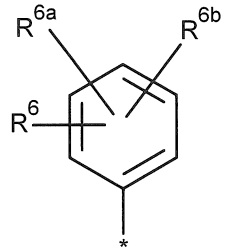
Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (Ib)

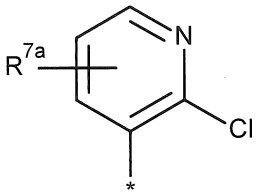


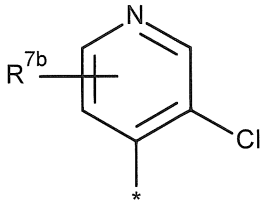
(Ib)

trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:



,


hoặc


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng 5 cạnh;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc –O-CH_2-CH_2-O-;

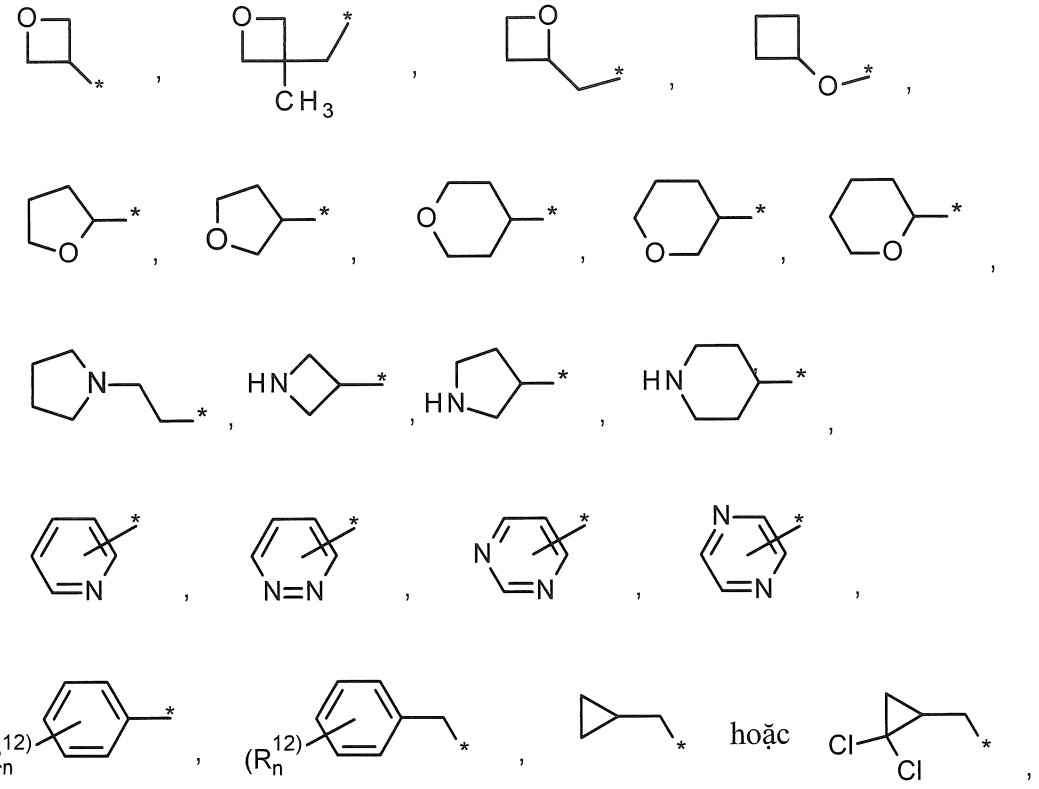
R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl,

C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

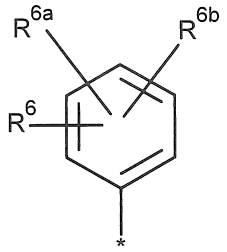
n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (Ib) nêu trên,

trong đó:

R^1 là



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là heteroaryl,

trong đó nhóm heteroaryl này tùy ý được thế một lần bằng R^{11};

R^3 là hydro;

R^4 là hydro;

R^6 là halogen;

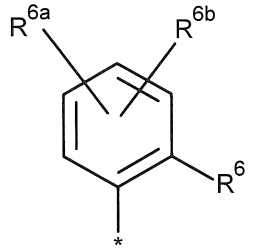
R^{6a} và R^{6b} là hydro;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

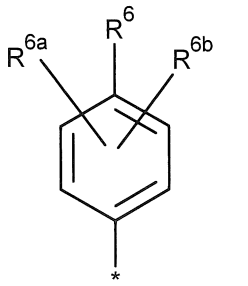
R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, flo, clo, C_1-C_4-alkyl, diflometyl hoặc triflometyl.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là phenyl,

trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng 5 cạnh.

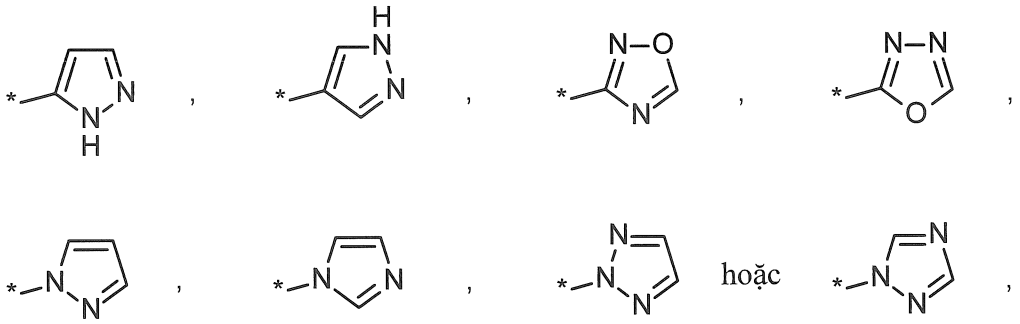
Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là heteroaryl một vòng có 5 cạnh,

trong đó nhóm heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

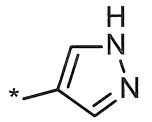
R^2 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là

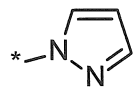


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

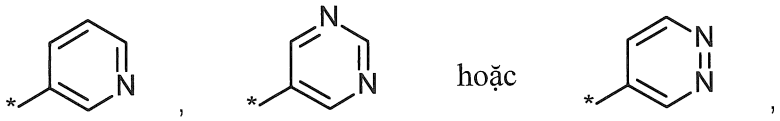
Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là heteroaryl một vòng có 6 cạnh,

trong đó heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là nhóm được chọn từ:



trong đó nhóm này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

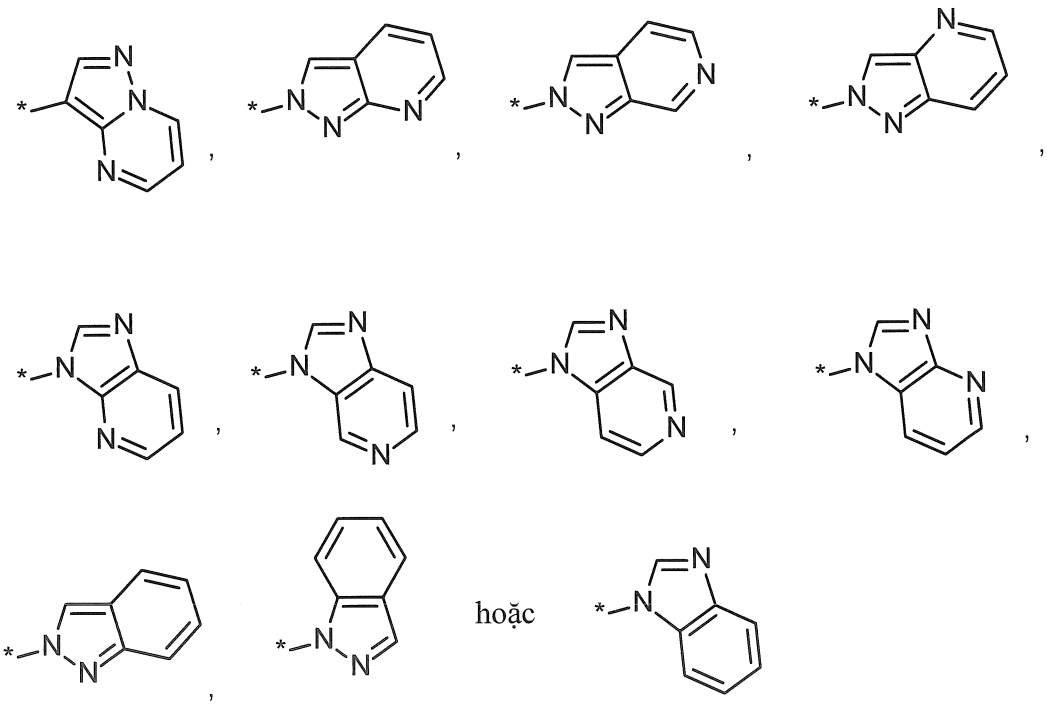
Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là heteroaryl hai vòng được tạo vòng ở vị trí [5,6],

trong đó nhóm heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên, trong đó:

R^2 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên là hợp chất trong đó:

R^3 là hydro; và

R^4 là hydro, metyl hoặc OH.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên là hợp chất trong đó:

R^3 là hydro; và

R^4 là hydro.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên là hợp chất trong đó:

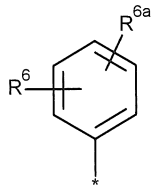
R^3 là flo; và

R^4 là flo.

Theo một khía cạnh cụ thể hơn của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) như nêu trên là hợp chất trong đó:

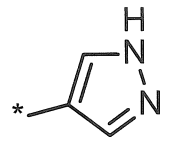
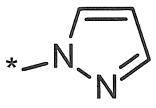
R^5 là hydro.

Theo một khía cạnh cụ thể khác của sáng chế, hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) như nêu trên là hợp chất trong đó: R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và R^6, R^{6a} độc lập với nhau là flo, clo hoặc hydro;

R^2 là


hoặc

,,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a}, R^{2b}, và R^{2c} là hydro.

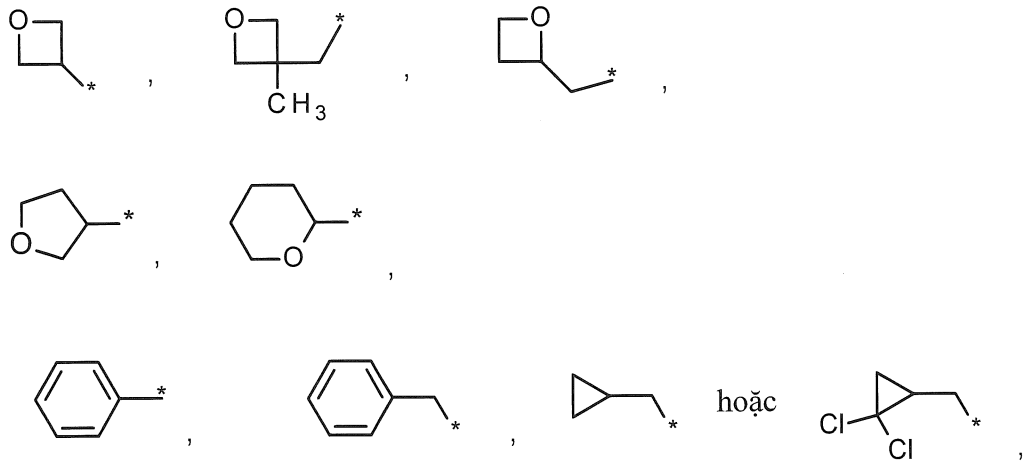
R^3, R^4, R^5 là hydro.

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_2-haloalkyl hoặc xyclopropyl hoặc

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 5 cạnh;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_3-alkoxy)-etyl-, metoxy-etyl-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)- hoặc $R^9R^{10}N$-C(O)-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_5-xycloalkyl,

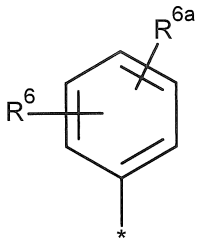


trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

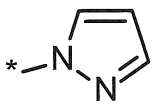
Theo một khía cạnh cụ thể khác của sáng chế, hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) là hợp chất trong đó:

R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và R^6 , R^{6a} độc lập với nhau là flo, clo hoặc hydro;

R^2 là



,,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^{2a}, R^{2b}, và R^{2c} là hydro.

R^3, R^4, R^5 là hydro.

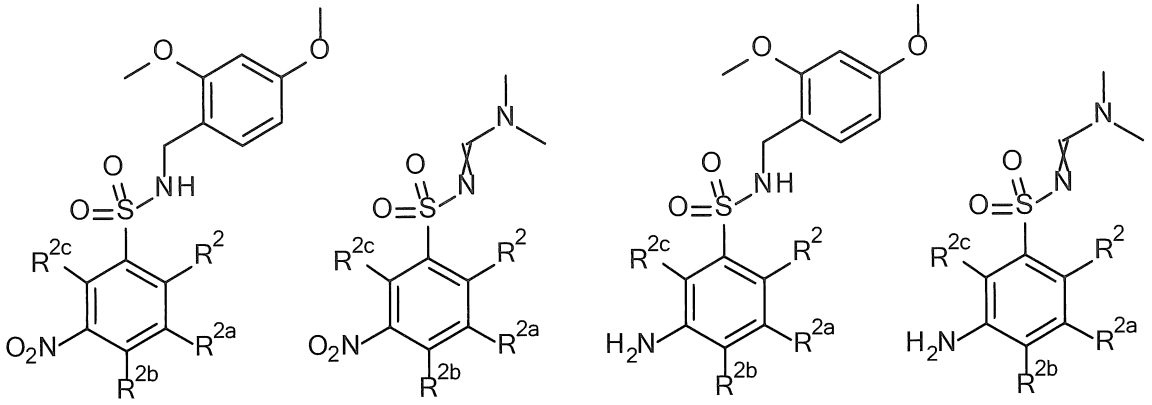
R^{6a} và R^{6b} là hydro;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, xyano, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Một khía cạnh khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) như được mô tả trong các ví dụ, như được đặc trưng bởi tên của chúng ở phần đề mục và công thức cấu tạo của chúng cũng như sự kết hợp bổ sung của tất cả các gốc được mô tả một cách cụ thể trong hợp chất của các ví dụ.

Khía cạnh khác của sáng chế là các hợp chất trung gian theo công thức **3a**, **3b**, **4a** và **4b**

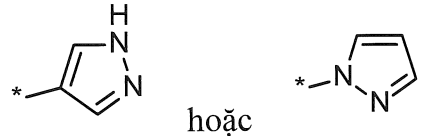


3a **3b** **4a** **4b**

trong đó R^2, R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, trong các công thức **3a**, **3b**, **4a** và **4b** nhóm R^2, R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} được xác định như sau:

R^2 là



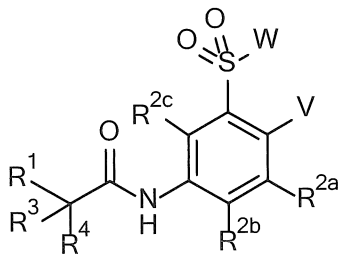
hoặc ,,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập

với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{2a}, R^{2b}, và R^{2c} là hydro.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian theo công thức **30**

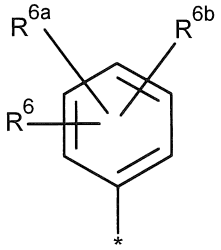


30

trong đó R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 và R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, W là nhóm amino tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, (dimetylamino)metylen hoặc 2,4-dimetoxybenzyl) và V là clo hoặc brom.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, nhóm có công thức **30** được xác định như sau:

R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-,

(C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{2a}, R^{2b}, và R^{2c} là hydro;

R^3, R^4, R^5 là hydro.

Các hợp chất trung gian cụ thể để điều chế hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) theo sáng chế là:

1 2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

2 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-flo-5-nitrobenzensulfonamit

3 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit

4 2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

5 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

6 2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

7 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzen-sulfonamit

8 2-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit

9 2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

10 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzen-sulfonamit

11 5-amino-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit

12 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit

13 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit

14 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-benzensulfonamit

15 2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit

16 N-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

17 2-clo-N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit

18 N-[(Dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit

19 5-amino-N-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit

20 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzen-sulfonamit

21 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metylen]-benzensulfonamit

22 2-(2-clophenyl)-N-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflo-metyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit

23 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]axetamit

24 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

25 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzen-sulfonamit

26 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit

27 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

28 2-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit

29 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit

30 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit

31 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit

32 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzen-sulfonamit

33 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

35 2-{4-[(2,2-Difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-benzensulfonamit

36 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzen-sulfonamit

37 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzen-sulfonamit

38 2-[4-(2,2-Difloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit

39 2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit

42 2-(4-{[(2,2-Difloetyl)amino]metyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

43 tert-butyl (2,2-difloetyl)[(1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)metyl]carbamat

44 tert-butyl {[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}(2,2-difloetyl)carbamat

45 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzonitril

46 2-xyano-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

47 2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-nitrobenzencarboximidamit

48 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzen-sulfonamit

49 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}axetamit

50 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit

51 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-metoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl}axetamit

52 2-(2-clophenyl)-N-{4-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit

53 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}axetamit

54 2-(2-clophenyl)-N-{4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit

55 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit

56 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit

57 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit

58 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

59 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit

60 2-(2-clophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)axetamit

61 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

62 2-(2-flophenyl)-N-{4-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)-sulfamoyl]phenyl}axetamit

63 N-{4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

64 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

66 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazit

67 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitro-N'-(trifloaxetyl)benzohydrazit

68 2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol

69 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzen-sulfonamit

70 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit

71 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

72 2-Bromo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

73 5-amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit

74 N-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit

76 2-Bromo-N-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit

77 5-amino-2-bromo-N-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit

78 N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit

79 N-(4-bromo-3-{(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit

80 N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clo-4-flophenyl)axetamit

81 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit

82 4-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit

83 5-amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

84 5-amino-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimetylamino)metyliden] benzensulfonamit

85 5-amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

86 5-amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

87 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit

88 5-amino-2-(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

89 5-amino-2-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit

90 5-amino-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)benzensulfonamit

91 5-amino-2-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzensulfonamit

92 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-benzensulfonamit

93 5-amino-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

94 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit

95 Tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat

97 5-bromo-2-clo-N-[(dimetylamino)metyliden]pyridin-3-sulfonamit

98 2-clo-N-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit

99 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenyl-metyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit

100 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metyliden] pyridin-3-sulfonamit

101 N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

102 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

103 N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit

104 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit

105 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit

106 5-amino-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimetylamino)metyliden]-benzensulfonamit

107 2-[4-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-benzensulfonamit

108 5-amino-2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit

109 5-amino-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit

110 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit

111 5-amino-N-[(dimetylamino)metylen]-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit

112 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-sulfonamit

113 Metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

114 N-(4-bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit

115 N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit

116 N-[(Dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit

117 N-[(Dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit

118 2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

119 5-amino-2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit

120 Etyl 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-carboxylat

121 axit 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-carboxylic

122 2-(Trimetylsilyl)etyl (1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)carbamat

123 2-(Trimetylsilyl)etyl [1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamat

124 N-{4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit

125 N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difloaxetamit

126 N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflopropanamit

127 (±)-N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit

128 2-(2-clophenyl)-N-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit (hỗn hợp các chất đồng phân lập thể)

129 N-(4-{4-[(2,2-Difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit

130 N-(2,2,2-Trifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin

131 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzensulfonamit

132 2-(2-clophenyl)-N-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit

133 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

134 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit

135 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

138 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit

139 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

140 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

141 2-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

142 2-(2-clophenyl)-N-{4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit

143 5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol

144 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzen-sulfonamit

145 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}axetamit

146 2-(Benzylsulfanyl)-N'-(difloaxetyl)-4-nitrobenzohydrazit

147 2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

148 2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit

149 2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit

150 N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

151 5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol

152 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

153 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}axetamit

154 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

155 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-metylphenyl)axetamit

156 tert-butyl 3-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrol-1-carboxylat

157 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]axetamit

158 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1-metyl-1H-pyrrol-3-yl)phenyl]axetamit

159 2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl]axetamit.

Phần mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất trung gian bất kỳ được mô tả ở đây để điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

Các hợp chất trung gian được ưu tiên là các ví dụ về hợp chất trung gian như được mô tả dưới đây.

Khía cạnh khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) mà có mặt ở dạng muối của chúng.

Cần phải hiểu rằng sáng chế đề cập đến sự kết hợp phụ bất kỳ trong phạm vi phương án hoặc khía cạnh bất kỳ của sáng chế về hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) nêu trên.

Cụ thể hơn nữa, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (I), (Ia) và (Ib) mà được mô tả trong phần ví dụ dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả trong phần thử nghiệm ở đây.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất theo yêu cầu bảo hộ như được mô tả trong phần yêu cầu bảo hộ trong đó các định nghĩa được giới hạn theo các định nghĩa được ưu tiên hoặc được ưu tiên hơn như được mô tả dưới đây hoặc các gốc được mô tả một cách cụ thể của các hợp chất được lấy làm ví dụ và sự kết hợp phụ của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa sự phân tích kẹp ráp nối bằng QPatch16X đối với hP2X4.

Fig. 2a và Fig. 2b minh họa hiệu quả của hợp chất theo các ví dụ 19, 28, 39, 321, 326 và 380 đối với sự tạo thành IL-1β trong máu toàn phần người.

Fig. 3 minh họa tỷ lệ phân bố khối lượng tính theo phần trăm (trục y) của chuột được cho dùng qua đường miệng hợp chất trong ví dụ 326 hoặc chất dẫn 1 giờ trước khi xác định sự phân bố trọng lượng.

Fig. 4a và Fig. 4b minh họa ngưỡng rút chân tính theo gam (trục y) của chân cùng phía của tất cả các con vật thử nghiệm trước khi cho dùng CFA và 26 giờ sau khi

cho dùng CFA và cho dùng chất dẫn hoặc hợp chất trong ví dụ 39 (Fig.4a) hoặc ví dụ 326 (Fig.4b).

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần định nghĩa

Các thành phần là tùy ý được thế như nêu trong bản mô tả này, có thể được thế tiếp, hoặc nếu không có lưu ý khác, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau ở vị trí có thể bất kỳ. Khi có sự thay đổi xảy ra nhiều hơn một lần ở bất kỳ thành phần nào, mỗi định nghĩa là độc lập. Ví dụ, khi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X và/hoặc Y xuất hiện nhiều hơn một lần ở hợp chất có công thức (I) bất kỳ, mỗi định nghĩa của R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X và Y là độc lập.

Nếu một thành phần gồm có nhiều hơn một phần, ví dụ C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl-, vị trí của phần tử thay thế có thể có thể ở vị trí bất kỳ thích hợp trên thành phần bất kỳ. Dấu nối ở đầu mỗi phần tử thể hiện điểm gắn với phần còn lại của phân tử. Nếu vòng được thế, phần tử thế có thể ở vị trí bất kỳ thích hợp của vòng, cả trên nguyên tử nitơ của vòng, nếu thích hợp.

Ngoài ra, thành phần gồm nhiều hơn một phần và chứa một vài gốc hóa học, ví dụ, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl-C_1-C_4-alkyl, nên được đọc từ trái sang phải với điểm gắn với phần còn lại của phân tử trên phần cuối cùng (trong ví dụ được nêu trước đó trên gốc C_1-C_4-alkyl)

Thuật ngữ "chứa" khi được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm "gồm có".

Nếu được đề cập đến là "như được nêu trên" hoặc "được nêu trên" trong phần mô tả, có nghĩa là được tham khảo đến bất kỳ phần bộc lộ nào trong bản mô tả ở bất kỳ trang nào trước đó.

"Thích hợp" trong ngữ cảnh của sáng chế có nghĩa là có thể về mặt hóa học được thực hiện bởi các phương pháp trong hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Tốt hơn, nếu các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ halogen,"nguyên tử halogen", "halo-" hoặc "Hal-" cần được hiểu nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn là nguyên tử flo hoặc clo.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" tốt hơn được hiểu theo nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cụ thể là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, n-propyl- hoặc iso-propyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4haloalkyl" tốt hơn được hiểu theo nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" như được xác định ở trên và trong đó, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, theo cách giống nhau hoặc khác nhau, tức là, một nguyên tử halogen độc lập với một nguyên tử halogen khác. Cụ thể, nguyên tử halogen nêu trên là F. Nhóm C_1-C_4-haloalkyl đã nêu là, ví dụ, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, hoặc- CH_2CF_3.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkoxy" tốt hơn là được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một có công thức –O-alkyl, trong đó thuật ngữ "alkyl" được xác định trên đây, ví dụ, nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy hoặc sec-butoxy, hoặc chất đồng phân của chúng.

Thuật ngữ "C_1-C_4-haloalkoxy" tốt hơn là được hiểu có nghĩa là nhóm C_1-C_4-alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống nhau hay khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Cụ thể là, nguyên tử halogen nêu trên là F. Ví dụ, nhóm C_1-C_4-haloalkoxy nêu trên là $–OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, hoặc - OCH_2CF_3.

Thuật ngữ "C_1-C_4-hydroxyalkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" được xác định trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy, ví dụ, nhóm hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 1,2-dihydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 3-hydroxy-2-metyl-propyl, 2-hydroxy-2-metyl-propyl, 1-hydroxy-2-metyl-propyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl" tốt hơn là được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống nhau hay khác nhau, bằng nhóm C_1-C_4-alkoxy, như được xác định ở trên, ví dụ, nhóm metoxyalkyl, etoxyalkyl, propyloxyalkyl, iso-propoxyalkyl, butoxyalkyl, iso-butoxyalkyl, tert-butoxyalkyl hoặc sec-butoxyalkyl, trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" được xác định ở trên, hoặc chất đồng phân của chúng.

Thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_3-C_6-xycloalkyl"). Nhóm C_3-C_6-xycloalkyl này là, ví dụ, vòng hydrocacbon một vòng, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, hoặc vòng hydrocacbon hai vòng.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh" hoặc "vòng dị vòng có 4 đến 6 cạnh" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; nhóm heteroxycloalkyl nêu trên có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ, nếu có mặt.

Cụ thể, heteroxycloalkyl này có thể chứa 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh").

Cụ thể là, không bị giới hạn ở đó, heteroxycloalkyl này có thể là vòng 4 cạnh, như azetidinyl, oxetanyl, hoặc vòng 5 cạnh, như tetrahydrofuranyl, dioxolinyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrolinyl, hoặc vòng 6 cạnh, như tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, hoặc trithianyl chẳng hạn. Tùy ý, heteroxycloalkyl này có thể được ngưng tụ benzo.

Thuật ngữ "heteroaryl" tốt hơn là được hiểu có nghĩa là hệ vòng thơm hóa trị một, một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử trên vòng (nhóm "heteroaryl có 5- đến 14- cạnh"), cụ thể là có 5, 6, 9 hoặc 10 nguyên tử trên vòng, và vòng này chứa ít nhất một nguyên tử khác loại có thể giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh. Ngoài

ra, hệ vòng này có thể được ngưng tụ benzo. Cụ thể là, heteroaryl được chọn từ thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia-4H-pyrazolyl, và các dẫn xuất benzo của chúng, ví dụ như benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl; hoặc pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, và các dẫn xuất benzo của chúng, ví dụ như quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl; hoặc azoxinyl, indolizinyl, purinyl, và các dẫn xuất benzo của chúng; hoặc xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtpyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xantenyl, hoặc oxepinyl.

Nói chung, và trừ khi được nêu rõ theo cách khác, gốc heteroaryl bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể có của chúng, ví dụ các đồng phân vị trí của chúng. Do đó, đối với một số ví dụ minh họa không-mang tính giới hạn, thuật ngữ pyridyl bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl và pyridin-4-yl; hoặc thuật ngữ thienyl bao gồm thien-2-yl và thien-3-yl. Nhóm heteroaryl tốt hơn là nhóm pyridyl.

Như đã nêu ở trên, vòng chứa nguyên tử nitơ đã nêu có thể không no một phần, nghĩa là nó có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, vòng 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 4,5-dihydrooxazolyl, hoặc 4H-[1,4]thiazinyl, hoặc, nó có thể được ngưng tụ benzo, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, vòng dihydroisoquinolinyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4", như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_1-C_4-alkyl", "C_1-C_4-haloalkyl", "C_1-C_4-alkoxy", hoặc "C_1-C_4-haloalkoxy" cần được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong khoảng từ 1 đến 4, tức là, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_1-C_4" cần được diễn giải là phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, *ví dụ* C_1-C_4, C_2-C_4, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, cụ thể là C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, trong trường hợp "C_1-C_6-haloalkyl" hoặc "C_1-C_4-haloalkoxy" tốt hơn nữa là C_1-C_2.

Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_3-C_6", như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_3-C_6-xycloalkyl" cần được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong khoảng từ 3 đến 6, tức là, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm

rằng, thuật ngữ "C_3-C_6" cần được hiểu là khoảng phụ bất kỳ bao gồm trong đó, ví dụ, C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; cụ thể là C_3-C_6.

Nhóm $R^9R^{10}N$-C(O)- bao gồm, ví dụ, -$C(O)NH_2$, -$C(O)N(H)CH_3$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$C(O)N(H)CH_2CH_3$, -$C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$ hoặc -$C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

Nhóm $R^9R^{10}N$- bao gồm, ví dụ, -NH_2, -$N(H)CH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$N(H)CH_2CH_3$ và -$N(CH_3)CH_2CH_3$. Trong trường hợp $R^9R^{10}N$-, khi R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6-cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl- hoặc C_1-C_6-haloalkyl-, cụ thể là CH_3, hoặc S và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl, cụ thể là CH_3.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là, một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử xác định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử xác định trong các tình huống hiện tại không được vượt quá, và sự thay thế này dẫn tới hợp chất ổn định. Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến thể chỉ có thể được cho phép nếu như sự kết hợp này dẫn tới hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là sự thế tùy ý bằng các nhóm, gốc hoặc phần cụ thể.

Phần tử thế trên hệ vòng có nghĩa là phần tử thay thế được gắn vào hệ vòng thơm hoặc không thơm, ví dụ, thay thế hydro sẵn có ở hệ vòng này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "một hoặc nhiều", ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của hợp chất có công thức chung theo sáng chế, được hiểu có nghĩa là "một, hai, ba, bốn hoặc năm, cụ thể là một, hai, ba hoặc bốn, cụ thể hơn nữa là một, hai hoặc ba, thậm chí cụ thể hơn nữa là một hoặc hai".

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Một biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được xác định là một biến thể, trong đó ít nhất một nguyên tử được thế chỗ bằng một nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thông thường hoặc chủ yếu được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được sáp nhập vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ^2H (đơtêri),

^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I và ^{131}I. Một số biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các biến thể trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C được đưa vào, là hữu ích trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Các chất đồng vị triti hóa và cacbon-14, tức là, ^{14}C, là đặc biệt được ưu tiên nhờ sự điều chế dễ dàng và khả năng dễ phát hiện của chúng. Ngoài ra, sự thế bởi các nguyên tử đồng vị như đotêri có thể đạt được một số lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo gia tăng hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm và do đó, có thể được ưu tiên trong một số tình huống. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế thông thường có thể được điều chế bằng các phương thức thông thường đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến như bằng các phương pháp minh họa hoặc bằng các phương pháp điều chế được mô tả trong phần ví dụ dưới đây nhờ sử dụng các biến thể đồng vị thích hợp của các tác nhân phản ứng thích hợp.

Trường hợp dạng số nhiều của thuật ngữ các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và tương tự, được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số nhiều này cũng có nghĩa là hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc tương tự.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" hoặc "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách tới mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng và bào chế thành dược phẩm hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các phần tử thế khác nhau mong muốn. Các nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng cấu hình (R) hoặc (S), tạo thành các hỗn hợp raxemic trong trường hợp tâm không đối xứng đơn và hỗn hợp không đối quang trong trường hợp nhiều tâm không đối xứng. Trong những trường hợp nhất định, tính không đối xứng cũng có thể hiện diện do sự quay hạn chế xung quanh một liên kết xác định, ví dụ, liên kết trung tâm nối hai vòng thơm được thế của các hợp chất xác định.

Các phần tử thế trên vòng cũng có thể tồn tại ở dạng cis hoặc trans. Dự định rằng tất cả các cấu hình như vậy (bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang), được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất được ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp raxemic hoặc không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

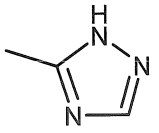
Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp raxemic theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính quang hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang đồng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartric, diaxetyltartric, ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit hoạt quang được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng (*ví dụ*, cột HPLC không đối xứng), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC không đối xứng thích hợp được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ trong số nhiều loại cột khác, tất cả đều có thể được lựa chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không có quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu ích. Tương tự, hợp chất hoạt quang theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp không đối xứng nhờ sử dụng các nguyên liệu khởi đầu hoạt quang.

Để hạn chế các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

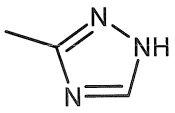
Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ các chất đồng phân R- hoặc S-, hoặc các chất đồng phân E- hoặc Z-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo

sáng chế có thể đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký không đối xứng chẳng hạn.

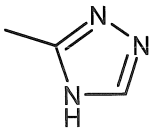
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các tautome. Ví dụ, hợp chất bất kỳ theo sáng chế mà chứa phần pyrazol làm nhóm heteroaryl, ví dụ có thể tồn tại ở dạng 1H tautome, hoặc 2H tautome, hoặc thậm chí ở dạng hỗn hợp với lượng bất kỳ của hai tautome này, hoặc phần triazol, ví dụ có thể tồn tại ở dạng 1H tautome, 2H tautome, hoặc 4H tautome, hoặc thậm chí ở dạng hỗn hợp với lượng bất kỳ của 1H, 2H và 4H tautome nêu trên, cụ thể là:



1H-tautome



2H-tautome



4H-tautome

Sáng chế bao gồm tất cả các tautome có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng tautome đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các tautome này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định trong đó, ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit có thể này.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng hữu ích của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, như các chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất, muối, đặc biệt là muối dược dụng và các chất đồng kết tủa.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat hoặc solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ làm yếu tố cấu trúc của mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, cụ thể là nước, có thể tồn tại ở dạng tỷ lệ theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng. Trong trường hợp solvat theo hệ số tỷ lượng, ví dụ hydrat, lần lượt các dạng hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *v.v.*, solvat hoặc hydrat là có thể. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng kiềm tự do hoặc axit tự do hoặc ở dạng ion lưỡng tính hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối

như vậy có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng bất kỳ, được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc tính của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem trong tài liệu S. M. Berge, *et al*. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, bisulfuric, phosphoric hoặc axit nitric chẳng hạn, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyetansulfonat, itaconic, sulfamic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartric, stearic, lactic, oxalic, malonic, sucxinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hemisulfuric hoặc axit thioxyanic chẳng hạn.

Ngoài ra, muối dược dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế mà có tính axit đầy đủ, là muối của kim loại kiềm, ví dụ muối natri hoặc muối kali, muối của kim loại kiềm thổ, ví dụ muối canxi hoặc muối magie, muối amoni hoặc muối với kiềm hữu cơ mà nó tạo ra cation chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ muối với N-metyl-glucamin, dimetyl-glucamin, etyl-glucamin, lysin, dixyclohexylamin, 1,6-hexadiamin, etanolamin, glucosamin, sarcosin, serinol, tris-hydroxy-metyl-aminometan, aminopropandiol, kiềm sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Ngoài ra, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được chuyển thành bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp như metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat và diamyl sulfat; các halogenua mạch dài

như dexyl, lauryl, myristyl và strearyl clorua, bromua và iodua; các aralkyl halogenua như benzyl, và phenetyl bromua và các chất khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trong bản mô tả này, cụ thể là trong phần thử nghiệm, để tổng hợp các hợp chất trung gian và các hợp chất ví dụ theo sáng chế, nếu hợp chất được nêu ở dạng muối với bazơ hoặc axit tương ứng thì thành phần theo hệ số tỷ lượng chính xác của dạng muối này, khi thu được bằng quá trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng, trong hầu hết các trường hợp đều là chưa biết.

Trừ khi có quy định khác, các hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc "x HCl", "x CF3COOH", "x Na+", cần được hiểu không phải là đặc điểm theo hệ số tỷ lượng, mà chỉ là dạng muối.

Cách hiểu này được áp dụng tương tự cho các trường hợp, trong đó việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc hợp chất ví dụ hoặc muối của chúng đã thu được, bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả, ở dạng solvat, như hydrat với thành phần theo hệ số tỷ lượng chưa biết (nếu được xác định).

Muối bao gồm muối không tan trong nước và, cụ thể là, muối tan trong nước.

Thêm vào đó, dẫn xuất của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó trong hệ thống sinh học (tiền chất sinh học hoặc tiền dược chất) được bao hàm trong sáng chế. Hệ thống sinh học này là, ví dụ, cơ thể động vật có vú, đặc biệt là người. Tiền chất sinh học, ví dụ, được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó bằng các quy trình chuyển hóa.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng tinh thể hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trong ngữ cảnh về các đặc tính của hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ "profin dược động học" có nghĩa là một thông số đơn lẻ hoặc tổ hợp của chúng bao gồm các thông số độ thấm, độ sinh khả dụng, độ phơi nhiễm, và dược lý như khoảng thời gian, hoặc cường độ của tác dụng dược lý, như được đo trong thử nghiệm thích hợp. Các hợp chất có profin dược động học được cải thiện có thể, ví dụ, được sử dụng với liều thấp hơn để đạt được tác dụng tương tự, có thể đạt được thời gian tác dụng lâu hơn, hoặc có thể đạt được tổ hợp của cả hai tác dụng này.

Đã phát hiện ra, và phát hiện này cấu thành cơ sở của sáng chế này, là hợp chất theo sáng chế có các đặc tính bất ngờ và hữu ích.

Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế đã bất ngờ được phát hiện là có hoạt tính hữu hiệu làm chất đối kháng hoặc chất điều biến dị lập thể âm tính của P2X4.

Chất điều biến dị lập thể là chất ảnh hưởng gián tiếp (điều biến) tác dụng của chất chủ vận hoặc chất chủ vận ngược ở protein đích, ví dụ, thụ thể. Chất điều biến dị lập thể gắn kết với vị trí khác với vị trí gắn kết của chất chủ vận đồng lập thể. Chúng thường gây ra sự thay đổi cấu hình trong cấu trúc của protein. Chất điều biến âm (NAM) làm giảm tác dụng của phối tử đồng lập thể, nhưng không có hoạt tính khi vắng mặt phối tử đồng lập thể.

Tính hữu ích thương mại và chỉ định y học

Như nêu trên, hợp chất theo sáng chế đã bất ngờ được phát hiện là có hoạt tính hữu hiệu làm chất đối kháng hoặc chất điều biến dị lập thể âm tính của P2X4.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để sản xuất thuốc.

Phần mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ib) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, cụ thể là muối dược dụng của nó

hoặc hỗp hợp của chúng, như được mô tả và xác định ở đây, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, để sử dụng trong điều trị các rối loạn và bệnh ở động vật có vú và người, bao gồm nhưng không giới hạn ở:

- các bệnh, tình trạng bệnh lý và rối loạn liên quan đến cơ quan sinh dục - niệu, dạ dày - ruột, hô hấp, tăng sinh và đau;
- các bệnh phụ khoa bao gồm đau bụng kinh nguyên phát và thứ phát, đau giao hợp, đau âm hộ mạn tính, lạc nội mạc tử cung và lạc nội mạc trong cơ tử cung; đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung; các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau bụng, đau bụng kinh, đau giao hợp, khó tiểu tiện, khó đại tiện hoặc quá mẫn khung chậu;
- các tình trạng bệnh lý đường niệu bao gồm các bệnh có liên quan đến tắc nghẽn đường ra từ bàng quang; các tình trạng tiểu són như giảm thể tích bàng quang, tăng tần suất tiểu tiện, tiểu són cấp kỳ, són tiểu khi tăng áp lực bụng, hoặc tăng phản ứng bàng quang; phì đại tuyến tiền liệt lành tính; tăng sản tuyến tiền liệt; viêm tuyến tiền liệt; tăng phản xạ cơ chóp; bàng quang tăng hoạt và các triệu chứng có liên quan đến bàng quang tăng hoạt trong đó các triệu chứng này cụ thể là tăng tần suất tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu gấp hoặc tiểu són cấp kỳ; quá mẫn khung chậu; viêm niệu đạo; viêm tuyến tiền liệt; đau tiền liệt tuyến; viêm bàng quang, cụ thể là viêm bàng quang kẽ; quá mẫn bàng quang vô căn; bệnh thận dạng hội chứng hyperprostaglandin E, hội chứng Bartter cổ điển;
- bệnh ung thư, đau có liên quan đến ung thư và suy mòn do ung thư;
- bệnh động kinh, cơn động kinh cục bộ và toàn thể;
- các rối loạn hô hấp bao gồm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa phổi kẽ, co thắt phế quản, ho mạn tính, ho mạn tính dai dẳng, ho mạn tính tự phát;
- các rối loạn dạ dày - ruột bao gồm hội chứng ruột dễ bị kích thích (irritable bowel syndrome - IBS), bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD), cơn đau

quặn mật và các rối loạn về mật khác, cơn đau quặn thận, IBS tiêu chảy; trào ngược dạ dày - thực quản, giãn dạ dày - ruột, bệnh Crohn và các bệnh tương tự;

- các rối loạn gan nhiễm mỡ, cụ thể là NASH (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis - Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu); bệnh xơ hóa bao gồm xơ hóa phổi, xơ hóa tim, xơ hóa thận và xơ hóa các cơ quan khác; hội chứng chuyển hóa bao gồm, ví dụ, kháng insulin, cao huyết áp, cao huyết áp kháng trị, rối loạn chuyển hóa lipoprotein huyết và bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, cụ thể là bệnh tiểu đường typ II, nhồi máu cơ tim; xơ vữa động mạch; rối loạn lipit;
- các rối loạn thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, bệnh Parkinson, thiếu máu cục bộ não, thương tổn não do chấn tương, thương tổn tủy sống;
- ngứa.
- các rối loạn tim bao gồm thương tổn tái đẩy máu do thiếu máu, thiếu máu cục bộ tim.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị các rối loạn và bệnh có liên quan đến đau ở động vật có vú, bao gồm nhưng không giới hạn ở:

- các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến đau được chọn từ nhóm gồm chứng tăng cảm đau, loạn cảm đau, các rối loạn chức năng ruột, (như hội chứng ruột dễ bị kích thích), bệnh gút, bệnh viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp), hội chứng bỏng rát miệng, bỏng, đau nửa đầu hoặc đau đầu từng cơn, tổn thương dây thần kinh, tổn thương dây thần kinh do chấn thương, tổn thương sau chấn thương (gồm gãy và các tổn thương do thể thao), viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, nhiễm độc, tổn thương do thiếu máu cục bộ, viêm bàng quang kẽ, ung thư, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh tiểu đường, viêm khớp mạn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, bệnh thần kinh do HIV và do điều trị HIV, bệnh ngứa; khả năng làm lành vết thương suy giảm và bệnh về khung xương như thoái hóa khớp.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của

N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị các rối loạn và bệnh ở động vật có vú và người, có liên quan đến đau hoặc hội chứng đau, cụ thể là:

- các hội chứng đau (bao gồm chứng tăng cảm đau, loạn cảm đau, đau cấp tính, mạn tính do viêm và do bệnh lý thần kinh), tốt hơn là đau do viêm, đau thắt lưng, đau do phẫu thuật, đau nội tạng, đau răng, viêm nha chu, đau tiền kinh nguyệt, đau kết hợp với bệnh lạc nội mạc tử cung, đau kết hợp với bệnh xơ hóa, đau trung tâm, đau do hội chứng bỏng rát miệng, đau do bỏng, đau do chứng đau nửa đầu, đau đầu từng cơn, đau do tổn thương dây thần kinh, đau do viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, đau do nhiễm độc, đau do tổn thương do thiếu máu cục bộ, đau do viêm bàng quang kẽ, đau do bệnh ung thư, đau do nhiễm virut, nhiễm ký sinh trùng hoặc do nhiễm vi khuẩn, đau do tổn thương dây thần kinh do chấn thương, đau do các tổn thương sau chấn thương (gồm sự gãy và các tổn thương do thể thao), đau do đau dây thần kinh sinh ba, đau kết hợp với bệnh thần kinh sợi nhỏ, đau kết hợp với bệnh thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau écpet, đau thắt lưng mạn tính, đau cổ, đau chi ma, hội chứng đau chậu hông, đau chậu hông mạn tính, đau do u dây thần kinh, hội chứng đau vùng phức hợp, đau kết hợp với chứng giãn dạ dày - ruột, đau viêm khớp mạn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, và đau kết hợp với bệnh ung thư, đau kháng Morphin, đau kết hợp với hóa trị liệu, bệnh thần kinh do HIV và việc điều trị HIV; và đau kết hợp với các bệnh hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm gồm đau bụng như các rối loạn chức năng ruột, hội chứng ruột dễ bị kích thích, bệnh viêm ruột và được chọn từ nhóm gồm bệnh viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp).

Do đó, các hợp chất theo sáng chế được mong đợi là hữu ích trong việc điều trị viêm. Thuật ngữ "viêm" cũng được hiểu là gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý do viêm, thực chất là tình trạng bất kỳ mà có yếu tố viêm kết hợp với nó, và/hoặc tình trạng bất kỳ đặc trưng bởi triệu chứng viêm, bao gồm, không kể những tình trạng khác, viêm cấp tính, mạn tính, loét, xơ hóa, dị ứng và các bệnh tự miễn, nhiễm mầm bệnh, các phản ứng miễn dịch do sự quá mẫn, sự xâm nhập của các thể ngoại lai, tổn thương vật lý, và hoại tử, lạc nội mạc tử cung và các dạng khác của bệnh viêm mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Do đó, thuật ngữ này còn gồm,

nhằm mục đích của sáng chế, chứng đau do viêm, đau nói chung và/hoặc sốt. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong điều trị các bệnh nhiễm virut (ví dụ, bệnh cúm, bệnh cảm lạnh thông thường, herpes zoster, viêm gan C và HIV), các bệnh nhiễm khuẩn, các bệnh nhiễm nấm, các quy trình phẫu thuật hoặc nha khoa, các u ác tính (ví dụ, u melanin, ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư phổi và ung thư tuyến tiền liệt), bệnh viêm khớp, bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp tuổi thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp khởi phát ở tuổi thiếu niên, sốt thấp khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh Hodgkin, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm mạch, bệnh viêm tụy, bệnh viêm thận, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm màng cứng (mắt), bệnh viêm màng mạch nho, sự lành vết thương, bệnh viêm da, bệnh eczema, bệnh đột quỵ, bệnh tiểu đường, các bệnh tự miễn, các rối loạn dị ứng, bệnh viêm mũi, bệnh loét, bệnh viêm loét đại tràng tác động nhẹ đến vừa phải, hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình, bệnh tim mạch vành, bệnh u hạt và bệnh bất kỳ khác có yếu tố viêm.

Hợp chất theo sáng chế cũng được mong đợi là hữu ích để điều trị các tình trạng kết hợp với hoặc gây ra sự tiêu xương ở đối tượng. Các tình trạng bệnh lý mà có thể được nêu ở phần này gồm bệnh loãng xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh Paget và/hoặc các bệnh nha chu.

Dựa vào hoạt tính đối kháng P2X4, hợp chất theo sáng chế là hữu ích để giảm nhẹ chứng đau, sốt và viêm thuộc nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau bao gồm sốt thấp khớp, các triệu chứng kết hợp với bệnh cúm hoặc các bệnh nhiễm virut khác, bệnh cảm lạnh thông thường, chứng đau cổ và thắt lưng, chứng đau bụng kinh, đau đầu, đau nửa đầu (điều trị cấp và dự phòng), đau răng, bong gân và căng cơ, viêm cơ, đau dây thần kinh, viêm màng hoạt dịch, viêm khớp, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên, các bệnh thoái hóa khớp (viêm xương-khớp), bệnh gút cấp tính và bệnh viêm cột sống dính khớp, các hội chứng đau cơ xương cấp tính, bán cấp tính và mạn tính như viêm túi thanh mạc, bỏng, tổn thương, và đau sau phẫu thuật (đau sau mổ) và các thủ tục nha khoa cũng như điều trị trước đối với với chứng đau do phẫu thuật. Đau có thể là đau nhẹ, đau vừa, đau nặng, đau cơ xương, hội chứng đau từng vùng phức hợp, đau thần kinh, đau lưng như đau nội tạng cấp, các bệnh thần kinh, chấn thương cấp, các tình trạng đau một dây thần kinh do liệu pháp hóa trị, các

tình trạng đau đa dây thần kinh (như bệnh thần kinh ngoại biên do tiểu đường và/hoặc bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị), các tình trạng đau thần kinh tự động, các tình trạng đau liên quan đến bệnh hoặc tổn thương hệ thần kinh ngoại biên (pheriphaeral nervous system-PNS) hoặc tổn thương hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), đau đa dây thần kinh ở cổ, kiểu đau thần kinh tọa hoặc thắt lưng, hội chứng đuôi ngựa, hội chứng cơ tháp, chứng liệt hai chân, chứng liệt tứ chi, các tình trạng đau liên quan đến các tình trạng bệnh viêm nhiều dây thần kinh khác nhau tiềm ẩn các bệnh nhiễm trùng khác nhau, các tổn thương do hóa chất, phơi nhiễm phóng xạ, bệnh sẵn có hoặc các tình trạng thiếu hụt (như bệnh tê phù, thiếu vitamin, sự giảm hoạt động của tuyến giáp, rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh ung thư, HIV, bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng và tổn thương tủy sống, đau xơ cơ, tổn thương dây thần kinh, thiếu máu cục bộ, thoái hoá thần kinh, đột quỵ, đau sau đột quỵ, các rối loạn viêm, viêm thực quản, rối loạn trào ngược dạ dày thực quản (gastroeosophagal reflux disorder - GERD), hội chứng ruột dễ bị kích thích, bệnh viêm ruột, bàng quang quá hoạt, quá mẫn khung chậu, tiểu són, viêm bàng quang, đau dạ dày, loét tá tràng, đau cơ, đau bụng và đau có liên quan. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh khớp ưa chảy máu và bệnh Parkinson.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế sự co cơ trơn do prostanoid bằng cách ngăn ngừa quá trình tổng hợp prostanoid gây co và do đó có thể là thích hợp để sử dụng trong điều trị đau bụng kinh sinh non và bệnh hen.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib) hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư và các rối loạn siêu tăng sinh. Các rối loạn siêu tăng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, bệnh vẩy nến, u sùi và các bệnh tăng sản khác tác động lên da, bệnh phì đại tiền liệt tuyến lành tính (BPH), các khối u rắn như ung thư vú, ung thư đường hô hấp, não, các

cơ quan sinh sản, đường tiêu hóa, đường tiết niệu, mắt, gan, da, đầu và cổ, tuyến giáp, tuyến cận giáp và các di căn xa của chúng. Rối loạn nêu trên cũng bao gồm các u lymphô, sacôm và bệnh bạch cầu.

Ví dụ về bệnh ung thư vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn, ung thư biểu mô thùy xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn sữa tại chỗ, và ung thư biểu mô thùy tại chỗ.

Ví dụ về ung thư đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư phổi tế bào nhỏ và không phải tế bào nhỏ, cũng như u tuyến phế quản và u nguyên bào phổi màng phổi.

Ví dụ về ung thư não bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u thần kinh đệm thân não và dưới đồi, u tế bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u thần kinh ngoại bì và u tuyến tùng.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nam giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư tinh hoàn.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nữ giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư nội mạc tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo và âm hộ, cũng như sacôm tử cung.

Các khối u ở đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư hậu môn, đại tràng, đại - trực tràng, thực quản, túi mật, dạ dày, tụy, trực tràng, ruột non và ung thư tuyến nước bọt.

Các khối u ở đường niệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư bàng quang, dương vật, thận, bể thận, niệu quản, niệu đạo và ung thư thận nhú ở người.

Các bệnh ung thư ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Ví dụ về ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào gan (ung thư tế bào gan có hoặc không thay đổi dạng xơ dẹt), ung thư đường mật (ung thư đường dẫn mật trong gan) và ung thư tế bào gan đường mật hỗn hợp.

Các bệnh ung thư ở da bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm Kaposi, u hắc sắc tố ác tính, ung thư da tế bào Merkel và ung thư da không hắc sắc tố.

Các bệnh ung thư vùng đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, miệng hầu, ung thư môi và khoang miệng và tế bào vảy.

Các u lymphô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lymphô liên quan đến AIDS, u lymphô không Hodgkin, u lymphô tế bào T ở da, u lymphô Burkitt, bệnh Hodgkin và u lymphô thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các sacôm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacôm mô mềm, sacôm xương, u mô bào xơ ác tính, sacôm lymphô, và sacôm cơ vân.

Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mạn tính và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh phụ khoa, tốt hơn là đau bụng kinh, đau do giao hợp, đau âm hộ mạn tính hoặc lạc nội mạc tử cung, đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung, hoặc các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau bụng cấp tính và mạn tính, đau bụng kinh, đau do giao hợp, khó tiểu tiện và khó đại tiện.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa các hợp chất này, để sử dụng trong điều trị bệnh đường niệu, cụ thể là chứng bàng quang quá hoạt hoặc viêm bàng quang, tốt hơn là chứng viêm bàng quang kẽ.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa các hợp chất này, để sử dụng trong điều trị rối loạn hô hấp, tốt hơn là chứng ho, cụ thể là ho mạn tính.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa các hợp chất này, để sử dụng trong điều trị các rối loạn thoái hóa thần kinh, tốt hơn là tổn thương não do thiếu máu cục bộ, tổn thương tủy sống và đa xơ cứng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib), hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể

của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này, cụ thể là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh viêm khớp, cụ thể là viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp (Burnstock et al., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như nêu trong toàn bộ bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng, v.v., của bệnh hoặc rối loạn, như bệnh phụ khoa, hoặc bệnh liên quan đến sự tăng sinh không mong muốn như bệnh lạc nội mạc tử cung hoặc ung thư.

Tốt hơn là, các bệnh được điều trị bằng phương pháp này là các rối loạn phụ khoa, tốt hơn nữa là chứng đau bụng kinh, chứng đau giao hợp hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung, đau liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung, hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là chứng đau bụng kinh, đau giao hợp, khó tiểu tiện, hoặc khó đại tiện.

Các bệnh khác mà có thể được điều trị bằng phương pháp này là bệnh viêm xương-khớp, bệnh thần kinh tiểu đường, hội chứng bỏng rát miệng, rối loạn trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn đau nửa đầu, ho mạn tính, hen, ngứa, bệnh ruột dễ bị kích thích, bàng quang quá hoạt, tăng sản tuyến tiền liệt, viêm bàng quang kẽ.

Tốt hơn, nếu phương pháp điều trị các bệnh nêu trên không chỉ giới hạn ở việc điều trị các bệnh này mà còn bao gồm việc điều trị chứng đau liên quan đến hoặc kết hợp với các bệnh này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cụ thể trong điều trị và phòng ngừa, tức là điều trị dự phòng, bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến cơ quan sinh dục - niệu, dạ dày - ruột, hô hấp hoặc đau.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm này có thể được sử dụng để đạt được hiệu quả dược lý mong muốn bằng cách sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị. Theo mục đích của sáng chế, bệnh nhân là động vật có vú, bao gồm cả người, cần được điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh cụ thể.

Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng và lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) và chất bổ trợ dược dụng để điều trị bệnh nêu trên, đặc biệt để điều trị khối u máu, khối u rắn và/hoặc di căn của chúng.

Chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng tốt hơn là chất mang không độc tính và không gây hại cho bệnh nhân với nồng độ tương ứng với hoạt tính hiệu quả của hoạt chất, sao cho bất kỳ tác dụng phụ nào có thể quy cho chất mang đều không làm mất các tác dụng có lợi của hoạt chất. Chất mang và chất bổ trợ là tất cả các loại chất phụ gia giúp cho dược phẩm trở nên thích hợp để dùng.

Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất tốt hơn là lượng tạo ra được kết quả hoặc thực hiện một sự tác động dự định lên tình trạng bệnh cụ thể đang được điều trị.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng dạng đơn vị liều lượng hiệu quả thông thường bất kỳ, bao gồm các chế phẩm giải phóng nhanh, giải phóng chậm và giải phóng theo thời gian, theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường tại chỗ, đường mũi, đường mắt, đường dưới lưỡi, đường trực tràng, đường âm đạo, dưới da, trong tử cung và theo đường tương tự.

Để dùng theo đường uống, các hợp chất có thể được bào chế thành chế phẩm rắn hoặc lỏng như dạng viên nang, viên tròn, viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, dạng tan, dạng bột, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương và có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm. Dạng bào chế rắn có thể là viên nang, viên nang này có thể thuộc loại gelatin vỏ cứng hoặc mềm thông thường chứa chất bổ trợ, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn và chất độn trơ như lactoza, sucroza, canxi phosphat và tinh bột ngô.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo viên nén với các nền viên nén thông thường như lactoza, sucroza và tinh bột ngô kết hợp với chất dính như acaxia, tinh bột ngô hoặc gelatin, chất phân hủy dự định để hỗ trợ cho sự phá vỡ và hòa tan viên nén sau khi dùng như tinh bột khoai tây, axit alginic, tinh bột ngô và gôm guar, gôm tragacanth, acaxia, chất làm trơn dự định để cải thiện dòng tạo hạt viên nén và để ngăn chặn sự kết dính của nguyên liệu viên nén với bề mặt của khuôn và chày dập viên nén, ví dụ, bột talc, axit stearic hoặc magie, canxi hoặc kẽm stearat, chất nhuộm, chất tạo màu và chất tạo hương như bạc hà, dầu cây lộc đề hoặc hương vị anh đào, dự định để tăng cường chất lượng thẩm mỹ của viên nén và khiến cho chúng dễ được chấp nhận hơn đối với bệnh nhân. Tá dược thích hợp để sử dụng trong dạng liều lỏng dùng qua đường miệng bao gồm dicanxi phosphat và chất pha loãng như nước và rượu, ví dụ, etanol, rượu benzyl và rượu polyetylen, có hoặc không bổ sung chất hoạt động bề mặt, chất tạo hỗn dịch hoặc chất nhũ hóa dược dụng. Các nguyên liệu khác nhau khác có thể có mặt ở dạng màng bao hoặc theo cách khác, để làm thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều. Ví dụ, viên nén, viên tròn hoặc viên nang có thể được bọc bằng senlac, đường hoặc cả hai.

Dạng bột và dạng hạt phân tán được là thích hợp để bào chế hỗn dịch nước. Các dạng nêu trên cung cấp hoạt chất phối trộn với chất phân tán hoặc chất làm ẩm, chất tạo hỗn dịch và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc chất làm ẩm và chất tạo hỗn dịch thích hợp được minh họa bởi các chất đã nêu ở trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ các chất làm ngọt, chất tạo hương và chất tạo màu mô tả ở trên, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ dịch dầu-trong-nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như parafin lỏng hoặc hỗn hợp của các dầu thực vật. Chất nhũ hóa thích hợp có thể là (1) gôm có trong tự nhiên như gôm acaxia và gôm tragacanth, (2) phosphatit có trong tự nhiên như đậu tương và lexithin, (3) este hoặc este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat, (4) các sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa các chất tạo ngọt và tạo hương.

Hỗn dịch dạng dầu có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ như dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu

khoáng như parafin lỏng. Hỗn dịch dạng dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ như sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Huyền phù này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat; một hoặc nhiều chất tạo màu; một hoặc nhiều chất tạo hương; và một hoặc nhiều chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin.

Xi-rô và cồn ngọt có thể được phối chế với chất tạo ngọt, ví dụ như glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm như vậy cũng có thể chứa chất làm dịu và chất bảo quản, như metyl và propyl paraben và chất tạo hương và chất tạo màu.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa, tức là, theo đường dưới da, đường tĩnh mạch, đường trong ổ mắt, đường trong bao hoạt dịch, đường trong bắp, hoặc đường trong phúc mạc, ở dạng bào chế phân liều tiêm chứa hợp chất, tốt hơn trong chất pha loãng chấp nhận được về mặt sinh lý với chất mang dược dụng mà có thể ở dạng dung dịch vô khuẩn hoặc hỗn hợp của các dung dịch như nước, nước muối, dung dịch dextroza và các dung dịch đường liên quan, rượu như rượu etanol, isopropanol, hoặc hexadexyl, glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol, glyxerol ketal như 2,2-dimetyl-1,1-dioxolan-4-metanol, ete như poly(etylen glycol) 400, dầu, axit béo, este của axit béo hoặc glyxerit của axit béo, hoặc glyxerit axit béo axetyl hóa, có hoặc không có bổ sung chất hoạt động bề mặt dược dụng như xà phòng hoặc chất tẩy, chất tạo huyền phù như pectin, carbome, metyxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hoặc cacboxymetylxenluloza, hoặc chất nhũ tương hóa và các chất phụ gia dược khác.

Ví dụ về các dầu có thể được sử dụng trong các dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế là dầu có nguồn gốc từ dầu mỏ, dầu động vật, thực vật hoặc nguồn gốc tổng hợp, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu tương, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu ôliu, mỡ khoáng và dầu khoáng. Axit béo thích hợp bao gồm axit oleic, axit stearic, axit isostearic và axit myristic. Este của axit béo thích hợp là, ví dụ, etyl oleat và isopropyl myristat. Xà phòng thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm với axit béo, amoni, và muối trietanolamin và các chất tẩy thích hợp bao gồm chất tẩy cation, ví dụ dimetyl dialkyl amoni halogenua, alkyl pyridini halogenua, và alkylamin axetat; chất tẩy anion, ví dụ, alkyl, aryl, và olefin sulfonat, alkyl, olefin, ete và monoglyxerit

sulfat, và sulfosucxinat; chất tẩy không ion, ví dụ, amin oxit béo, axit béo alkanolamit, và các copolyme poly(oxyetylenoxypropylen) hoặc etylen oxit hoặc propylen oxit; và chất tẩy lưỡng tính, ví dụ, các muối alkyl-beta-aminopropionat, và muối 2-alkylimidazolin amoni bậc bốn, cũng như hỗn hợp của chúng.

Các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế thường chứa hoạt chất trong dung dịch với lượng từ 0,5% đến 25% theo khối lượng. Các chất bảo quản và chất đệm cũng có thể được sử dụng theo cách có lợi. Để giảm thiểu đến mức thấp nhất hoặc loại bỏ sự kích ứng tại vị trí tiêm, dược phẩm như vậy có thể chứa chất hoạt động bề mặt không ion có chỉ số cân bằng ưa nước - ưa béo (hydrophile-lipophile balance - HLB) tốt hơn nằm trong khoảng từ 12 đến 17. Lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm như vậy tốt hơn nằm trong khoảng từ 5% đến 15% theo khối lượng. Chất hoạt động bề mặt có thể là thành phần đơn có chỉ số HLB nêu trên hoặc có thể là hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần có chỉ số HLB mong muốn.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là nhóm các este polyetylen sorbitan của axit béo, ví dụ, sorbitan monooleat và các sản phẩm cộng phân tử lượng cao của etylen oxit với bazơ kị nước, được tạo ra bằng phản ứng ngưng tụ giữa propylen oxit với propylen glycol.

Dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch nước tiêm được vô khuẩn. Huyền phù như vậy có thể được phối chế theo các phương pháp đã biết sử dụng các chất phân tán hoặc tạo ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp, ví dụ như natri cacboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm tragacanth và gôm acaxia; chất phân tán hoặc tạo ẩm có thể là phosphatit xuất hiện tự nhiên như lexithin, sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadeca-etylenoxyxetanol, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este từng phần thu được từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este từng phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat.

Chế phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc, sử dụng được theo đường ngoài tiêu hóa. Chất pha loãng và dung môi có thể được sử dụng là, ví dụ, nước, dung

dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương và dung dịch glucoza đẳng trương. Ngoài ra, các dầu cố định vô khuẩn thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, dầu ôn hòa cố định bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong việc bào chế các chế phẩm tiêm.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng viên đặt để dùng thuốc theo đường trực tràng. Chế phẩm như vậy có thể được điều chế bằng cách kết hợp thuốc với tá dược không gây kích thích phù hợp, tá dược này là dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng là dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Nguyên liệu như vậy là, ví dụ, bơ cacao và polyetylen glycol.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm dạng liposom, vi cầu polyme và gel polyme đã biết trong lĩnh vực này.

Có thể mong muốn hoặc cần phải đưa dược phẩm vào bệnh nhân bằng dụng cụ phân phối cơ học. Hướng dẫn và sử dụng dụng cụ phân phối cơ học để phân phối dược phẩm là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, kỹ thuật dùng trực tiếp để đưa thuốc trực tiếp vào não thường liên quan đến việc đặt ống phân phối thuốc vào trong hệ não thất của bệnh nhân để đi vòng qua hàng rào máu não. Một hệ phân phối có thể cấy được như vậy, được sử dụng để vận chuyển thuốc tới những vùng giải phẫu đặc trưng của cơ thể, được mô tả trong patent Mỹ số 5,011,472, cấp ngày 30/04/1991.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần kết hợp dược dụng thông thường khác, thường được gọi là chất mang hoặc chất pha loãng, nếu cần hoặc nếu muốn. Các quy trình thông thường để bào chế các chế phẩm như vậy ở dạng liều thích hợp có thể được sử dụng.

Các thành phần và phương thức như vậy bao gồm các loại được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau, mỗi tài liệu trong số này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349 ; and Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Các thành phần dược sử dụng thông thường có thể được sử dụng khi thích hợp để bào chế chế phẩm cho đường dùng dự định bao gồm:

chất axit hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit xitric, axit fumaric, axit clohydric, axit nitric);

chất kiềm hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch amoniac, amoni cacbonat, dietanolamin, monoetanolamin, kali hydroxit, natri borat, natri cacbonat, natri hydroxit, trietanolamin, trolamin);

chất hấp phụ (ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột xenluloza và than hoạt tính);

chất đẩy sol khí (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbon dioxit, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ và $CClF_3$);

chất thay thế không khí (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ và argon);

chất bảo quản chống nấm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit benzoic, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, natri benzoat);

chất bảo quản chống vi khuẩn (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, rượu benzylic, xetylpyridini clorua, clobutanol, phenol, rượu phenyletyl, phenyl thủy ngân nitrat và thimerosal);

chất chống oxy hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, hydroxyanisol butyl hóa, hydroxytoluen butyl hóa, axit hypophosphic, monothioglyxerol, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri formaldehyt sulfoxylat, natri metabisulfit);

chất kết dính (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme khối, cao su tự nhiên và tổng hợp, polyacrylat, polyuretan, silicon, polysiloxan và copolyme styren-butadien) ;

chất đệm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali metaphosphat, dikali phosphat, natri axetat, natri xitrat khan và natri xitrat dihydrat)

chất mang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xi-rô acaxia, xi-rô thơm, cồn ngọt thơm, xi-rô anh đào, xi-rô cacao, xi-rô cam, xi-rô, dầu ngô, dầu khoáng, dầu lạc, dầu vừng, dung dịch tiêm natri clorua kìm khuẩn và nước cất tiêm kìm khuẩn)

chất tạo chelat (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, edetat dinatri và axit edetic)

chất tạo màu (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel và oxit sắt đỏ);

chất làm trong (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bentonit);

chất nhũ hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acaxia, xetomacrogol, rượu xetyl, glyxeryl monostearat, lexithin, sorbitan monooleat, polyoxyetylen 50 monostearat);

chất bao nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin và xenluloza axetat phtalat)

chất tạo hương (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu hồi, dầu quế, cacao, mentol, dầu cam, dầu bạc hà và vanilin);

chất gây ẩm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol, propylen glycol và sorbitol);

chất tán bột mịn (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng và glyxerin);

dầu (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu lạc, dầu khoáng, dầu ôliu, dầu lạc, dầu vừng và dầu thực vật);

nền mỡ (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lanolin, mỡ ưa nước, mỡ polyetylen glycol, mỡ khoáng, mỡ khoáng ưa nước, mỡ trắng, mỡ vàng và mỡ nước hoa hồng);

chất tăng thấm (phân phối qua da) (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu một lần hoặc rượu nhiều lần, rượu đơn hóa trị hoặc đa hóa trị, rượu béo no hoặc không no, este béo no hoặc không no, axit dicacboxylic no hoặc không no, tinh dầu, dẫn xuất phosphatidyl, xephalin, terpen, amit, ete, keton và ure)

chất dẻo hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl phtalat và glyxerol);

dung môi (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, glyxerol, isopropanol, dầu khoáng, axit oleic, dầu lạc, nước tinh khiết, nước cất tiêm, nước cất tiêm vô khuẩn và nước tưới rửa vô khuẩn);

chất hồ cứng (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu xetylic, sáp este xetyl, sáp vi tinh thể, parafin, rượu stearyl, sáp trắng và sáp vàng);

nền thuốc đặt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao và polyetylen glycol (hỗn hợp));

chất hoạt động bề mặt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbat 80, natri lauryl sulfat và sorbitan mono-palmitat);

chất tạo huyền phù (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thạch agar, bentonit, carbome, cacboxymetylxenluloza natri, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, cao lanh, metylxenluloza, tragacanth và veegum);

chất tạo ngọt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aspartam, dextroza, glyxerol, manitol, propylen glycol, sacarin natri, sorbitol và sucroza);

chất chống dính viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat và bột talc);

chất kết dính viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acaxia, axit alginic, cacboxymetylxenluloza natri, đường nén, etylxenluloza, gelatin, dung dịch glucoza, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon không liên kết ngang và tinh bột gelatin hóa sơ bộ);

chất hòa tan viên nén và viên nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diaxit canxi phosphat, cao lanh, lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, canxi cacbonat kết tủa, natri cacbonat, natri phosphat, sorbitol và tinh bột);

chất bao viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch glucoza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat và senlac);

tá dược ép trực tiếp viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diaxit canxi phosphat);

chất phân rã viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alginic, cacboxymetylxenluloza canxi, xenluloza vi tinh thể, polacrilin kali, polyvinylpyrolidon liên kết ngang, natri alginat, natri tinh bột glycolat và tinh bột);

chất làm trượt viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, keo silic oxit, tinh bột ngô và bột talc);

chất làm trơn viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, axit stearic và kẽm stearat);

chất làm mờ đục viên nén/viên nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, titan dioxit);

chất tạo bóng viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp carnuba và sáp trắng);

chất làm đặc (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp ong, rượu xetyl và parafin);

chất tạo trương lực (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dextroza và natri clorua);

chất tăng cường độ nhớt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alginic, bentonit, carbome, cacboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon, natri alginat và tragacanth); và

chất làm ẩm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, heptadecaetylen oxyxetanol, lexithin, sorbitol monooleat, polyoxyetylen sorbitol monooleat và polyoxyetylen stearat).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được minh họa như dưới đây:

Dung dịch vô trùng dùng theo đường tĩnh mạch: Dung dịch 5mg/mL chứa hợp chất mong muốn theo sáng chế có thể được tạo ra nhờ sử dụng nước cất tiêm vô khuẩn và độ pH được hiệu chỉnh nếu cần thiết. Dung dịch được pha loãng để sử dụng 1 đến 2mg/ml cùng với dextroza 5% vô khuẩn và được dùng ở dạng truyền tĩnh mạch trong thời gian khoảng 60 phút.

Bột đông khô để dùng theo đường tĩnh mạch: Chế phẩm vô khuẩn có thể được điều chế bằng (i) từ 100 đến 1000mg hợp chất mong muốn theo sáng chế ở dạng bột đông khô, (ii) 32 đến 327mg/mL natri xitrat, và (iii) từ 300 đến 3000mg Dextran 40. Công thức phối chế được hoàn nguyên bằng nước muối hoặc dextroza 5% để tiêm vô khuẩn tới nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20mg/mL, sản phẩm này được pha loãng thêm bằng nước muối hoặc dextroza 5% tới nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2

đến 0,4mg/mL, và được dùng theo cách tiêm liều cao trong tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch trong thời gian từ 15 đến 60 phút.

Hỗn dịch dùng trong bắp: Dung dịch hoặc hỗn dịch dưới đây có thể được bào chế, để tiêm trong bắp:

50 mg/mL hợp chất mong muốn theo sáng chế, không hòa tan trong nước

5 mg/mL natri carboxymetylxenuloza

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL natri clorua

9 mg/mL rượu benzylic

Viên nang vỏ cứng: Số lượng lớn viên nang đơn vị được điều chế bằng cách nạp đầy vào mỗi một viên nang galantin cứng hai phần bằng 100mg hoạt chất dạng bột, 150mg lactoza, 50mg xenluloza và 6mg magie stearat.

Viên nang gelatin mềm: Hỗn hợp gồm hoạt chất trong dầu ăn như dầu đậu tương, dầu hạt bông hoặc dầu ôliu được điều chế và được bơm bằng bơm dịch chuyển dương vào trong gelatin nóng chảy để tạo ra viên nang gelatin mềm chứa 100mg hoạt chất. Viên nang được rửa sạch và làm khô. Hoạt chất có thể được hòa tan trong hỗn hợp của polyetylen glycol, glyxerin và sorbitol để điều chế hỗn hợp thuốc có thể trộn lẫn với nước.

Viên nén: Số lượng lớn viên nén được điều chế theo phương thức thông thường, sao cho đơn vị liều lượng là 100mg hoạt chất, 0,2mg silic dioxit dạng keo, 5mg magie stearat, 275mg xenluloza vi tinh thể, 11mg tinh bột, và 98,8mg lactoza. Nguyên liệu bao dạng nước và không ở dạng nước thích hợp có thể được phủ để tăng cường vị dễ chịu, cải thiện vẻ bên ngoài và độ ổn định hoặc để làm chậm sự hấp thụ.

Viên nén/viên nang giải phóng nhanh: Đây là các dạng bào chế rắn để uống được tạo ra theo các quy trình thông thường và quy trình mới. Dạng đơn vị này được dùng theo đường uống không cần nước để hòa tan ngay và phân phối thuốc. Hoạt chất được kết hợp trong dịch lỏng chứa thành phần như đường, gelatin, pectin và chất làm ngọt. Dịch lỏng này được rắn hóa thành viên nén hoặc viên nén dài bằng các kỹ thuật đông khô và chiết ở trạng thái rắn. Các hợp chất thuốc có thể được ép nén cùng với đường và polyme nhớt đàn hồi và nhiệt đàn hồi hoặc các thành phần sủi bọt để tạo ra các nền xốp dự định để giải phóng nhanh, không cần nước.

Liều lượng và cách dùng

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu ích trong điều trị các rối loạn và/hoặc bệnh do ảnh hưởng của P2X4, bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng các thử nghiệm dược lý chuẩn để xác định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú, và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh này. Liều hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng xác định được để điều trị từng chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi trong phạm vi rộng theo các cân nhắc về hợp chất và đơn vị liều lượng cụ thể sử dụng, phương thức sử dụng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần sử dụng sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 200 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu ích trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến ba lần một ngày đến một lần mỗi 4 tuần. Ngoài ra, "những ngày nghỉ thuốc" trong đó, bệnh nhân không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng chung giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 0,5mg đến 1500mg hoạt chất và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều đơn vị dùng qua đường miệng được ưu tiên để sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg thể trọng một đến ba lần mỗi ngày đến một lần mỗi tuần. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong bắp, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường trực tràng tốt hơn là từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường âm đạo tốt hơn là từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác độ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường tại chỗ tốt hơn là từ 0,1 đến 200mg được dùng từ một đến bốn lần mỗi ngày. Nồng độ qua da tốt hơn là nồng độ cần thiết để duy trì liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường xông hít tốt hơn là từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este dược dụng hoặc hỗn hợp của chúng có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Thuật ngữ "tổ hợp" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể có mặt ở dạng tổ hợp cố định, tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần.

"Tổ hợp cố định" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được xác định là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu cùng có mặt trong một dạng liều đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu có mặt trong một đơn vị mà không nằm trong hỗn hợp.

Tổ hợp không cố định hoặc "kit nhiều thành phần" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và được xác định là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về tổ hợp không cố định hoặc kit nhiều thành phần là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất đã nêu và hoạt chất thứ hai đã nêu tồn tại riêng biệt. Các thành phần của tổ hợp không cố định hoặc kit nhiều thành phần có thể được sử dụng theo cách riêng rẽ, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không chấp nhận được. Sáng chế đề cập đến các tổ hợp như vậy.

Các dược phẩm kết hợp này có thể là các chất khác có tác dụng chống tăng sinh, chống cảm thụ đau và/hoặc chống viêm ví dụ như để điều trị khối u máu, khối u rắn và/hoặc sự di căn của chúng và/hoặc các chất để điều trị các hội chứng đau khác nhau và/hoặc các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế cũng đề xuất cả các tổ hợp này.

Các chất chống tăng sinh cao khác thích hợp để dùng với chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất đã được xác nhận là sử dụng được trong điều trị bệnh u tân sinh trong tài liệu: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), Molinoff *et al.*, do McGraw-Hill xuất bản, trang 1225-1287, (1996), được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, đặc biệt các tác nhân chống ung thư (hóa trị liệu) như được xác định trên đây.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất trị liệu dạng hormon đã biết.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với các thuốc tránh thai dạng hormon. Các thuốc tránh thai dạng hormon có thể được dùng qua đường miệng, dưới da, qua da, trong tử cung hoặc trong âm đạo, ví dụ dưới dạng các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng kết hợp (Combined Oral Contraceptives - COC) hoặc dưới dạng thuốc tránh thai chỉ chứa progestin (Progestin-Only-Pills - POP) hoặc dưới dạng các dụng cụ chứa hormon như que cấy, tấm dán hoặc vòng đặt trong âm đạo.

Các COC gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc tránh thai hoặc phương pháp tránh thai mà bao gồm tổ hợp của estrogen (estradiol) và progestogen (progestin). Phần estrogen có trong hầu hết các COC ethinyl estradiol. Một số COC chứa estradiol hoặc estradiol valerat.

Các COC này chứa các progestin norethynodrel, norethindron, norethindron axetat, ethynodiol axetat, norgestrel, levonorgestrel, norgestimat, desogestrel, gestoden, drospirenon, dienogest, hoặc nomegestrol axetat.

Các thuốc tránh thai bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, Yasmin, Yaz, cả hai thuốc này đều chứa ethinyl estradiol và drospirenon; Microgynon hoặc Miranova chứa levonorgestrel và ethinyl estradiol; Marvelon chứa ethinyl estradiol và desogestrel; Valette chứa ethinyl estradiol và dienogest; Belara và Enriqa chứa ethinyl estradiol và chlormadinonaxetat; Qlaira chứa estradiol valerat và dienogest làm các hoạt chất; và Zoely chứa estradiol và normegestrol.

POP là các thuốc tránh thai mà chỉ chứa các progestogen tổng hợp (các progestin) và không chứa estrogen. Chúng thường được biết là các thuốc tránh thai nhỏ.

POP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Cerazette chứa desogestrel; Microlut chứa levonorgestrel và Micronor chứa norethindron.

Các dạng chỉ chứa progeston khác là các dụng cụ đặt trong tử cung (intrauterine devices - IUD), ví dụ Mirena chứa levonorgestrel hoặc các thuốc tiêm, ví dụ Depo-Provera chứa medroxyprogesteron axetat, hoặc các que cấy, ví dụ Implanon chứa etonogestrel.

Các dụng cụ chứa hormon khác có tác dụng tránh thai mà thích hợp để kết hợp với các hợp chất theo sáng chế là các vòng đặt âm đạo như Nuvaring chứa ethinyl estradiol và etonogestrel hoặc các hệ qua da như tấm dán tránh thai, ví dụ Ortho-Evra chứa ethinyl estradiol và norelgestromin hoặc Apleek (Lisvy) chứa ethinyl estradiol và gestoden.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) kết hợp với COC hoặc POP hoặc các dạng chỉ chứa progestin khác cũng như các vòng đặt âm đạo hoặc các tấm dán tránh thai như nêu trên.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân trị liệu hoặc các hoạt chất, mà đã được phê chuẩn hoặc vẫn đang được phát triển để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến hoặc qua trung gian P2X4.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh đường niệu, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với chất bất kỳ mà có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu trong các chỉ định sau đây:

- các tình trạng bệnh lý đường niệu bao gồm các bệnh có liên quan đến tắc nghẽn đường ra từ bàng quang; các tình trạng tiểu són như giảm thể tích bàng quang,

tăng tần suất tiểu tiện, tiểu són cấp kỳ, són tiểu khi tăng áp lực bụng, hoặc tăng phản ứng bàng quang; phì đại tuyến tiền liệt lành tính; tăng sản tuyến tiền liệt; viêm tuyến tiền liệt; tăng phản xạ cơ chóp; bàng quang tăng hoạt và các triệu chứng có liên quan đến bàng quang tăng hoạt trong đó các triệu chứng này cụ thể là tăng tần suất tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu gấp hoặc tiểu són cấp kỳ; quá mẫn khung chậu; viêm niệu đạo; viêm tuyến tiền liệt; đau tiền liệt tuyến; viêm bàng quang, cụ thể là viêm bàng quang kẽ; quá mẫn bàng quang vô căn; bệnh thận dạng hội chứng hyperprostaglandin E, hội chứng Bartter cổ điển.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng bàng quang quá hoạt và các triệu chứng liên quan đến chứng bàng quang quá hoạt, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm cùng với liệu pháp hành vi như chế độ ăn, lối sống, hoặc luyện tập bàng quang, với các chất chống tiết cholin như oxybutynin, tolterodin, propiverin, solifenacin, darifenacin, trospium, fesoterdin; các chất chủ vận ß-3 như mirabegron; các độc tố thần kinh như onabutolinumtoxin A; hoặc các chất chống trầm cảm như imipramin, duloxetin.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng viêm bàng quang kẽ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm cùng với liệu pháp hành vi như chế độ ăn, lối sống, hoặc luyện tập bàng quang với các pentosan như elmiron; chất chống trầm cảm như amitriptylin, imipramin; hoặc chất kháng histamin như loratadin.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh phụ khoa, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với chất bất kỳ mà có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu trong các chỉ định sau đây:

đau bụng kinh, bao gồm đau bụng kinh nguyên phát và thứ phát; đau giao hợp; lạc nội mạc tử cung; đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung; các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau bụng cấp tính và mạn tính, đau bụng kinh, đau giao hợp, khó tiểu tiện, hoặc khó đại tiện.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng đau bụng kinh, bao gồm đau bụng kinh nguyên phát và thứ phát; đau giao hợp; lạc nội mạc tử cung và đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với việc điều trị ức chế rụng trứng, cụ thể là với các COC nêu trên đây hoặc với các tấm dán tránh thai

như Ortho-Evra hoặc Apleek (Lisvy); hoặc với các progestogen như dienogest (Visanne); hoặc với các chất tương tự GnRH, cụ thể là các chất chủ vận và các chất đối kháng GnRH, ví dụ leuprorelin, nafarelin, goserelin, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; hoặc với các androgen: danazol.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh có liên quan đến đau hoặc các hội chứng đau, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với chất bất kỳ mà có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu trong các chỉ định sau đây:

các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến đau như chứng tăng cảm đau, loạn cảm đau, các rối loạn chức năng ruột, (như hội chứng ruột dễ bị kích thích) và bệnh viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp), hội chứng bỏng rát miệng, bỏng, đau nửa đầu hoặc đau đầu từng cơn, tổn thương dây thần kinh, tổn thương dây thần kinh do chấn thương, tổn thương sau chấn thương (gồm gãy và các tổn thương do thể thao), viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, nhiễm độc, tổn thương do thiếu máu cục bộ, viêm bàng quang kẽ, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh tiểu đường, viêm khớp mạn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, bệnh thần kinh do HIV và do điều trị HIV.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân dược lý và các hợp chất khác mà được dự định để điều trị các bệnh viêm, đau do viêm hoặc các tình trạng đau nói chung.

Ngoài các dược phẩm đã được biết rõ mà đã được phê chuẩn và có bán trên thị trường, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các chất ức chế họ thụ thể purino P2X (ví dụ, P2X3 và P2X7), với các chất ức chế IRAK4, với các chất ức chế PTGES và với các chất đối kháng thụ thể prostanoid EP4.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các tác nhân điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung dược lý, được dự định để điều trị các bệnh viêm, đau do viêm hoặc các tình trạng đau nói chung và/hoặc cản trở sự tăng sinh lạc nội mạc tử cung và các triệu chứng liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung, cụ thể là với các chất ức chế Aldo-keto-reductaza1C3 (AKR1C3) và với các kháng thể phong bế chức năng của thụ thể prolactin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân dược lý và các hợp chất khác mà được dự định để điều trị, ngăn ngừa hoặc quản lý bệnh ung thư.

Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với 131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, axit alendronic, alitretinoin, altretamin, amifostine, aminoglutethimide, Hexyl aminolevulinate, amrubicin, amsacrine, anastrozole, ancestim, anethole dithiolethione, angiotensin II, antithrombin III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, arsenic trioxit, asparaginase, axitinib, azacitidine, basiliximab, belotecan, bendamustine, belinostat, bevacizumab, bexarotene, bicalutamit, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, canxi folinat, canxi levofolinat, capecitabine, capromab, carboplatin, carfilzomib, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cidofovir, cinacalcet, cisplatin, cladribine, axit clodronic, clofarabine, copanlisib, crisantaspase, xyclophosphamit, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotide, deslorelin, dexrazoxane, dibrospidium clorua, dianhydrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabine, enzalutamit, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exemestane, fadrozole, fentanyl, filgrastim, fluoxymesteone, floxuridine, fludarabine, flouracil, flutamit, axit folinic, formestane, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, meglumine của axit gadoteric, gadoversetamit, axit gadoxetic, gallium nitrat, ganirelix, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelin, granisetron, yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamit, hạt I-125, lansoprazol, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, ifosfamit, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, axit incadronic, ingenol mebutate, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol,

ixabepilone, lanreotide, lapatinib, Iasocholine, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, levonorgestrel, levothyroxine natri, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteone, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, mesna, methadone, methotrexate, methoxsalen, metylaminolevulinate, metylprednisolone, metyltestosterone, metirosine, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, morphin hydroclorua, morphin sulfat, nabilone, nabiximols, nafarelin, naloxone + pentazocine, naltrexone, nartograstim, nedaplatin, nelarabine, axit neridronic, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamit, nimorazol, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, omaxetaxine mepesucxinat, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, oxaliplatin, oxycodone, oxymetholone, ozogamicine, liệu pháp gen p53, paclitaxel, palifermin, hạt paladi-103, palonosetron, axit pamidronic, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, Perflubutane, perfosfamit, Pertuzumab, picibanil, pilocarpine, pirarubicin, pixantrone, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polyvinylpyrolidon + natri hyaluronat, polysacarit-K, pomalidomide, ponatinib, porfimer natri, pralatrexate, prednimustine, prednisone, procarbazine, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, radium-223 clorua, radotinib, raloxifene, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustine, rasburicase, razoxane, refametinib, regorafenib, axit risedronic, reni-186 etidronate, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib, samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretin, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, natri glycididazol, sorafenib, stanozolol, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tapentadol, tasonermin, teceleukin, technetium (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, thyrotropin alfa, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, tramadol, trastuzumab,

trastuzumab emtansine, treosulfan, tretinoin, trifluridine + tipiracil, trilostane, triptorelin, trametinib, trofosfamit, thrombopoietin, tryptophan, ubenimex, valatinib, valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, vismodegib, vorinostat, vorozole, vi cầu thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubicin.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các hoạt chất mà đã được biết rõ để điều trị chứng đau liên quan đến bệnh ung thư và bệnh đau mạn tính. Các kết hợp như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các opioit bước II như codein phosphat, dextropropoxyphen, dihydrocodein, Tramadol), các opioit bước III như morphin, fentanyl, buprenorphin, oxymorphon, oxycodon và hydromorphon; và các dược phẩm khác được sử dụng để điều trị chứng đau do bệnh ung thư như các steroit như Dexamethason và metylprednisolon; các bisphosphonat như Etidronat, Clodronat, Alendronat, Risedronat, và Zoledronat; các chất chống trầm cảm ba vòng như Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin và Doxepin; các chất chống chứng loạn nhịp tim nhóm I như mexiletin và lidocain; các chất chống co giật như carbamazepin, Gabapentin, oxcarbazepin, phenytoin, pregabalin, topiramat, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital và phenobarbital.

Các phương pháp thử nghiệm đặc tính dược lý hoặc dược phẩm cụ thể là đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng, sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, mà còn bao hàm toàn bộ các biến thể của các phương án này miễn là chúng nằm trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế một cách cụ thể nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các hợp chất khác theo sáng chế, mà quy trình điều chế chúng không được mô tả một cách rõ ràng, có thể được điều chế theo cách tương tự.

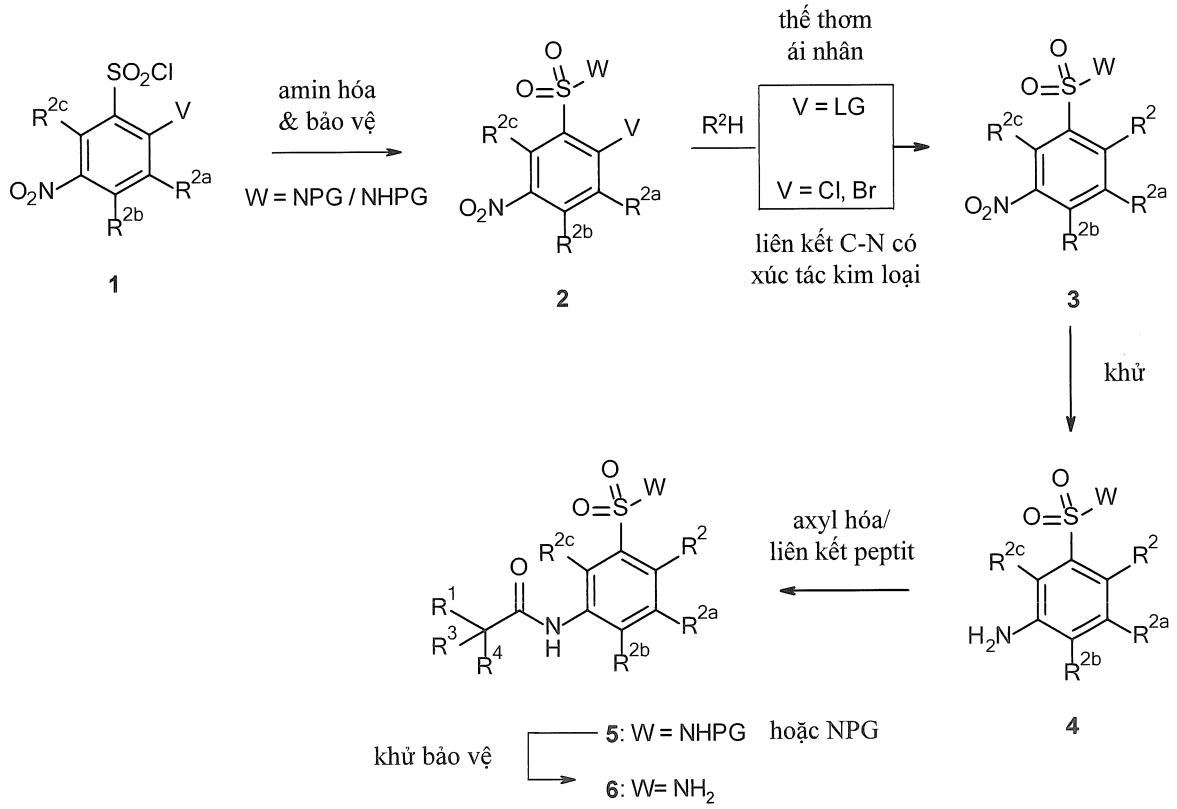
Các hợp chất, được đề cập trong các ví dụ và muối của chúng là các phương án được ưu tiên của sáng chế cũng như yêu cầu bảo hộ bao hàm toàn bộ các sự kết hợp bổ sung của các gốc của hợp chất có công thức (I) như được bộc lộ trong các ví dụ cụ thể.

Thuật ngữ "theo" trong phần thử nghiệm được sử dụng theo nghĩa mà quy trình được đề cập đến sẽ được sử dụng "theo cách tương tự với".

Tổng hợp hợp chất

Các sơ đồ và các phương thức sau minh họa các con đường tổng hợp chung cho hợp chất có công thức chung (I), (Ia) và (Ib) theo sáng chế và không dự định giới hạn sáng chế. Rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là thứ tự chuyển đổi như được minh họa trên các Sơ đồ từ 1 đến 5 có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau. Do đó, thứ tự chuyển hóa được minh họa trong các Sơ đồ từ 1 đến 5 không được dự định giới hạn bởi các thứ tự này. Ngoài ra, sự hoán chuyển của các phần tử thế, ví dụ của các gốc R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{11a}, hoặc R^{12} có thể được thực hiện trước và/hoặc sau quá trình chuyển hóa được minh họa. Các chuyển hóa này có thể như việc đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng halogen hóa, thế nguyên tử H bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các chuyển hóa này bao gồm chuyển hóa để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999).

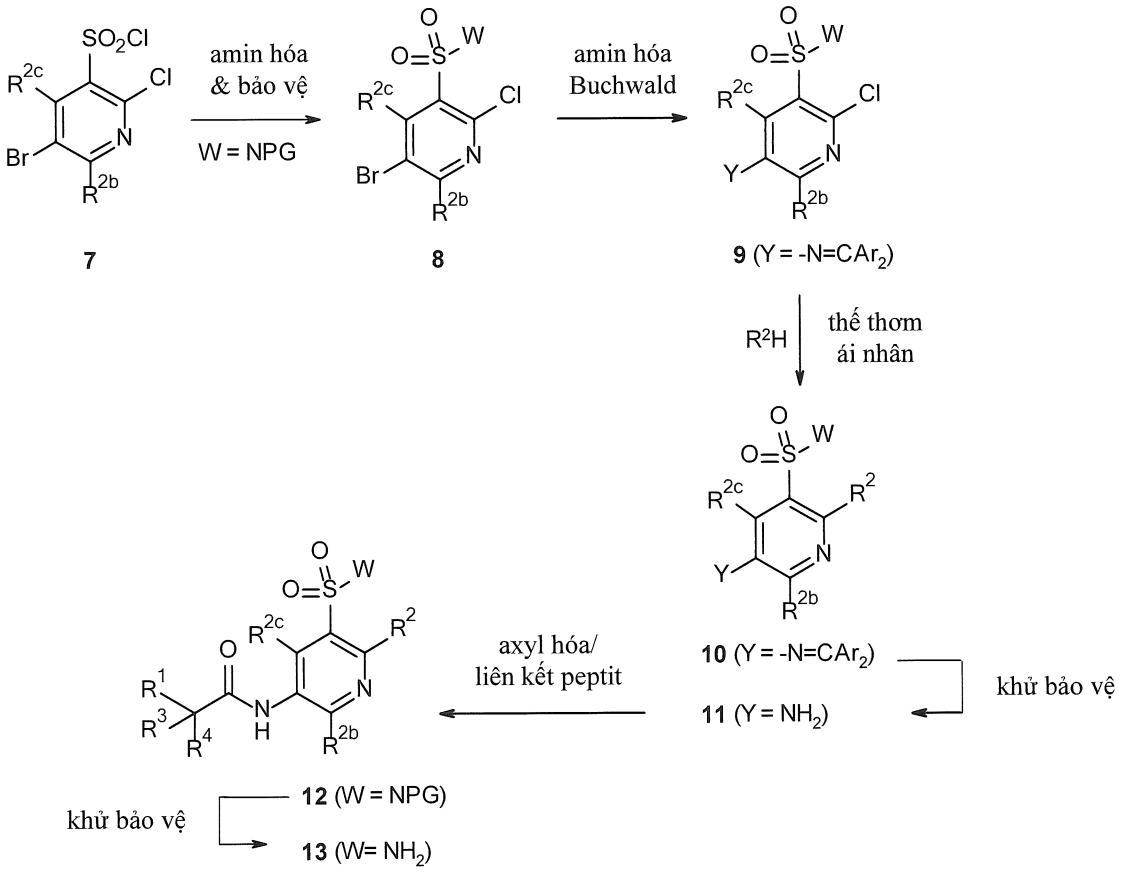
Toàn bộ chất phản ứng được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế là có bán trên thị trường, đã biết trong tài liệu hoặc có thể được điều chế như được mô tả.



Sơ đồ 1: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ia) tương ứng với công thức* **6**; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, và R^4 *là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế; W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen, 2,4-dimetoxybenzyl); V tương ứng với LG, clorua hoặc bromua; LG tương ứng với nhóm rời chuyển (ví dụ, clorua, florua, tosyl);* R^2 *là hệ dị vòng thơm với nitơ ái nhân (ví dụ, pyrazol, imidazol, triazol) và trải qua sự thế thơm ái nhân ở nguyên tử nitơ này.*

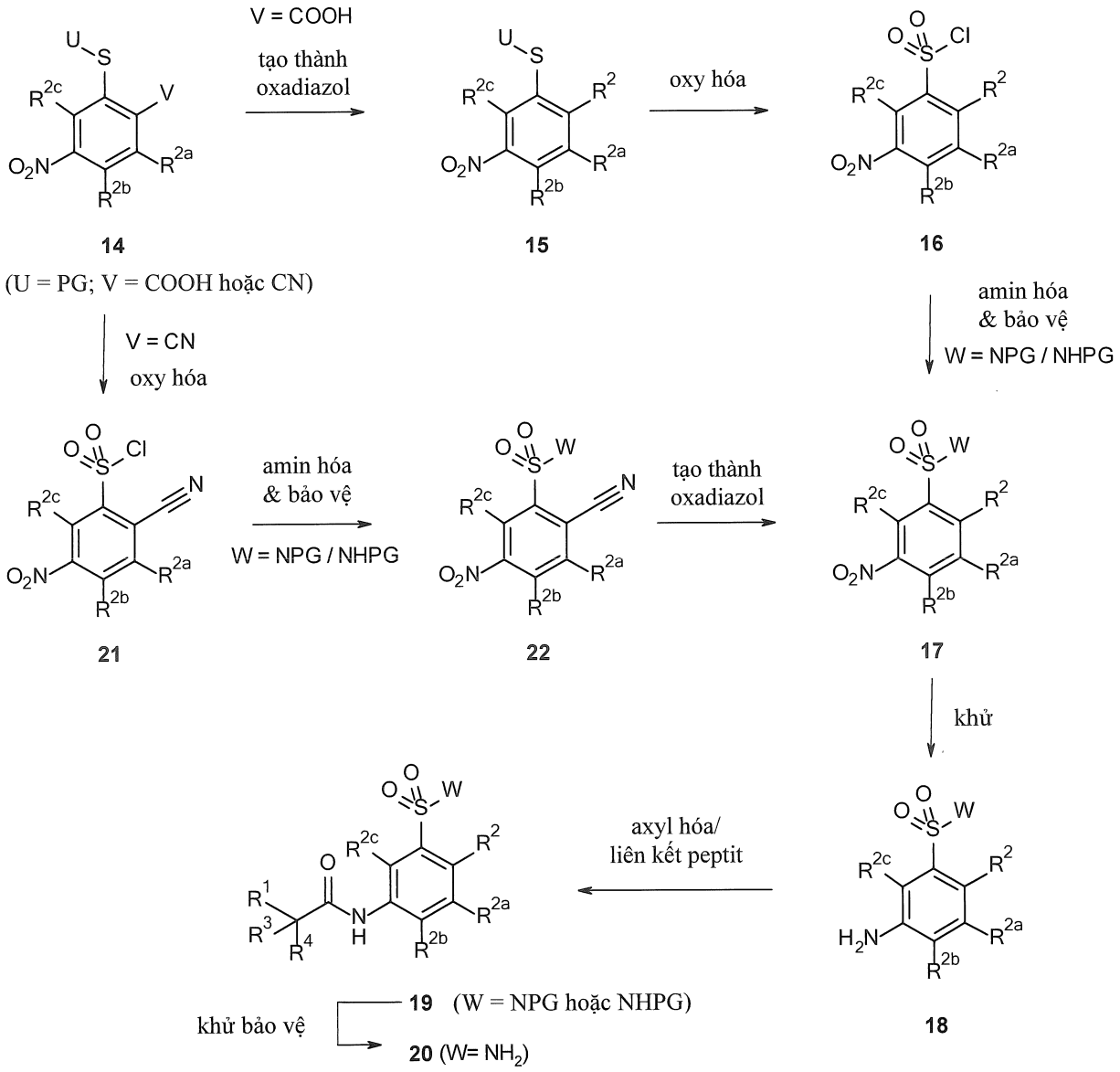
Hợp chất có công thức chung **6** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể chuyển hóa sulfonyl clorua **1** thành sulfonyl amit được bảo vệ **2** và sẽ có thể chọn nhóm bảo vệ PG thích hợp cho các bước sau. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ PG thích hợp là 2,4-dimetoxybenzyl hoặc (dimetylamino)metylen. Trong trường hợp V tương ứng với nhóm rời chuyển LG (ví dụ, florua, clorua, tosyl) hợp chất **2** có thể được chuyển hóa trong phản ứng thế thơm ái nhân trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) và với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, kali cacbonat, xesi cacbonat, …) với hệ dị vòng thơm R^2H chứa nitơ ái nhân (ví dụ, pyrazol, imidazol, triazol, …) thành hợp chất **3**

trong khi tạo thành liên kết C-N mới. Trong trường hợp V tương ứng với clorua hoặc bromua, hợp chất **3** có thể được tạo thành trong phản ứng liên kết C-N có xúc tác kim loại với hệ dị vòng thơm chứa nitơ (ví dụ, 1,2,3-triazol) và với sự có mặt của hệ xúc tác thích hợp (ví dụ, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi / di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin / kali phosphat / toluen). Trong bước tiếp theo, hợp chất nitro **3** có thể được chuyển hóa thành anilin tương ứng **4** bằng cách khử trong điều kiện hydro hóa, trong dung môi phân cực như etanol, metanol, dioxan hoặc tetrahydrofuran với sự có mặt của chất xúc tác dựa trên Pd, Pt, Fe hoặc Sn chẳng hạn. Anilin **4** có thể được chuyển hóa thành amit **5** tương ứng bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết chẳng hạn, như phản ứng của axit carboxylic tương ứng với sự có mặt của chất liên kết, ví dụ, HATU. Trong bước cuối cùng, amit **5** được khử bảo vệ thành sulfonamit **6** mong muốn. Các điều kiện khử bảo vệ phụ thuộc vào nhóm bảo vệ được sử dụng (ví dụ, TFA/diclometan trong trường hợp 2,4-dimetoxybenzyl hoặc dung dịch amoniac/metanol trong trường hợp (dimetylamino)metylen).



Sơ đồ 2: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ib) tương ứng với công thức **13**; R^1, R^{2b}, R^{2c}, R^3, và R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế; W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen); Ar là aryl; R^2 là hệ nguyên tử khác loại với nitơ ái nhân (ví dụ, pyrazol, imidazol, triazol) và trải qua sự thế thơm ái nhân ở nguyên tử nitơ này.*

Hợp chất có công thức chung **13** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 2. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể chuyển hóa sulfonyl clorua **7** thành sulfonyl amit được bảo vệ **8** và sẽ có thể chọn nhóm bảo vệ PG thích hợp cho các bước sau. Ví dụ về nhóm bảo vệ PG thích hợp là (dimetylamino)metylen (phản ứng của sulfonylclorua **7** với amoniac, sau đó phản ứng với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin trong DMF). Bằng cách sử dụng cơ chế bảo vệ và khử bảo vệ, amin hóa Buchwald hợp chất **8** với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp (ví dụ, xem WO2011120026A1) tạo ra hợp chất trung gian **9**. Phản ứng thế thơm ái nhân trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) và với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, kali cacbonat, …) với hệ dị vòng thơm R^2H mà chứa nitơ ái nhân (ví dụ, pyrazol, imidazol, triazol, …) tạo ra pyridin **10**. Khử bảo vệ hợp chất **10** (trong các điều kiện axit trong trường hợp Y = -N=CAr$_2$) được tiếp theo bởi sự chuyển hóa anilin **11** thu được thành amit **12** bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết chẳng hạn, như phản ứng của các axit carboxylic tương ứng với sự có mặt của chất phản ứng liên kết, ví dụ, HATU. Trong bước cuối cùng, amit **12** được bảo vệ thành sulfonamit **13** mong muốn. Các điều kiện khử bảo vệ phụ thuộc vào nhóm bảo vệ được sử dụng (ví dụ, dung dịch amoniac/metanol trong trường hợp (dimetylamino)metylen).

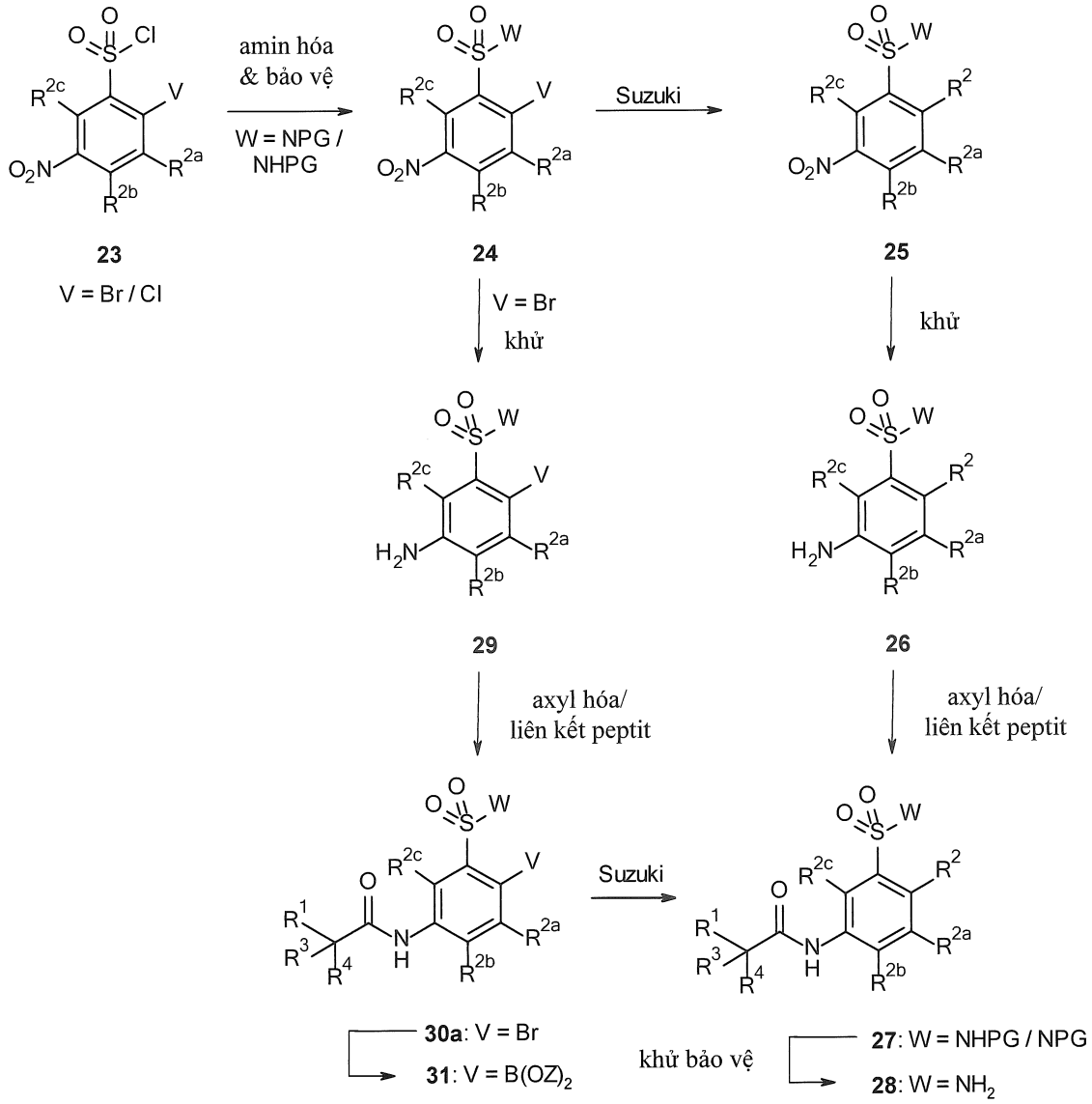


Sơ đồ 3: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ia) tương ứng với công thức* ***20****; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 và R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen, 2,4-dimetoxybenzyl), R^2 tương ứng với oxadiazolyl tùy ý được thế.*

Hợp chất có công thức chung **20** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 3. Bắt đầu từ benzenthiol được bảo vệ **14** (PG: ví dụ, benzyl, benzoyl) với V = COOH, phần tử thế 1,3,4-oxadiazol-2-yl và 1,2,4-oxadiazol-5-yl có thể được điều chế từ nhóm carboxy bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực này (ví dụ, xem WO 2011/028741). Việc chuyển hóa benzenthiol được bảo vệ **15** thành benzensulfonyl clorua **16** có thể được thực hiện bằng cách oxy hóa trong dung môi proton, ví dụ, với *N*-closucxinimit trong axit axetic hoặc với khí clo trong tetraclometan/nước. Sulfonamit **17** tương ứng có thể thu được từ hợp chất trung gian **16** bằng phản ứng của ammoniac hoặc amin bất kỳ trong dung môi không proton như diclometan và axetonitril. Việc khử tiếp đó trong các điều kiện hydro hóa, trong dung môi phân cực như etanol hoặc tetrahydrofuran với sự có mặt của chất xúc tác trên cơ sở Pd, Pt, Fe hoặc Sn chẳng hạn tạo ra dẫn xuất anilin có công thức chung **18**. Việc axyl hóa tiếp đó thành amit tương ứng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết, như phản ứng của axit carboxylic tương ứng với sự có mặt của chất phản ứng liên kết, ví dụ, HATU. Đối với W là nhóm chức amino được bảo vệ, việc khử bảo vệ sau đó bằng axit trifloaxetic (TFA) chẳng hạn, tạo thành hợp chất có công thức chung **20**.

Theo cách khác, bắt đầu từ các hợp chất trung gian **14** với V = CN, việc oxy hóa thành benzensulfonyl clorua **21** có thể được thực hiện với sự có mặt của nitril trong dung môi proton, ví dụ, với *N*-closucxinimit trong axit axetic hoặc với khí clo trong tetraclometan/nước. Sulfonamit **22** tương ứng có thể thu được từ các hợp chất trung gian **21** bằng phản ứng của amoniac hoặc amin bất kỳ trong dung môi không proton như diclometan và axetonitril. Trong bước tiếp theo, nhóm nitril của hợp chất trung gian **22** có thể được chuyển đổi thành sulfonamit với phần tử thế 1,2,4-oxadiazol-2-yl **17** bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, xem WO 2011/028741).

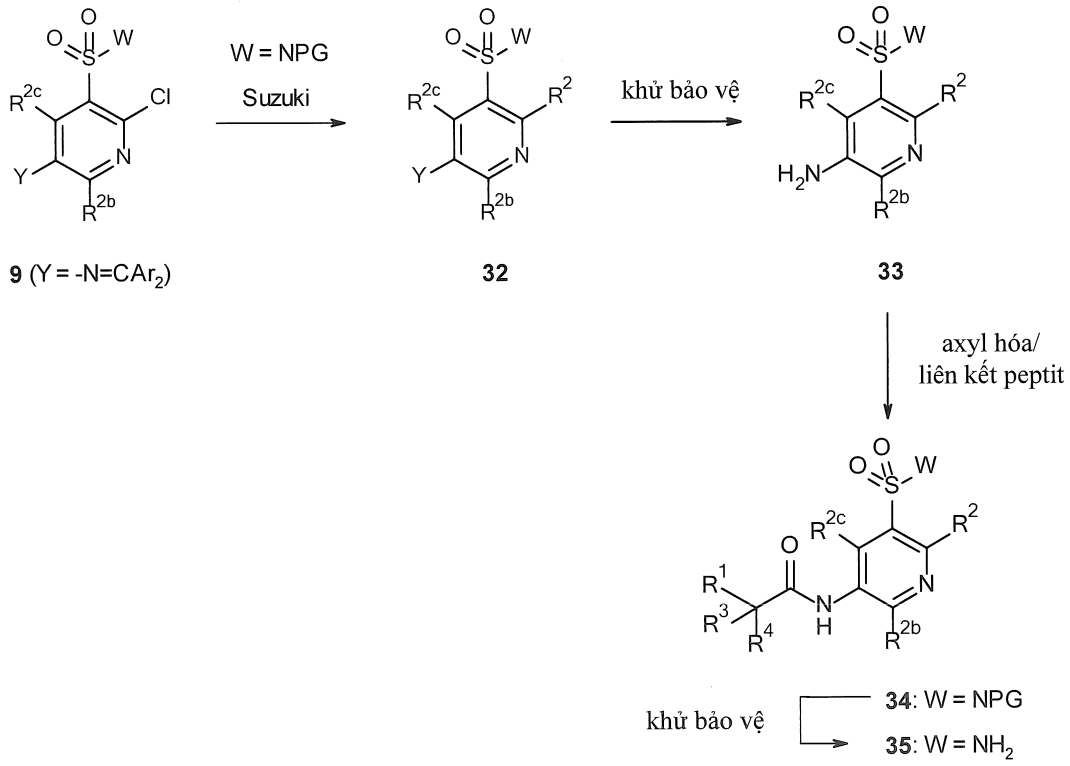


Sơ đồ 4: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ia) tương ứng với công thức **28**; R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 và R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, $B(OZ)_2$ tương ứng với $B(OH)_2$ hoặc $B(O_2C_6H_{12})$ hoặc hỗn hợp gồm cả hai và W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen, 2,4-dimetoxybenzyl).*

Hợp chất có công thức chung **28** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 4. Bắt đầu từ sulfonyl clorua **23** tương ứng (với V là bromua hoặc clorua) các dẫn xuất heteroaryl và aryl được nối với C có thể được điều chế bằng, ví dụ, phản ứng liên kết ngang Suzuki đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc chuyển đổi sulfonamit được bảo vệ **24** thành hợp chất aryl/heteroaryl có công thức chung **25** có thể được thực hiện bằng phản ứng với axit boronic tương ứng (hoặc este

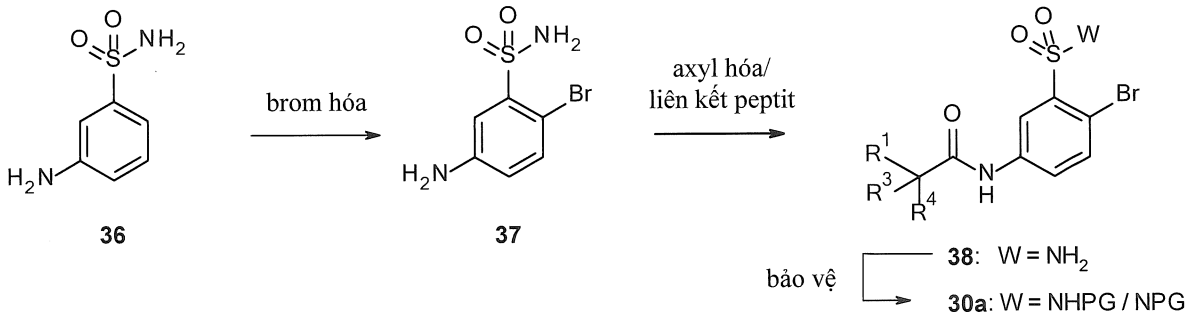
hoặc hỗn hợp gồm cả hai) dưới chất xúc tác paladi trong dung môi proton (ví dụ, isopropanol) hoặc dung môi không proton. Các amin **26** tương ứng có thể thu được từ các hợp chất trung gian **25** bằng cách khử trong các điều kiện hydro hóa, trong dung môi phân cực như etanol hoặc tetrahydrofuran với sự có mặt của chất xúc tác dựa trên Pd, Pt , Fe hoặc Sn chẳng hạn. Việc axyl hóa tiếp đó thành amit **27** tương ứng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết, như phản ứng của axit carboxylic tương ứng với sự có mặt của chất phản ứng liên kết, ví dụ, HATU. Đối với W là nhóm bảo vệ, việc khử bảo vệ sau đó bằng axit trifloaxetic (TFA) chẳng hạn, tạo thành hợp chất có công thức chung **28**.

Theo cách khác, bắt đầu từ các hợp chất trung gian **24** với V = Br, việc khử trong các điều kiện hydro hóa, trong dung môi phân cực như etanol hoặc tetrahydrofuran với sự có mặt của chất xúc tác dựa trên Pt, Fe hoặc Sn tạo thành amin **29**. Amit **30a** tương ứng có thể thu được bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết. Việc aryl hóa / heteroaryl hóa tiếp đó bằng cách sử dụng, ví dụ, chất liên kết ngang có xúc tác paladi tạo ra hợp chất trung gian **27.** Theo cách khác, bromua **30a** có thể được biến đổi thành hợp chất trung gian este/axit boronic **31** tương ứng ($B(OZ)_2$ = $B(OH)_2$ hoặc $B(O_2C_6H_{12})$) và phản ứng tiếp bằng cách sử dụng, ví dụ, chất xúc tác paladi đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để thu được các hợp chất trung gian **27** mà sau khi khử bảo vệ sẽ tạo thành sản phẩm cuối cùng có công thức chung **28**.



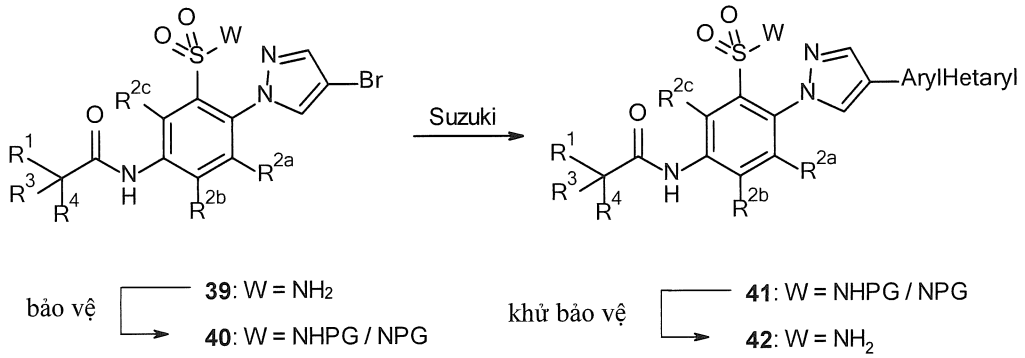
Sơ đồ 5: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ib) tương ứng với công thức **35**; R^1, R^2, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen, 2,4-dimetoxybenzyl); Ar là aryl.*

Hợp chất có công thức chung **35** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 5. Bắt đầu từ hợp chất trung gian **9**, dẫn xuất heteroaryl và aryl được liên kết với C **32** có thể được điều chế bằng chất liên kết ngang paladi, ví dụ, phản ứng Suzuki, đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, xem US 20110281865). Việc khử bảo vệ trong điều kiện axit chẳng hạn tạo ra amin **33**. Việc axyl hóa tiếp đó thành amit tương ứng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết, như phản ứng của axit carboxylic tương ứng với sự có mặt của chất phản ứng liên kết, ví dụ, HATU. Đối với W là nhóm chức amino được bảo vệ, việc khử bảo vệ tiếp đó (bằng dung dịch amoniac chẳng hạn trong trường hợp (dimetylamino)metylen là nhóm bảo vệ), tạo thành hợp chất có công thức chung **35**.



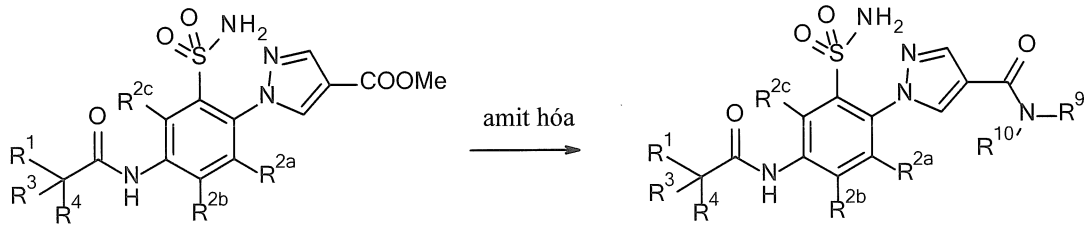
Sơ đồ 6: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức **30a**; R^1, R^3 và R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro, W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen, 2,4-dimetoxybenzyl).*

Hợp chất có công thức chung **30a** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 6. Bắt đầu từ anilin **36** tương ứng, việc brom hóa (ví dụ, bằng NBS trong DMF) tạo ra bromoanilin **37**. Việc axyl hóa tiếp đó thành amit **38** tương ứng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phản ứng với axyl clorua hoặc bằng quá trình tạo liên kết peptit chuẩn sử dụng các quy trình đã biết, như phản ứng của axit carboxylic tương ứng với sự có mặt của chất phản ứng liên kết, ví dụ, HATU. Việc bảo vệ tiếp đó đối với nhóm sulfonamit (ví dụ, bằng 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin trong DMF) tạo ra amit được bảo vệ **30a** mà sau đó có thể được chuyển đổi tiếp bằng cách sử dụng hóa học Suzuki như được mô tả trong Sơ đồ 4 chẳng hạn.



Sơ đồ 7: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ia) tương ứng với công thức **42**; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 và R^4 là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, W tương ứng với amin với hydro và/hoặc nhóm bảo vệ PG (ví dụ, (dimetylamino)metylen, 2,4-dimetoxybenzyl).*

Hợp chất có công thức chung **42** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 7. Sau khi bảo vệ nhóm sulfonamit của bromopyrazol **39** (ví dụ, bằng nhóm (dimetylamino)metylen), hợp chất này có thể được chuyển đổi bằng phản ứng liên kết ngang Suzuki đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thành hợp chất **41**. Đối với W là nhóm bảo vệ, việc khử bảo vệ sau đó bằng dung dịch amoniac trong rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol) tạo thành hợp chất có công thức chung **42.**



43 **44**

Sơ đồ 8: *Quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) và (Ia) tương ứng với công thức **44**; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4, R^9 và R^{10} là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế.*

Hợp chất có công thức chung **44** có thể được tổng hợp như được nêu trong sơ đồ 8. Este carboxylic **43** có thể được chuyển hóa thành amit tương ứng **44** bằng quá trình chuyển dạng amit (ví dụ, bằng axit Lewis như bis(trimetyl nhôm)–1,4-diazabixyclo[2.2.2]-octan (DABAL-Me_3) trong THF) hoặc bằng quá trình thủy phân và amit hóa sau đó đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, các hợp chất ví dụ còn có thể được tạo dẫn xuất bằng hóa học chức hóa giai đoạn sau (ví dụ, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1255-1262, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45(3)*, 546-476, *Chem. Rev.* **2016**, *116(2)*, 422-518; *Chem Rev.* **2014**, *114(4)*, 2432-2506), như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, chúng có thể là phản ứng flo hóa, diflometyl hóa, triflometyl hóa, xyanua hóa, metoxyl hóa, oxy hóa hoặc alkyl hóa (đối với các ví dụ oxy hóa, xem *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6066-6069, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 171-184, *Science* **2007**, *318(5851)*, 783-7, *Org. Lett.*, **2005**, *7(1)*, 79-82, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *793*, 217-231).

Hợp chất theo sáng chế được tách và tinh chế theo cách đã biết, ví dụ, bằng cách chưng cất dung môi *trong chân không* và tái kết tinh cặn thu được từ dung môi thích hợp hoặc xử lý bằng một trong số các phương pháp tinh chế thông thường, như sắc ký trên nền mang thích hợp. Thêm vào đó, HPLC pha đảo của hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit, có thể tạo thành muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được biến đổi lần lượt thành dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Thêm vào đó, quá trình sấy khô trong khi tách hợp chất theo sáng chế có thể không loại bỏ được hoàn toàn vết của đồng dung môi, đặc biệt như axit formic hoặc axit trifloaxetic, để tạo ra solvat hoặc phức. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy solvat hoặc phức nào là chấp nhận được để sử dụng trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do, solvat, kể cả phức) của hợp chất theo sáng chế như được tách như được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

Muối của hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) theo sáng chế có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất tự do trong dung môi thích hợp (ví dụ keton như axeton, metyletylketon hoặc metylisobutylketon, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc dioxan, hydrocacbon clo hóa như metylen clorua hoặc cloroform, hoặc rượu béo phân tử lượng thấp như metanol, etanol hoặc isopropanol) chứa axit hoặc bazơ mong muốn, hoặc sau đó, bổ sung axit hoặc bazơ mong muốn. Axit hoặc bazơ có thể sử dụng trong quy trình điều chế muối, tùy thuộc vào xem đơn axit hoặc đa axit hoặc bazơ nào được quan tâm và tùy thuộc vào muối nào là mong muốn, với tỷ lệ định lượng đẳng mol hoặc tỷ lệ khác. Muối thu được bằng cách lọc, tái kết tủa, kết tủa bằng phi dung môi đối với muối hoặc bằng cách làm bay hơi dung môi. Muối thu được có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do, mà đến lượt nó có thể được chuyển hóa thành muối. Theo cách này, muối không dược dụng, mà có thể thu được, ví dụ, ở dạng sản phẩm xử lý trong quá trình sản xuất trên quy mô công nghiệp, có thể được chuyển hóa thành

muối dược dụng bằng các quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Được ưu tiên đặc biệt là hydroclorua và các quy trình được sử dụng trong phần ví dụ.

Chất đồng phân không đối quang tinh khiết và chất đồng phân đối ảnh tinh khiết của hợp chất và muối theo sáng chế có thể thu được, ví dụ bằng cách tổng hợp bất đối xứng, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu bất đối xứng trong quá trình tổng hợp và bằng cách tách hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang thu được trong quá trình tổng hợp.

Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang có thể tách thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết và chất đồng phân không đối quang tinh khiết bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Tốt hơn, nếu hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được tách bằng cách kết tinh, cụ thể là kết tinh phân đoạn, hoặc sắc ký. Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh có thể được tách, ví dụ, bằng cách tạo thành chất đồng phân không đối quang với chất bổ trợ bất đối xứng, dung giải chất đồng phân không đối quang thu được và loại bỏ chất bổ trợ bất đối xứng này. Để làm chất bổ trợ bất đối xứng, ví dụ, axit bất đối xứng có thể được sử dụng để tách bazơ đồng phân đối ảnh, ví dụ như axit mandelic và bazơ bất đối xứng có thể được sử dụng để tách axit đồng phân đối ảnh bằng cách tạo thành muối đồng phân không đối quang. Thêm vào đó, dẫn xuất đồng phân không đối quang như este đồng phân không đối quang có thể được tạo thành lần lượt từ hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh của rượu hoặc hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh của axit, bằng cách sử dụng lần lượt axit bất đối xứng hoặc rượu bất đối xứng, làm chất bổ trợ bất đối xứng. Ngoài ra, phức chất đồng phân không đối quang hoặc clathrat đồng phân không đối quang có thể được sử dụng để tách hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Theo cách khác, hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách sử dụng cột tách bất đối xứng trong sắc ký. Phương pháp thích hợp khác để tách chất đồng phân đối ảnh là tách bằng enzym.

Một khía cạnh được ưu tiên của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I), (Ia) hoặc (Ib) hoặc N-oxit, muối, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này theo các ví dụ, cũng như các hợp chất trung gian được sử dụng để điều chế chúng.

Tùy ý, hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) có thể được chuyển hóa thành muối của chúng, hoặc, tùy ý, muối của hợp chất có công thức (I), (Ia) và (Ib) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do. Các quy trình tương ứng là thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

Các bảng sau liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong phần này và trong phần ví dụ về hợp chất trung gian và phần ví dụ miễn là chúng không được giải thích trong bản mô tả.

Chữ viết tắt	Ý nghĩa
AcOH	axit axetic (axit etanoic)
aq.	chứa nước
boc	t-butoxycarbonyl
br	vạch rộng
CI	ion hóa hóa học
d	vạch đôi
DAD	bộ dò mảng điot
DBU	1,8-diazabixyclo(5.4.0)undec-7-en
DCM	diclometan
dd	cặp vạch đôi
DIPEA	diisopropyletylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
ELSD	bộ dò tán xạ bay hơi
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
eq.	đương lượng
ESI	ion hóa phun điện (ES)

HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
LC-MS	sắc ký lỏng - phổ khối
m	đa vạch
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MS	phổ khối
MTBE	metyl tert-butylete
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân: độ dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo ppm. Độ dịch chuyển hóa học được hiệu chỉnh bằng cách đặt tín hiệu DMSO đến 2,50 ppm trừ khi có quy định khác.
PDA	mảng diot quang
PoraPak™;	cột HPLC được mua từ Waters
q	vạch bốn
r.t. hoặc rt	nhiệt độ trong phòng
Rt	thời gian lưu (như được đo bằng HPLC hoặc UPLC) tính theo phút
s	vạch đơn
SM	nguyên liệu ban đầu
SQD	bộ dò tứ cực đơn
t	vạch ba
td	ba vạch đôi
dt	hai vạch ba
TEA	trietylamin
THF	tetrahydrofuran
UPLC	phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau, là các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Mô tả thử nghiệm cụ thể

Các dạng đỉnh NMR trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể được nêu khi chúng xuất hiện trong phổ, các tác động thứ bậc cao hơn có thể đã không được xem xét. Các phản ứng chiếu xạ lò vi sóng có thể được thực hiện bằng lò vi sóng Biotage Initator® được lắp tùy ý bộ phận máy móc. Thời gian phản ứng sử dụng việc đun nóng bằng lò vi sóng được thông báo nên được hiểu là thời gian phản ứng cố định sau khi đạt được nhiệt độ phản ứng đã định. Hợp chất và hợp chất trung gian được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế có thể cần phải tinh chế. Phương pháp tinh chế các hợp chất hữu cơ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể có nhiều cách tinh chế hợp chất này. Trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải tinh chế. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Trong một số trường hợp, tạp chất có thể được khuấy lên nhờ sử dụng dung môi thích hợp. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, tốt hơn là phương pháp sắc ký nhanh, ví dụ sử dụng các ống silicagel nạp sẵn, ví dụ từ nhà cung cấp Separtis như silicagel Isolute® Flash hoặc silicagel Isolute® Flash NH_2 kết hợp với máy tinh chế tự động Isolera® (Biotage) và dung môi rửa giải, ví dụ như gradien gồm hexan/etyl axetat hoặc DCM/metanol. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế nhờ sử dụng, ví dụ, hệ tinh chế tự động Waters được trang bị đầu dò mảng điot và/hoặc khối phổ kế ion hóa phun điện trực tuyến kết hợp với cột pha đảo nạp sẵn thích hợp và dung môi rửa giải, ví dụ như gradien gồm nước và axetonitril mà hỗn hợp này có thể chứa các chất phụ gia như axit trifloaxetic, axit formic hoặc dung dịch amoniac. Trong một số trường hợp, các phương pháp tinh chế như được mô tả trên đây có thể tạo ra hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit ở dạng muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được chuyển hóa lần lượt

thành dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do v.v.) của hợp chất theo sáng chế như được tách như được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

Phần trăm hiệu suất được nêu trong các ví dụ sau được tính theo các hợp phần ban đầu được sử dụng với lượng mol thấp nhất. Hầu hết các điều kiện phản ứng không được tối ưu hóa cho hiệu suất. Các chất lỏng nhạy ẩm và không khí và các dung dịch được chuyển bằng xilanh hoặc ống thông, và đưa vào bình phản ứng qua vách ngăn cao su. Các dung môi và chất phản ứng thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Thuật ngữ "được cô trong chân không" dùng để chỉ việc dùng thiết bị làm bay hơi kiểu quay Buchi ở áp suất tối thiểu khoảng 15 mm Hg. Tất cả các nhiệt độ được thông báo là không hiệu chỉnh theo độ Celsius (°C).

Để có thể hiểu rõ sáng chế hơn, các ví dụ sau được đưa ra. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các công bố được đề cập tới ở đây được đưa vào bằng cách viện dẫn.

Các điều kiện LC-MS và UPLC-MS phân tích

Dữ liệu LC-MS và UPLC-MS được đưa ra trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể sau đây dùng để chỉ (trừ khi được lưu ý khác) các điều kiện sau đây:

Phương pháp A

Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp B

Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2% thể tích dung dịch amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp C

Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-4,5 phút 1-99% B, 4,5-5,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp D

Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2% thể tích dung dịch amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-4,5 phút 5-95% B, 4,5-5,0 phút 95% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 50°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp E:

Thiết bị: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit trifloaxetic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-4,5 phút 5-95% B, 4,5-5,0 phút 95% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 50°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp F (HPLC bất đối xứng)

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; Cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 70%A + 30%B; tốc độ dòng 1,0 mL/phút; nhiệt độ: 25°C; lượng bơm: 5 µl; DAD ở 254 nm.

Phương pháp G

Thiết bị: Agilent UHPLC 1290 SingleQuad; cột: Phenomenex Kinetex C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit trifloaxetic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-4,5 phút 5-95% B, 4,5-5,0 phút 95% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 50°C; DAD ở 254 nm.

Phương pháp H

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: Luna Hilic 5µm 100x4,6mm;

Dung môi rửa giải A: CO2, dung môi rửa giải B: metanol + 0,5% thể tích amoniac (32%); đẳng dòng: 20% B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 254nm.

Phương pháp I

Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi rửa giải B: metanol; gradien: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp J

Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2% thể tích dung dịch amoniac (32%), dung môi rửa giải B: metanol; gradien: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

Phương pháp K

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol + 0,2% thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 28% B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 254nm.

Phương pháp L

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol + 0,2% thể tích dung dịch amoniac (32%); đẳng dòng: 29% B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 220nm.

Phương pháp M

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol + 0,2% thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 28% B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 254nm.

Phương pháp N

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 21% B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 254nm.

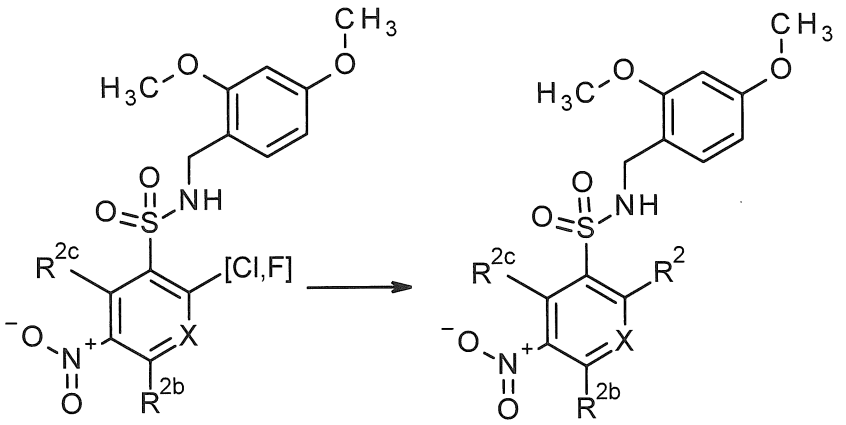
Phương pháp O

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: YMC xenluloza SC 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 10% B; tốc độ dòng 1,0 mL/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD ở 254 nm.

Điều kiện sắc ký cột nhanh

"Tinh chế bằng sắc ký cột (nhanh)" được đưa ra trong phần mô tả thử nghiệm cụ thể dưới đây dùng để chỉ việc sử dụng hệ thống tinh chế Biotage Isolera. Về phần mô tả kỹ thuật, xem "Biotage product catalogue" trên www.biotage.com.

Các quy trình thực nghiệm chung

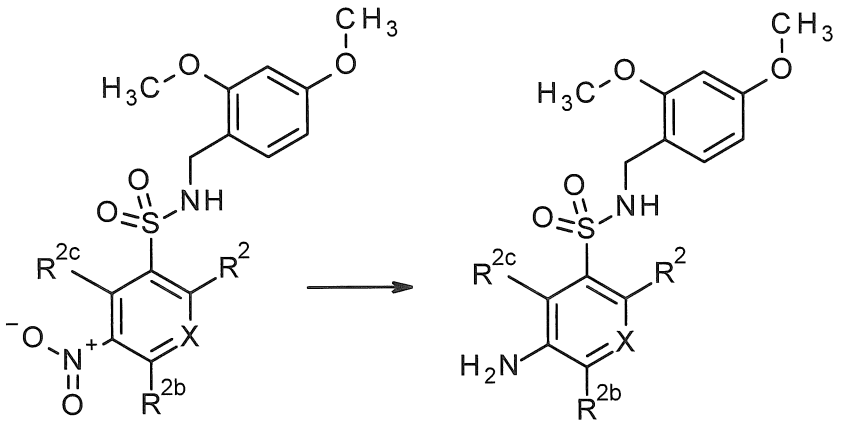


Quy trình chung GP1.1

Sulfonamit A (ví dụ, quy mô 1,29 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và xesi cacbonat (1,0 đương lượng) và chất ái nhân tương ứng (1,0 đương lượng) được bổ sung vào. Việc khuấy được tiếp tục ở 110°C cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tiếp đó bổ sung nước và diclometan. Sau đó, các pha được phân tách, pha hữu cơ được sấy khô và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm như được chỉ ra trong các ví dụ.

Quy trình chung GP1.2

Sulfonamit A (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong axetonitril (15 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và kali cacbonat đã được nghiền thành bột mịn (3,0 đương lượng) và azol tương ứng (1,5 đương lượng) được bổ sung vào. Việc khuấy được tiếp tục ở 100 - 110°C cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, tiếp đó bổ sung nước và diclometan. Sau đó, các pha được phân tách, pha hữu cơ được sấy khô và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm như được chỉ ra trong các ví dụ.



B C

Quy trình chung GP2.1

Hợp chất nitro thô B (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong dioxan (15 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và thiếc(II)clorua dihydrat (3,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2h ở 70°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không. Nước lọc được sử dụng mà không cần tinh chế thêm như được chỉ ra trong các ví dụ.

Quy trình chung GP2.2

Hợp chất nitro thô B (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong dioxan (15 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và thiếc(II)clorua dihydrat (5,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2h ở 70°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không. Nước lọc được sử dụng mà không cần tinh chế thêm như được chỉ ra trong các ví dụ.

Quy trình chung GP2.3

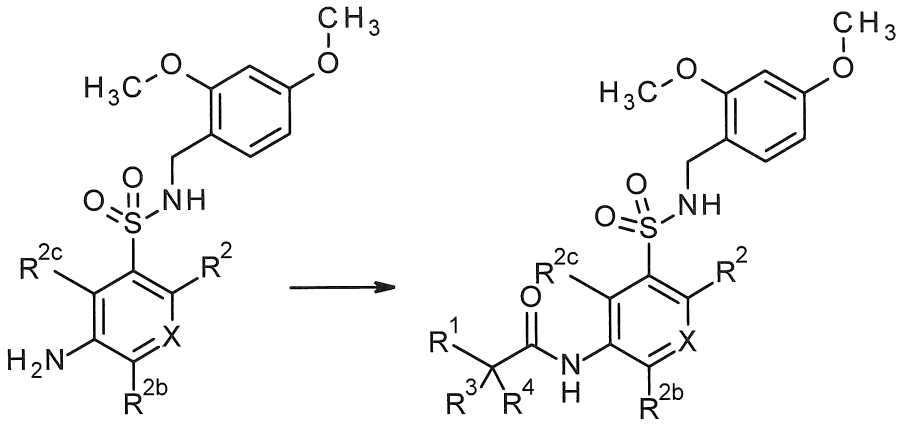
Hợp chất nitro thô B (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong metanol (15 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và Pd/C (10% lượng nạp, 50 mg) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không ba lần và xối sạch bằng hydro (1 bar) và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung GP2.4

Hợp chất nitro thô B (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong metanol/dioxan (15 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và Pd/C (10% lượng nạp, 50 mg) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không ba lần và xối sạch bằng hydro (1 bar) và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung GP2.5

Hợp chất nitro thô B (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong metanol/dioxan (15 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và Pt/C (10% lượng nạp, 50 mg) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không ba lần và xối sạch bằng hydro (1 bar) và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.



C D

Quy trình chung GP3.1

Anilin được thế dạng thô C (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (6 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (4,5 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,5 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt ở 50°C cho đến khi

TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung GP3.2

Anilin được thế dạng thô C (1,29 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,7 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,0 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt ở 50°C cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung GP3.3

Anilin được thế dạng thô C (1,29 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,7 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,0 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt ở 50°C cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

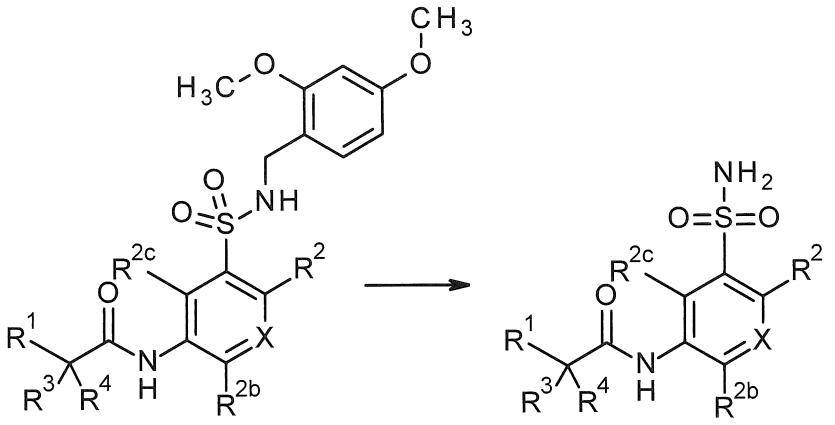
Quy trình chung GP3.4

Anilin được thế dạng thô C (1,29 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,0 đương lượng tính theo

axit) và HATU (1,0 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt ở 50°C cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình chung GP3.5

Anilin được thế dạng thô C (1,29 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (4,0 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,3 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt ở 50°C cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.



D **E**

Quy trình chung GP4.1

Amit thô D (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong diclometan (5-10 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol), axit trifloaxetic (50 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, etyl

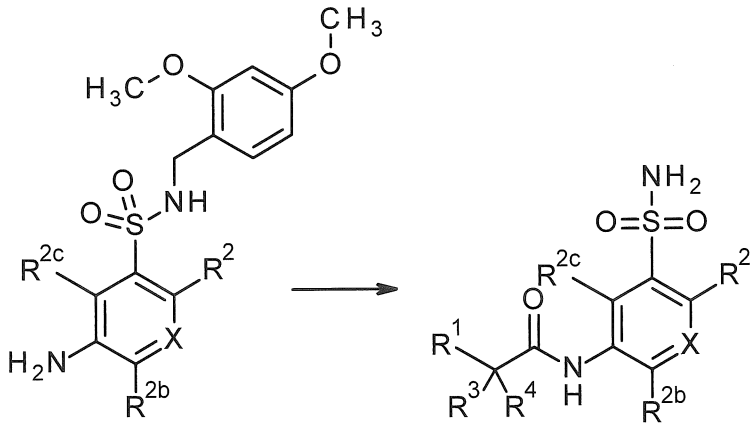
axetat và nước được bổ sung vào sản phẩm thô và pha hữu cơ được sấy khô và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ. Cũng có thể tinh chế mà không chiết bằng nước nhưng sẽ làm cho việc tinh chế HPLC khó khăn hơn.

Quy trình chung GP4.2

Amit thô D (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong diclometan/axit trifloaxetic 2/1 (6 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, etyl axetat và nước được bổ sung vào sản phẩm thô và pha hữu cơ được sấy khô và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ. Cũng có thể tinh chế mà không chiết bằng nước nhưng sẽ làm cho việc tinh chế HPLC khó khăn hơn.

Quy trình chung GP4.3

Amit thô D (ví dụ, 1,29 mmol) được hòa tan trong diclometan/axit trifloaxetic 1/1 (6 mL trong trường hợp quy mô 1,29 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi TLC cho thấy sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, etyl axetat và nước được bổ sung vào sản phẩm thô và pha hữu cơ được sấy khô và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ. Cũng có thể tinh chế mà không chiết bằng nước nhưng sẽ làm cho việc tinh chế HPLC khó khăn hơn.



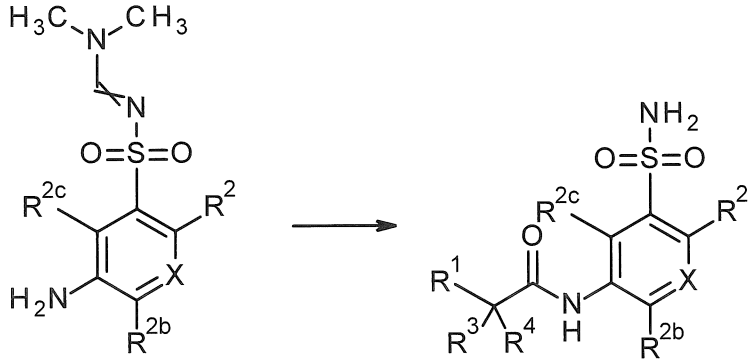
C E

Quy trình chung GP5.1

Dung dịch chứa anilin được thế C (0,20 mmol trong 0,4 mL 1-metyl-2-pyrolidon), axit tương ứng (0,40 mmol trong 0,8 mL 1-metyl-2-pyrolidon), HATU (0,40 mmol trong 0,8 mL 1-metyl-2-pyrolidon), *N*-metylmorpholin (0,80 mmol trong 0,267 mL 1-metyl-2-pyrolidon, chứa 2,5% 4-dimetylaminopyridin) được bổ sung vào và lắc qua đêm. Sau đó, dung dịch này được cô trong chân không và cặn được hòa tan lại trong axit trifloaxetic/diclometan 3/1 (2 mL, chứa 5% nước). Hỗn hợp phản ứng được lắc một lần nữa qua đêm, tiếp đó cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC.

Quy trình chung GP5.2

Dung dịch chứa anilin được thế C (0,20 mmol trong 0,8 mL 1,2-dicloetan) và HATU (0,40 mmol trong 0,8 mL 1,2-dicloetan) được kết hợp và axit tương ứng (0,40 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (103 mg, 0,80 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó lắc qua đêm. Sau đó, dung dịch này được cô trong chân không và cặn được hòa tan lại trong axit trifloaxetic (1 mL, chứa 5% nước). Hỗn hợp phản ứng được lắc một lần nữa qua đêm, tiếp đó cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC.



F E

Quy trình chung GP6.1

Anilin được thế dạng thô F (0,137 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2 mL trong trường hợp quy mô 0,137 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,7 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,0 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong metanol (1 mL), xử lý bằng dung dịch amoniac cô đặc (70 µL) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ.

Quy trình chung GP6.2

Anilin được thế dạng thô F (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ) trong NMP (0,4 mL) được bổ sung vào axit tương ứng (2 đương lượng), tiếp đó HATU (2 đương lượng) trong NMP (0,8 mL) và *N*-metylmorpholin (4 đương lượng) trong NMP (0,27 mL, chứa 2,5% 4-dimetylaminopyridin). Hỗn hợp phản ứng được lắc qua đêm. Sau đó, metanol (1 mL) và dung dịch amoniac cô đặc (2 mL) được bổ sung vào, tiếp đó lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Tinh chế bằng HPLC tạo ra hợp chất mong muốn E.

Quy trình chung GP6.3

Anilin được thế dạng thô F (0,137 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2 mL trong trường hợp quy mô 0,137 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng

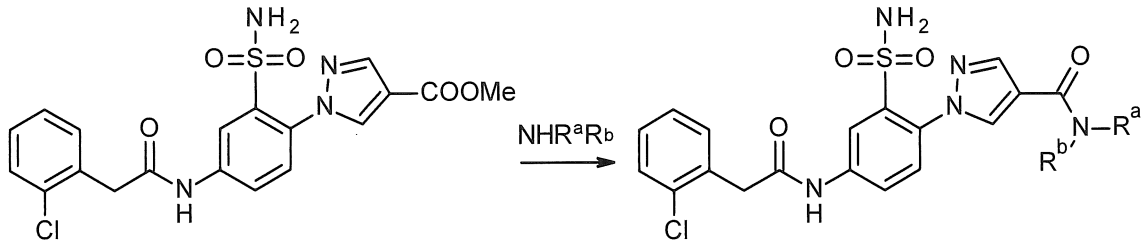
như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,0 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,0 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó cô trong chân không. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong metanol (2 mL), xử lý bằng dung dịch amoniac cô đặc (1 mL) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ.

Quy trình chung GP6.4

Anilin được thế dạng thô F (0,137 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2 mL trong trường hợp quy mô 0,137 mmol) tiếp đó bổ sung axit tương ứng (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ), *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,5 đương lượng tính theo axit) và HATU (1,0 đương lượng tính theo axit). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó cô trong chân không. Diclometan và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được sấy khô và cô trong chân không.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong metanol (2 mL), xử lý bằng dung dịch amoniac cô đặc (1 mL) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ.

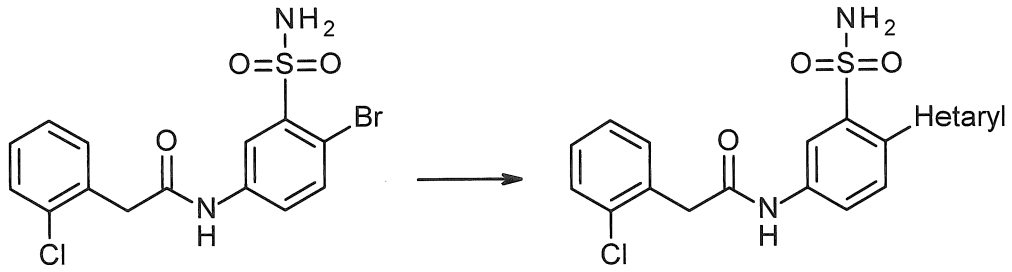


F **G**

Quy trình chung GP7.1

Metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ) được hòa tan trong THF (2 mL trong trường hợp quy mô 0,22 mmol) và lọ được xối sạch bằng argon. Amin tương ứng (2,5 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung bis(trimetyl nhôm)–1,4-diazabixyclo[2,2,2]-octan (DABAL-Me_3, 3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, làm ngừng bằng HCl 1M và chiết bằng

etylaxetat. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, sấy khô bằng natri sulfat, cô trong chân không và tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ.



H **I**

Quy trình chung GP8.1

N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ) được hòa tan trong metanol (1,5 mL trong trường hợp quy mô 0,33 mmol) và khử khí bằng nitơ. Bis(pinacolato)diboron (2,5 đương lượng), mesylat[(di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (cataCXium® A Pd G3, 0,05 đương lượng) và *N,N*-diisoproypletylamin (2,5 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy trong 1 giờ ở 50°C. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và nước lọc được làm giảm thể tích trong chân không.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong *n*-propanol (1,5 mL trong trường hợp quy mô 0,33 mmol), tiếp đó khử khí bằng nitơ. Hetarylbromua tương ứng (2 đương lượng), kali florua (0,23 đương lượng), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (0,05 đương lượng) và triphenylphosphin (0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Khử khí lần nữa bằng nitơ và kali phosphat (2,5 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp đó chiếu xạ trong 1 giờ ở 100°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và chiết bằng nước/diclometan. Các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, sấy khô bằng natri sulfat, cô trong chân không và tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ.

Quy trình chung GP8.2

N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (lượng như được chỉ ra trong các ví dụ) được hòa tan trong metanol (3 mL trong trường hợp quy mô 0,59 mmol) và khử khí bằng nitơ. Bis(pinacolato)diboron (2,5 đương lượng), mesylat[(di(1-adamantyl)-*n*-

butylphosphin)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (cataCXium® A Pd G3, 0,05 đương lượng) và *N,N*-diisoproypletylamin (2,5 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy trong 1 giờ ở 50°C. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và nước lọc được làm giảm thể tích trong chân không.

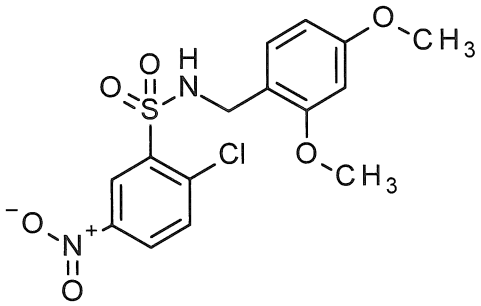
Sản phẩm thô được hòa tan lại trong *n*-propanol (3 mL trong trường hợp quy mô 0,59 mmol), tiếp đó khử khí bằng nitơ. Hetarylbromua tương ứng (2 đương lượng), kali florua (0,23 đương lượng), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (0,05 đương lượng) và triphenylphosphin (0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Khử khí lần nữa bằng nitơ và kali phosphat (2,5 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp đó chiếu xạ trong 1 giờ ở 100°C trong lò vi sóng.

Kết tủa bất kỳ được loại bỏ bằng cách lọc và nước lọc được cô trong chân không và hòa tan lại trong metanol (2 mL trong trường hợp quy mô 0,59 mmol). Dung dịch nước amoni hydroxit (33%, 2 mL) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy cho đến khi UPLC-MS thể hiện việc khử bảo vệ đã kết thúc. Trong hầu hết các trường hợp, việc khuấy qua đêm là đủ, trong một số trường hợp cần phải khuấy lâu hơn và bổ sung thêm dung dịch nước amoni hydroxit. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế như được chỉ ra trong các ví dụ.

Điều chế các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



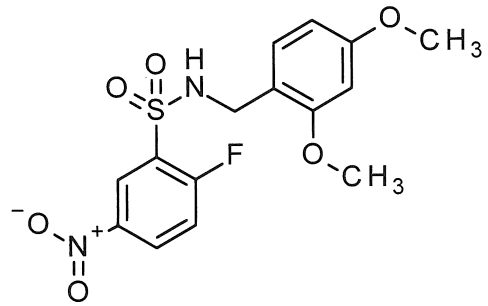
Dung dịch chứa 2-clo-5-nitrobenzensulfonylclorua (10,8 g, 42,2 mmol) trong diclometan (108 mL) được bổ sung natri bicacbonat (7,09 g, 84,4 mmol) và 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (7,05 g, 42,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, tiếp đó bổ sung nước (75 mL) và etyl axetat (75 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, kết tủa thu được được phân tách bằng cách lọc và được sấy khô ở 40°C qua đêm trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,1 g, 36,5 mmol, hiệu suất 86%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIneg): m/z = 385 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 2

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-flo-5-nitrobenzensulfonamit



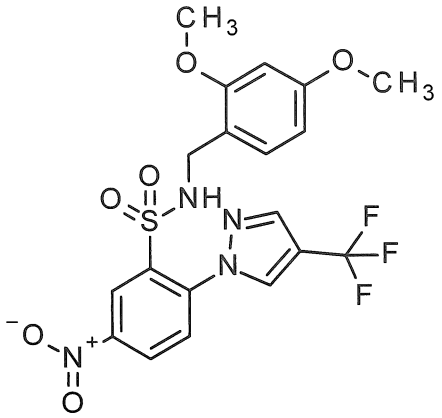
Dung dịch chứa 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (0,669 g, 4,00 mmol) trong diclometan (40 mL) được bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (1,29 g, 10,0 mmol) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Trong 25 phút, dung dịch chứa 2-flo-5-

nitrobenzensulfonyl clorua (0,958 g, 4,00 mmol) trong diclometan (10 mL) được bổ sung từ từ vào. Việc khuấy được tiếp tục trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá trong 2h, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng nước, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Sắc ký cột trên hệ Biotage Isolera (silicagel, gradien *n*-hexan/etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (400 mg, 1,08 mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 70%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIneg): m/z = 369 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 3

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit



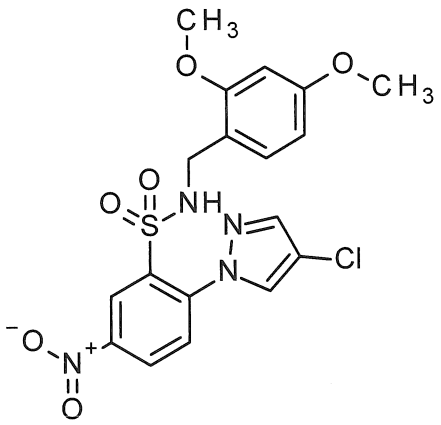
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (5,69 g, 14,7 mmol) trong axetonitril (170 mL) được bổ sung 4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol (3,00 g, 22,1 mmol) và kali cacbonat dạng bột (6,09 g, 44,1 mmol) và được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (7,50 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,52 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 4

2-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



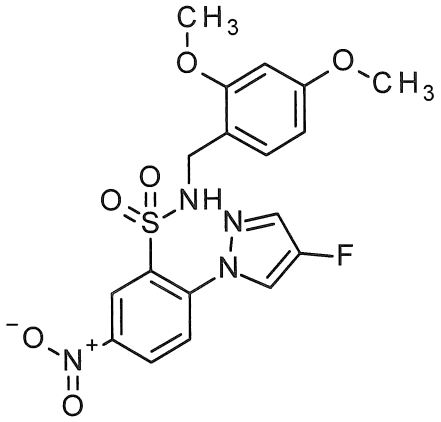
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (5,03 g, 13,0 mmol) trong axetonitril (150 mL) được bổ sung 4-clo-1*H*-pyrazol (2,00 g, 19,5 mmol) và kali cacbonat dạng bột (5,39 g, 39,0 mmol) và được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (6,27 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



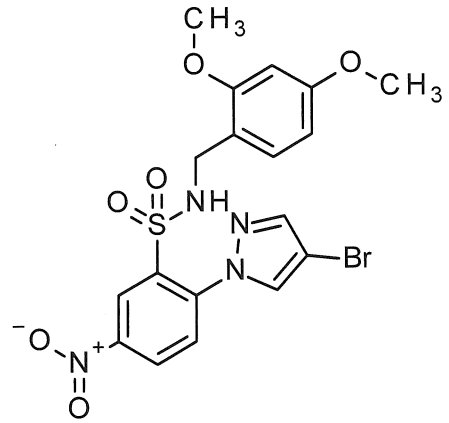
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (5,00 g, 11,6 mmol) trong axetonitril (135 mL) được bổ sung 4-flo-1*H*-pyrazol (1,50 g, 17,4 mmol) và kali cacbonat dạng bột (4,82 g, 34,9 mmol) và được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (5,54 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 85%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6

2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



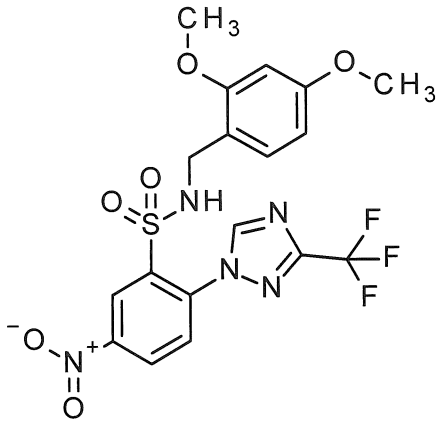
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,75 g, 4,54 mmol) trong axetonitril (53 mL) được bổ sung 4-bromo-1*H*-pyrazol (1,00 g, 6,80 mmol) và kali cacbonat dạng bột (1,88 g, 13,6 mmol) và được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (2,38 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,29 phút; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 7

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit



Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (2,00 g, 5,17 mmol) trong axetonitril (60 mL) được bổ sung 3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol (1,06 g, 7,76 mmol) và kali cacbonat dạng bột (2,14 g, 15,5 mmol) và được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (2,33 g, hiệu suất

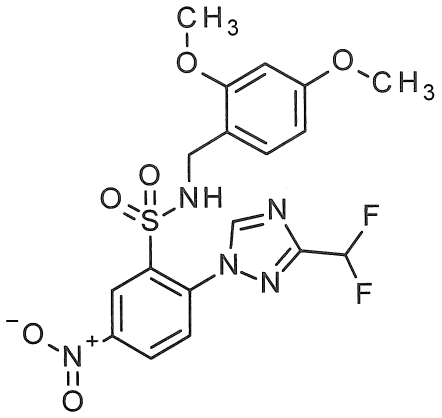
79%, độ tinh khiết khoảng 85%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,21 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 8

2-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit



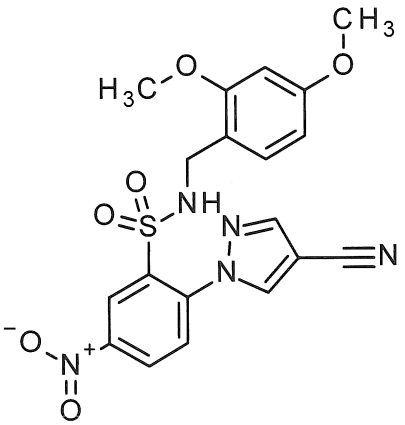
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, 1,42 mmol) trong axetonitril (15 mL) được bổ sung 3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol (254 mg, 2,13 mmol) và kali cacbonat dạng bột (589 mg, 4,27 mmol) và được chiếu xạ trong một giờ ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (504 mg, 1,07 mmol, hiệu suất 76%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 9,12 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 9

2-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



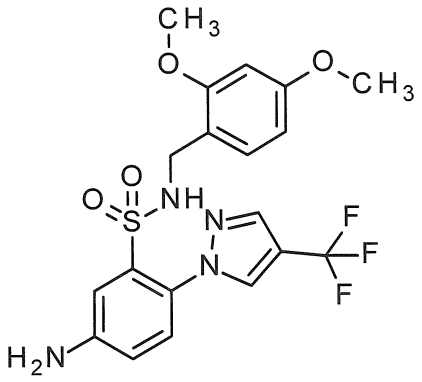
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (15,0 g, 38,8 mmol) trong axetonitril (450 mL) được bổ sung 1*H*-pyrazol-4-carbonitril (5,41 g, 93,1 mmol) và kali cacbonat dạng bột (16,1 g, 116 mmol) và được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng etyl axetat và nước. Hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết kết tủa và được lọc ra (9,09 g 20,5 mmol, hiệu suất 53%, độ tinh khiết 97%). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong chân không tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết (9,11 g, độ tinh khiết khoảng 60%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,17 phút; MS (ESIneg): m/z = 442 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,53 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,41 - 8,54 (m, 2H), 9,17 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 10

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzen-sulfonamit



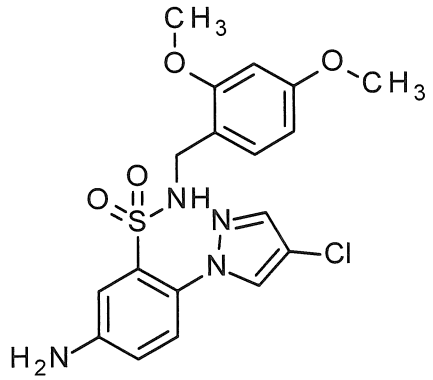
Pd/C (10% lượng nạp, 750 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (7,50 g, 14,7 mmol) trong metanol (120 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong 4h ở nhiệt độ trong phòng. Một ít etyl axetat được bổ sung vào để hòa tan sản phẩm kết tủa, tiếp đó lọc, rửa và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (6,50 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,70 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,41 - 6,48 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 11

5-Amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit



Pt/C (10% lượng nạp, 600 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit thô (6,27 g, 13,9 mmol) trong etanol (100 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong 24h ở nhiệt độ

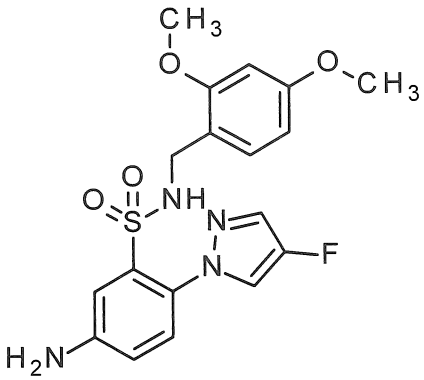
trong phòng. Chất xúc tác được lọc ra, rửa bằng etyl axetat và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (5,99 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,41 - 6,47 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 12

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit



Pt/C (10% lượng nạp, 1,76 g) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit thô (5,50 g, 12,6 mmol) trong hỗn hợp gồm etanol (125 mL) và dioxan (200 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong 8h ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được lọc ra, rửa bằng etyl axetat và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (5,07 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

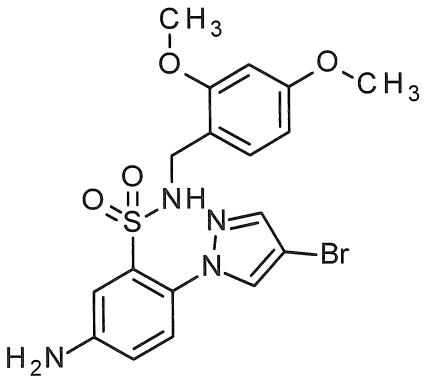
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút

MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,42 - 6,47 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 13

5-Amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit



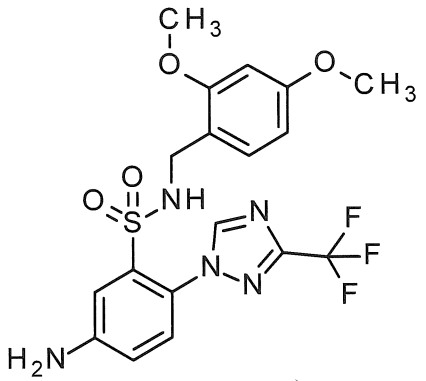
Pt/C (10% lượng nạp, 1,76 g) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit thô (5,60 g, 12,8 mmol) trong etanol (140 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong 14h ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được lọc ra, rửa bằng etyl axetat và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (1,87 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 467 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,39 - 6,48 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,08 - 7,23 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 14

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-benzensulfonamit



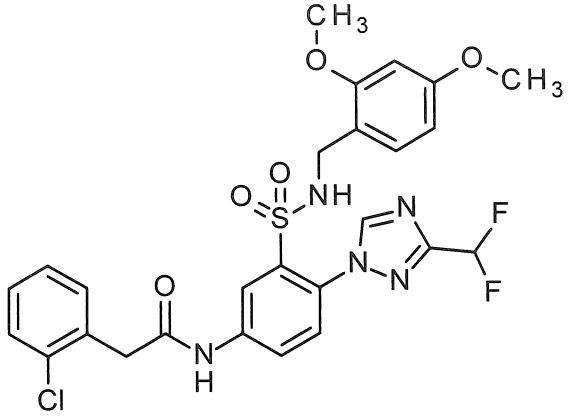
Pd/C (10% lượng nạp, 170 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit thô (2,33 g, 4,78 mmol) trong metanol (45 mL) và khuấy trong môi trường hydro qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được lọc ra, rửa bằng etyl axetat và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (2,04 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,40 - 6,49 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,91 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 15

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



Pd/C (10% lượng nạp, 22 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (252 mg, 0,53 mmol) trong metanol (3,5 mL) và tetrahydrofuran (1,5 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong 6h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô trong chân không. Cặn được hòa tan lại trong etanol (5 mL), platin/vanadi (55 mg, 1/2% trên than) được bổ sung vào và được khuấy trong 3 h trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô trong chân không để tạo ra 213 mg 5-amino-2-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxy-

benzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

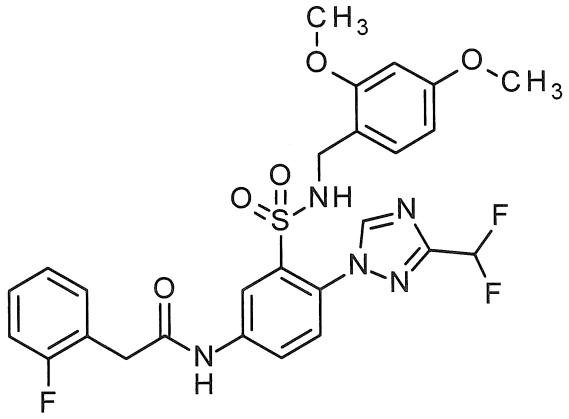
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (213 mg) được hòa tan trong dimetylformamit (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (124 mg, 0,727 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (196 mg, 1,94 mmol) và HATU (276 mg, 0,727 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (112 mg, 0,189 mmol, hiệu suất 36% qua 2 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,63 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 6,33 - 6,39 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 16

N-{4-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



Pd/C (10% lượng nạp, 22 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (252 mg, 0,53 mmol) trong metanol (3,5 mL) và tetrahydrofuran (1,5 mL) và khuấy

trong môi trường hydro trong 6h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô trong chân không. Cặn được hòa tan lại trong etanol (5 mL), platin/vanadi (55 mg, 1/2% trên than) được bổ sung vào và được khuấy trong 3 h trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô trong chân không để tạo ra 213 mg 5-amino-2-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxy-benzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

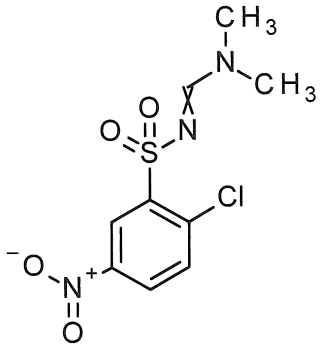
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (213 mg) được hòa tan trong dimetylformamit (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (112 mg, 0,727 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (196 mg, 1,94 mmol) và HATU (276 mg, 0,727 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat và nước. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (94 mg, 0,163 mmol, hiệu suất 31% qua 2 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút, MS (ESIpos): m/z = 576 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,62 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 6,33 - 6,37 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 17

2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit



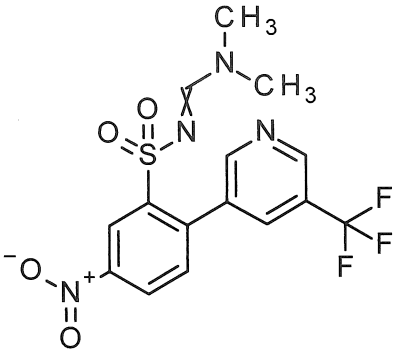
1,1-Dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (3,02 g, 25,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-5-nitrobenzensulfonamit (3,00 g, 12,7 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit (43 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan/nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (4,18 g, định lượng, độ tinh khiết khoảng 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,94 - 2,96 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 7,91 (d, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 18

N-[(Dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (1,10 g, 3,77 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol đã được khử khí (33 mL) và xử lý bằng axit [5-(triflometyl)pyridin-3-yl]boronic (1,08 g, 5,68 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (132 mg, 0,189 mmol) và triphenylphosphin (49,5 mg, 0,189 mmol). Dung dịch kali cacbonat 2M đã được khử khí (5,65 mL) được bổ sung vào, lọ này được bịt kín và khuấy trong 16 giờ ở 100°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và chiết ba lần bằng etyl axetat, tiếp đó cô trong chân không.

Phân tử đích đã được khử bảo vệ một phần được bảo vệ lại như mô tả trước đó bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin trong *N*DMF. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng

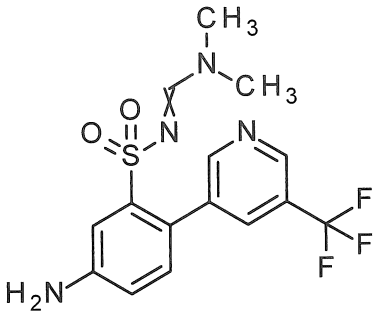
HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (174 mg, 0,432 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,76 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,09 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 19

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit

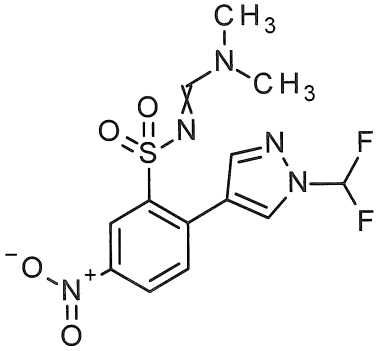


Pd/C (10% lượng nạp, 21 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (174 mg, 0,39 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (10 mL) và dioxan (10 mL) và khuấy trong môi trường hydro qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được lọc ra, rửa bằng etyl axetat và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (140 mg, định lượng, độ tinh khiết 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 20

2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzen-sulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 3,43 mmol) được hòa tan trong n-propanol đã được khử khí (30 mL) và xử lý bằng 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,25 g, 5,14 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (121 mg, 0,171 mmol) và triphenylphosphin (45,0 mg, 0,171 mmol). Dung dịch kali cacbonat 2M đã được khử khí (5,14 mL) được bổ sung vào, lọ này được bịt kín và khuấy trong 16 giờ ở 100°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và chiết ba lần bằng etyl axetat tiếp đó cô trong chân không.

Cặn được hòa tan lại trong hỗn hợp gồm metanol (25 mL) và *n*-propanol (25 mL) và dung dịch amoniac cô đặc (50 mL) được bổ sung vào để khử bảo vệ hoàn toàn phân tử đích để tinh chế dễ dàng hơn. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan và etyl axetat. Các pha hữu cơ được sấy khô, tiếp đó cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) để tạo ra 2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (383 mg).

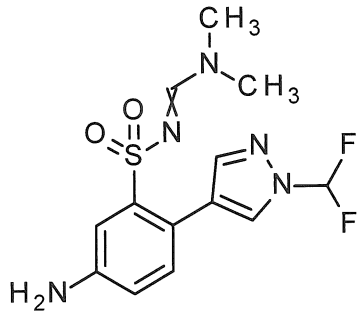
Tiếp theo, phân tử đích đã được khử bảo vệ như được mô tả trước đó bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin trong *DMF*. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (418 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,76 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,91 - 7,93 (m, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 21

5-Amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]-benzensulfonamit

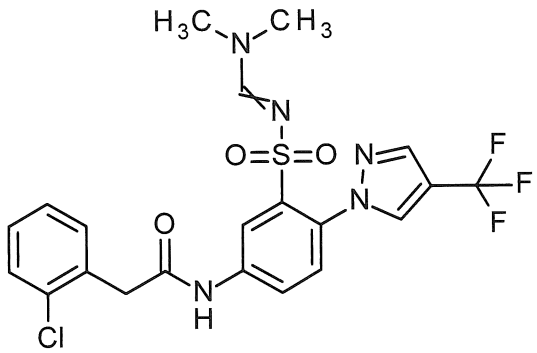


Pd/C (10% lượng nạp, 54 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (418 mg, 1,01 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (10 mL) và dioxan (10 mL) và khuấy trong môi trường hydro qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được lọc ra, rửa bằng etyl axetat và nước lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (370 mg, định lượng, độ tinh khiết 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 22

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (2,00 g, 3,92 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (13,3 mL) và xử lý bằng dimetylformamit dimetyl axetat (935 mg, 7,85 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong các ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được làm giảm

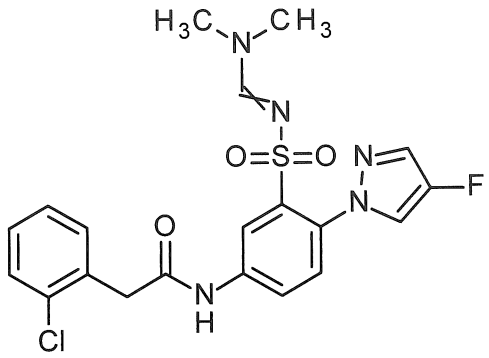
trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Hợp chất mong muốn đã kết tủa một phần. Pha hữu cơ được sấy khô, cô trong chân không và tinh chế tiếp bằng cách khuấy ở dạng huyền phù trong *n*-propanol, tiếp đó lọc. Tất cả các phần kết tủa được kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có độ tinh khiết đủ cho bước tiếp theo (1,33 g, 2,59 mmol, hiệu suất 66%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

Major E/Z-Isomer ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,77 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 - 8,64 (m, 1H), 10,80 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 23

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]axetamit

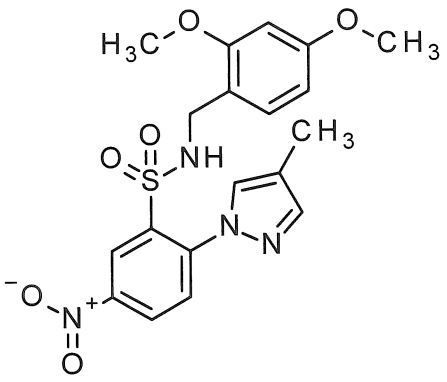


2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit (125 mg, 0,31 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (1 mL) và xử lý bằng dimetylformamit dimetyl axetat (72,9 mg, 0,61 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong các ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được làm giảm trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có độ tinh khiết đủ cho bước tiếp theo (167 mg, định lượng).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 24

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



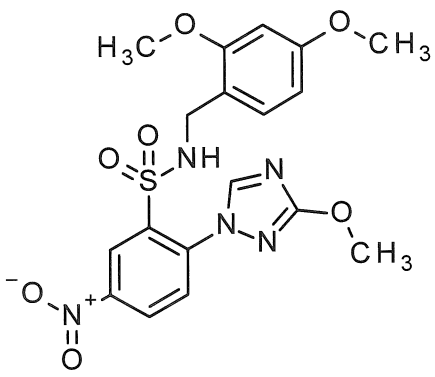
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (800 mg, 2,07 mmol) trong axetonitril (16 mL) được bổ sung 4-metyl-1*H*-pyrazol (260 µl, 3,1 mmol, CAS-RN 7554-65-5) và kali cacbonat dạng bột (857 mg, 6,20 mmol) và được chiếu xạ trong 2h ở 140°C trong lò vi sóng. Sau khi bổ sung thêm 4-metyl-1*H*-pyrazol (347 µl, 4,1 mmol), hỗn hợp được chiếu xạ lần nữa trong 2h ở 140°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (718 mg, hiệu suất 64%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,17 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 25

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzen-sulfonamit



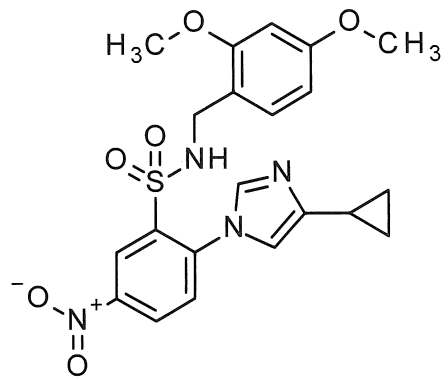
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (19 mL) được bổ sung 3-metoxy-4*H*-1,2,4-triazol (269 mg, 2,71 mmol) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (293 mg, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,30 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 26

2-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit



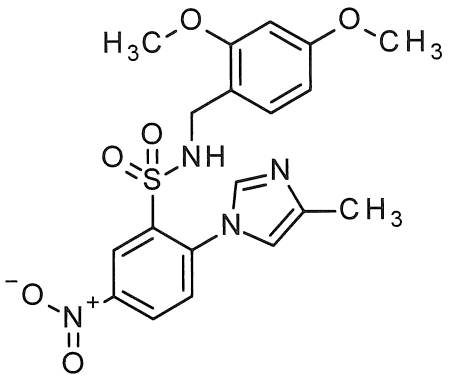
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (14 mL) được bổ sung 5-xyclopropyl-1*H*-imidazol (294 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 89830-98-8) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng. 4-xyclopropyl-1*H*-imidazol (196 mg, 1,81 mmol) được bổ sung vào, và sự chiếu xạ trong lò vi sóng được tiếp tục trong 2h ở 140°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (309 mg, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 60%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,71 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 27

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (14 mL) được bổ sung 5-metyl-1*H*-imidazol (223 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 822-36-6) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 2h ở 110°C trong lò vi sóng. 4-Metyl-1*H*-imidazol (223 mg, 2,71 mmol) được bổ sung vào, và sự chiếu xạ trong lò vi sóng được tiếp tục trong 2h ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn

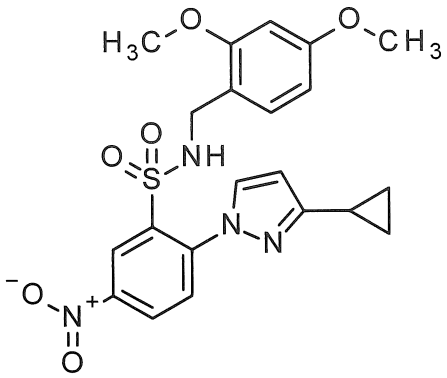
được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (252 mg, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,18 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 28

2-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit



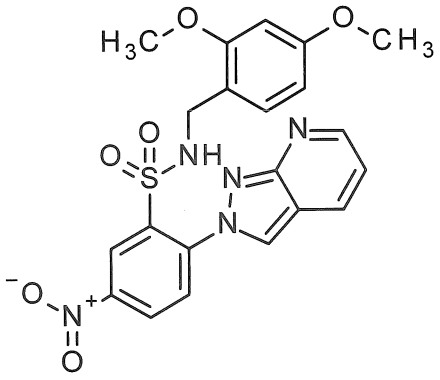
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (14 mL) được bổ sung 3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol (240 µl, 2,71 mmol, CAS-RN 100114-57-6) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng. 5-xyclopropyl-1*H*-pyrazol (240 µl, 2,71 mmol) được bổ sung vào, và sự chiếu xạ trong lò vi sóng được tiếp tục trong 2h ở 140°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (187 mg, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,76 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,39 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 29

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit



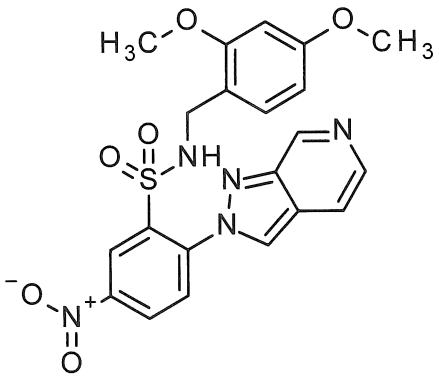
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (18 mL) được bổ sung 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 271-73-8) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 2h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (428 mg, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 70%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 30

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit



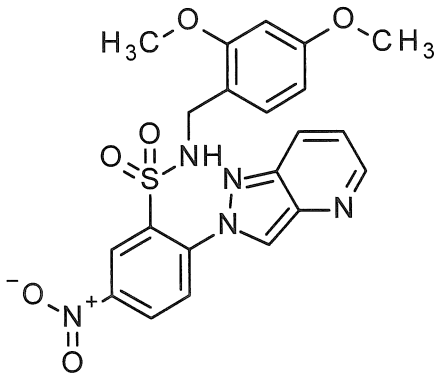
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (18 mL) được bổ sung 1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 271-47-6) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 2h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (610 mg, hiệu suất 72%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 31

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit



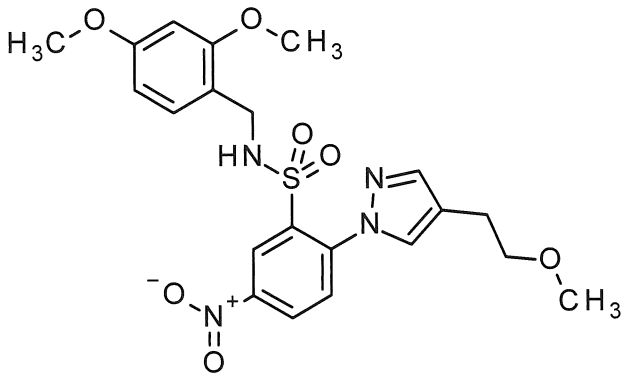
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (18 mL) được bổ sung 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 272-52-6) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 2h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (270 mg, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 60%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,55 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 32

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzen-sulfonamit



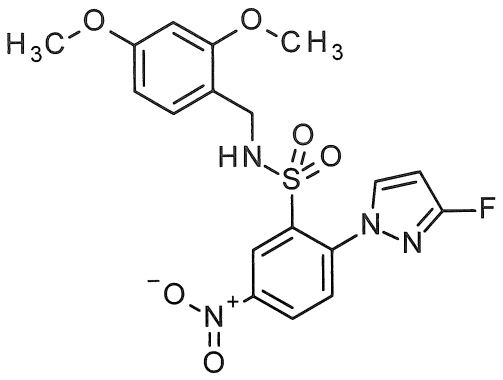
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,41 g, 3,65 mmol) trong axetonitril (16 mL) được bổ sung 4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol (260 µl, 3,1 mmol, CAS-RN 1696383-18-12) và kali cacbonat dạng bột (1,51 g, 10,9 mmol) và được chiếu xạ trong 2h ở 140°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng HPLC (300 mg, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,75 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 33

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



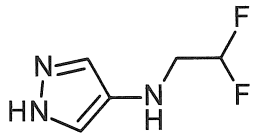
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (700 mg, 1,81 mmol) trong axetonitril (19 mL) được bổ sung 3-flo-1*H*-pyrazol (234 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 14521-81-4) và kali cacbonat dạng bột (750 mg, 5,43 mmol) và hỗn hợp được chiếu xạ trong 2h ở 120°C trong lò vi sóng. 3-flo-1*H*-pyrazol (234 mg, 2,71 mmol) được bổ sung vào, và sự chiếu xạ trong lò vi sóng được tiếp tục trong 2h ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không, và cặn được chiết bằng diclometan và nước. Pha nước được rửa ba lần bằng diclometan. Sau đó, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (567 mg, hiệu suất 61%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,52 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 34

N-(2,2-Difloetyl)-1*H*-pyrazol-4-amin



Dung dịch chứa 1*H*-pyrazol-4-amin (300 mg, độ tinh khiết 95%, 3,43 mmol) trong axetonitril (17 mL) được bổ sung 2,2-difloetyl triflometansulfonat (690 µl, 5,1 mmol, CAS-RN 74427-22-8), kali cacbonat dạng bột (1,06 g, 7,65 mmol), và trietylamin (720 µL, 5,1 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C qua đêm. Để làm sạch, hỗn hợp được lọc, và chất rắn được rửa bằng etyl axetat. Cô nước lọc trong chân không, tiếp đó sắc ký nhanh tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (505 mg, hiệu suất 90%, độ tinh khiết 90%).

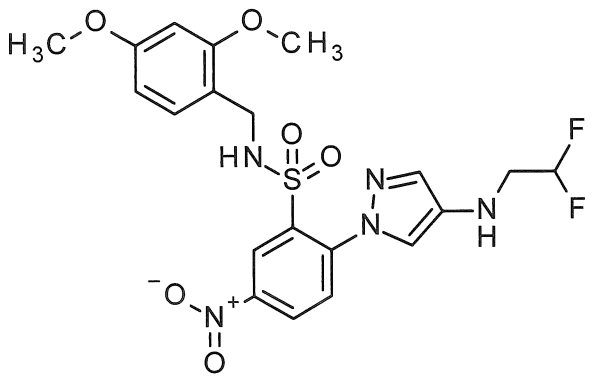
LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,43 phút

MS (ESIpos): m/z = 148 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,23 (tdd, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,05 (tt, 1H), 7,12 (s, 2H), 12,10 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 35

2-{4-[(2,2-Difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-benzensulfonamit



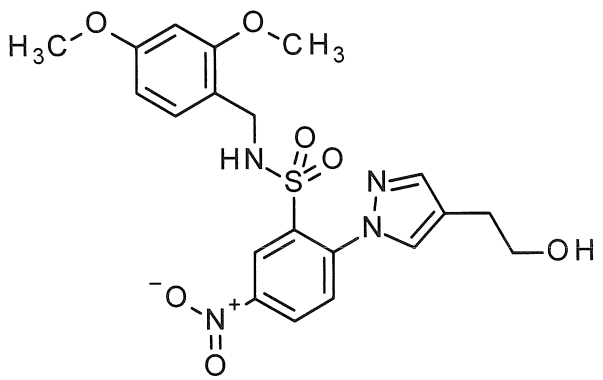
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (623 mg, 1,53 mmol) trong axetonitril (16 mL) được bổ sung *N*-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-4-amin (500 mg, 3,06 mmol) và kali cacbonat dạng bột (634 mg, 4,59 mmol) và được chiếu xạ trong 12h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (280 mg, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,38 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,15 (tt, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 36

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzen-sulfonamit



Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (661 mg, 1,71 mmol) trong axetonitril (13 mL) được bổ sung 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)etanol (383 mg, 3,42 mmol, CAS-RN 180207-57-2) và kali cacbonat dạng bột

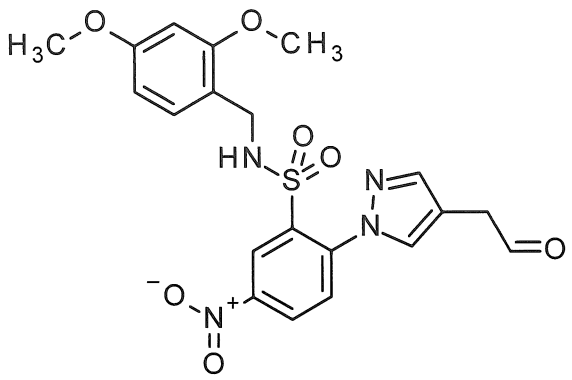
(944 mg, 6,83 mmol), và hỗn hợp được chiếu xạ trong 2h ở 140°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (285 mg, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,66 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,62 (td, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 37

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzen-sulfonamit



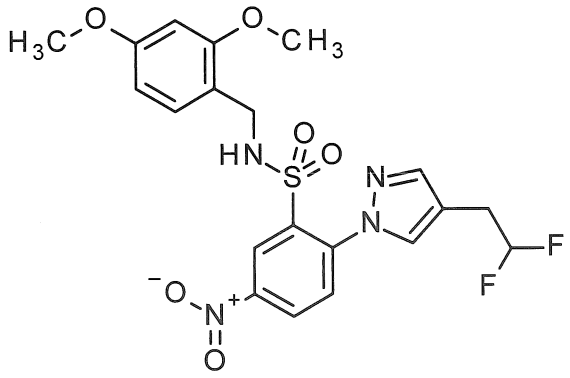
Dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (279 mg, 573 µmol, độ tinh khiết 95%) trong diclometan (19 mL), 1,1,1-tris(axetyloxy)-1λ^5,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (486 mg, 1,15 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 2h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri thiosulfat (10%) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (1:1), và chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (440 mg, hiệu suất 33%, độ tinh khiết 20%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,17 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,71 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 38

2-[4-(2,2-Difloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit



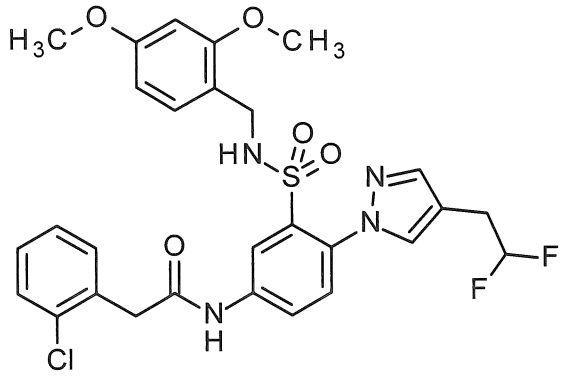
Dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit thô (440 mg, 191 µmol, độ tinh khiết 20%) trong tetrahydrofuran (500 µL), 2-metoxy-*N*-(2-metoxyetyl)-*N*-(triflo-λ^4-sulfanyl)etanamin (210 mL, 2,7 M trong toluen, 570 µmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (56 mg, hiệu suất 43%, độ tinh khiết 70%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 483 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,16 (td, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,26 (tt, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 39

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



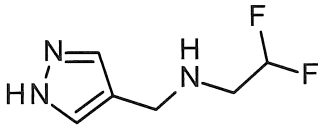
Thiếc(II) clorua dihydrat (530 mg, 2,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[4-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (227 mg, 469 µmol) trong dioxan (6 mL), tiếp đó khuấy trong 6h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 245 mg hợp chất 5-amino-2-[4-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (217 mg) được hòa tan trong DMF (6 mL), tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (84 mg, 492 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (230 µL, 1,3 mmol) và HATU (187 mg, 492 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3,5h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (336 mg, độ tinh khiết 40%, hiệu suất 47% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 605 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 40

2,2-Diflo-*N*-(1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)etanamin



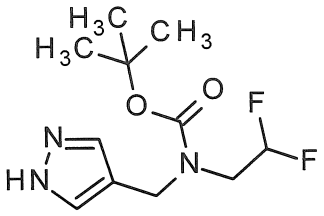
Dung dịch chứa 1-(1*H*-pyrazol-4-yl)metanamin dihydroclorua (500 mg, 2,94 mmol) trong axetonitril (30 mL) được bổ sung 2,2-difloetyl triflometansulfonat (590 µL, 4,4 mmol, CAS-RN 74427-22-8), kali cacbonat dạng bột (1,02 g, 7,35 mmol), và trietylamin (1,2 mL, 8,8 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 4h và đến 70°C qua đêm. Để làm sạch, hỗn hợp được lọc, và chất rắn được rửa bằng diclometan. Cô nước lọc trong chân không, tiếp đó chiết cặn bằng diclometan và làm bay hơi pha hữu cơ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (482 mg, hiệu suất 86%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,49 phút; MS (ESIpos): m/z = 162 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,82 (td, 2H), 3,61 (s, 2H), 5,98 (tt, 1H), 7,50 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 41

tert-butyl (2,2-difloetyl)(1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)carbamat



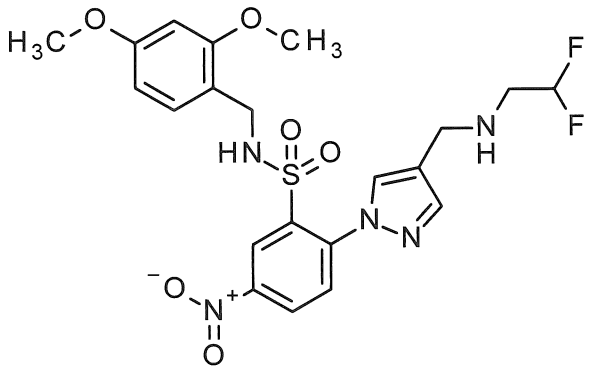
Dung dịch chứa 2,2-diflo-*N*-(1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)etanamin (370 mg, 2,30 mmol) trong diclometan (23 mL), di-*tert*-butyl dicacbonat (551 mg, 2,53 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, và chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (302 mg, hiệu suất 45%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 262 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,82 (td, 2H), 3,62 (s, 2H), 5,99 (tt, 1H), 7,74 (s, 2H), 8,12 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 42

2-(4-{[(2,2-Difloetyl)amino]metyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



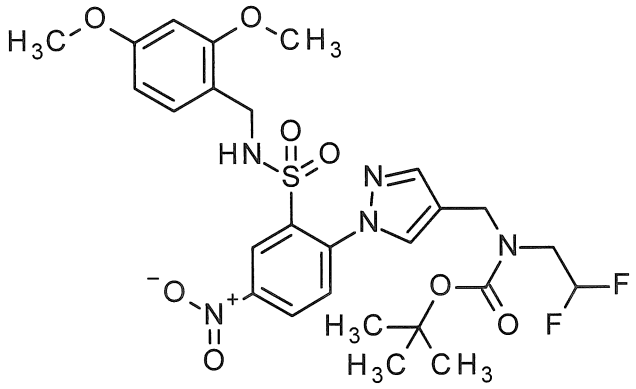
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (200 mg, 517 µmol) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung *tert*-butyl (2,2-difloetyl)(1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)carbamat (300 mg, độ tinh khiết 90%, 1,03 mmol) và kali cacbonat dạng bột (286 mg, 2,07 mmol), và hỗn hợp được chiếu xạ trong 4h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (84 mg, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 70%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút: MS (ESIpos): m/z = 512 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,89 (td, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 6,02 (tt, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,41 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 43

tert-butyl (2,2-difloetyl)[(1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]carbamat



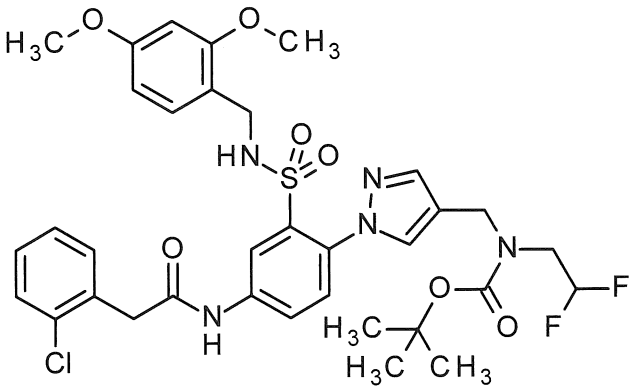
Dung dịch chứa 2-(4-{[(2,2-difloetyl)amino]metyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (370 mg, 723 µmol) trong diclometan (7 mL), di-*tert*-butyl dicacbonat (174 mg, 796 µmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (4,4 mg, 36 µmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phần khác của di-*tert*-butyl dicacbonat (174 mg, 796 µmol) và 4-(dimetylamino)pyridin (4,4 mg, 36 µmol) được bổ sung vào, và việc khuấy được tiếp tục trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước, và chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (150 mg, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 50%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,42 phút

MS (ESIpos): m/z = 612 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 44

tert-butyl {[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]metyl}(2,2-difloetyl)carbamat



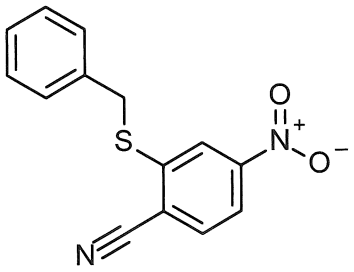
Thiếc(II) clorua dihydrat (277 mg, 1,23 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2,2-difloetyl)[(1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]carbamat (150 mg, 123 µmol, độ tinh khiết 50%) trong dioxan (3 mL), tiếp đó khuấy trong 4h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 74 mg *tert*-butyl [(1-{4-amino-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl](2,2-difloetyl)carbamat thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (74 mg) được hòa tan trong DMF (2,5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (33 mg, 191 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (89 µL, 510 µmol) và HATU (72,6 mg, 191 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (76 mg, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 42% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 734 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 45

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzonitril



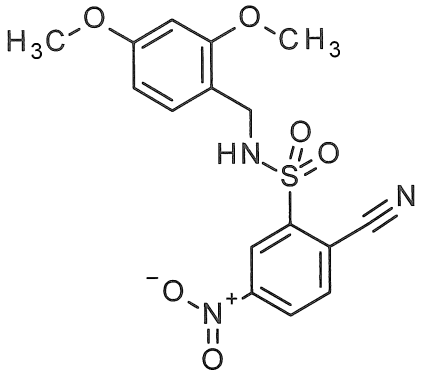
Dung dịch chứa 2-bromo-4-nitrobenzonitril (400 mg, 1,76 mmol) trong dioxan (34 mL), phenylmetanthiol (197 µL, 1,67 mmol), (9,9-dimetyl-9*H*-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan) (51 mg, 88 µmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) cloroform (91 mg, 88 µmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (614 µL, 3,5 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy

trong 3h ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và được cho vào trong nước và etyl axetat. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (457 mg, hiệu suất 91%, độ tinh khiết 95%).

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,58 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 46

2-Xyano-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzonitril (450 mg, 1,55 mmol, độ tinh khiết 95%) được khuấy with *N*-closucximit (634 mg, 4,75 mmol) trong axit axetic (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra 390 mg 2-xyano-5-nitrobenzensulfonyl clorua thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

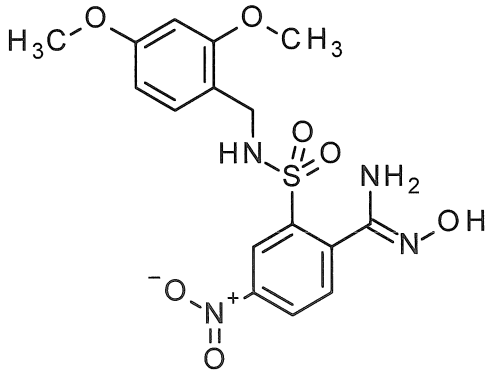
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (390 mg) được hòa tan trong diclometan (7,7 mL) tiếp đó bổ sung 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (291 mg, 1,74 mmol), và natri hydro cacbonat (531 mg, 6,33 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1h ở 0°C và trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và được cho vào trong nước và etyl axetat. Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (118 mg, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 60%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,11 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,76 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 47

2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-*N*'-hydroxy-4-nitrobenzencarboximidamit



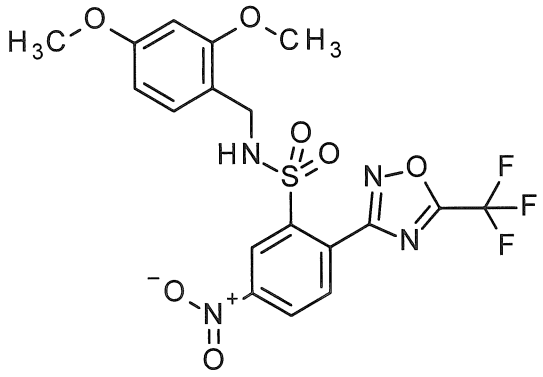
Hydroxyamoni clorua (258 mg, 3,71 mmol) được hòa tan trong DMSO (5 mL). Kali *tert*-butylat (416 mg, 3,71 mmol) được bổ sung vào với từng phần nhỏ ở 10°C, tiếp đó khuấy trong 1h. Sau đó, dung dịch chứa 2-xyano-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (140 mg, 371 µmol) trong DMSO (3 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá. Kết tủa được lọc và sấy khô trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (126 mg, hiệu suất 74%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,99 phút; MS (ESIneg): m/z = 409 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,47 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,23 (s, 2H), 6,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 48

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzen-sulfonamit



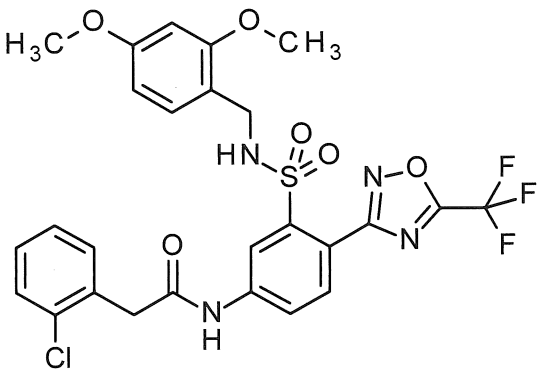
2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-*N*'-hydroxy-4-nitrobenzencarboximidamit (125 mg, 305 µmol) được khuấy với anhydrit trifloaxetic (47 µL, 340 µmol) trong tetrahydrofuran (2,5 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2h và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Anhydrit trifloaxetic nữa (43 µL, 300 µmol) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho vào trong nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (87 mg, hiệu suất 56%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,36 phút; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,54 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 49

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}axetamit



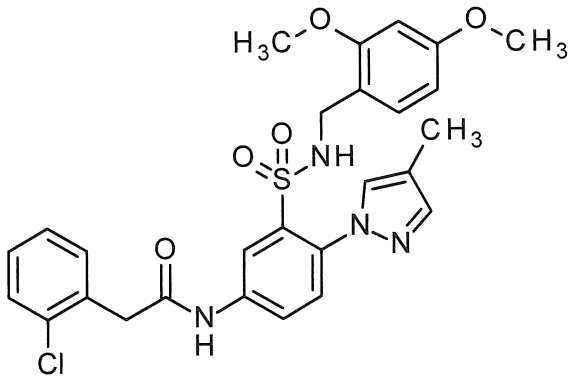
Thiếc(II) clorua dihydrat (196 mg, 870 µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzensulfonamit (85,0 mg, 174 µmol) trong dioxan (2,2 mL), tiếp đó khuấy trong 4h ở 70°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 74 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (70 mg) được hòa tan trong DMF (3 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (31,3 mg, 183 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (110 µL, 610 µmol) và HATU (69,7 mg, 183 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (112 mg, độ tinh khiết 40%, hiệu suất 8% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,36 phút; MS (ESIneg): m/z = 609 $(M–H)^-$

Hợp chất trung gian 50

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit



Platin/vanadi (130 mg, 1/2% trên than) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimeth–oxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

(540 mg, độ tinh khiết 80%, 1,00 mmol) trong etanol (12 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong ba ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô trong chân không để tạo ra 520 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

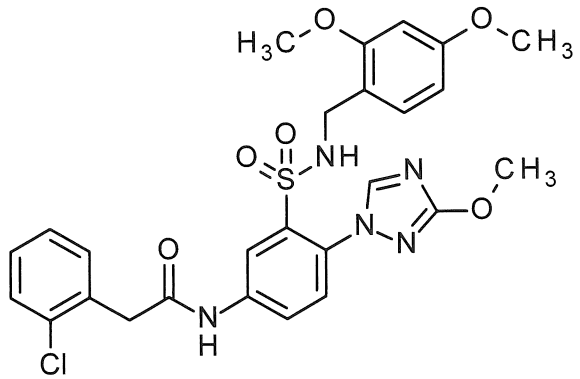
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (520 mg) được hòa tan trong DMF (13 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (331 mg, 1,94 mmol), DMF (900 µL, 5,2 mmol) và HATU (737 mg, 1,94 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (176 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 19% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 51

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-metoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl}axetamit



Platin/vanadi (71 mg, 1/2% trên than) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimeth–oxybenzyl)-2-(3-metoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit

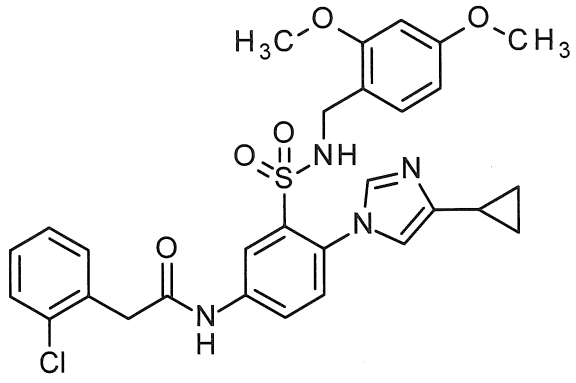
(290 mg, độ tinh khiết 85%, 0,55 mmol) trong etanol (6 mL) và khuấy trong môi trường hydro trong two ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô trong chân không để tạo ra 520 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (200 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (331 mg, 1,94 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (332 µL, 1,9 mmol) và HATU (272 mg, 0,72 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế (17 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 3% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 52

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (244 mg, 1,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (99,0 mg, 216 µmol) trong dioxan (5 mL) và khuấy trong 2 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân

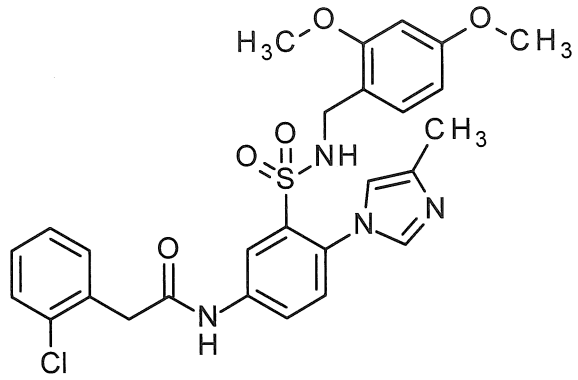
không để tạo ra 140 mg 5-amino-2-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (140 mg) được hòa tan trong DMF (3,4 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (83,6 mg, 490 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (230 µL, 1,3 mmol) và HATU (186 mg, 490 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (35 mg, độ tinh khiết 52%, hiệu suất 15% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 53

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)phenyl}axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (784 mg, 1,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (300 mg, 695 µmol) trong dioxan (16 mL) và khuấy trong 2,5 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 243 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-

yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

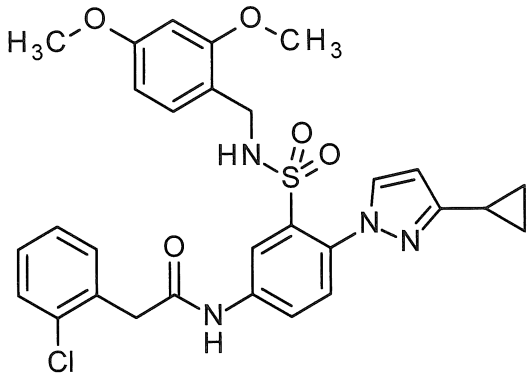
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (243 mg) được hòa tan trong DMF (6,2 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (154 mg, 904 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (420 µL, 2,4 mmol) và HATU (344 mg, 904 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC (69 mg, độ tinh khiết 85%, hiệu suất 15% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,19 phút, MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,13 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,89 (d, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 54

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (437 mg, 1,94 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (187 mg, 387 µmol) trong dioxan (9 mL) và khuấy trong 4,5 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua

Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 170 mg 5-amino-2-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

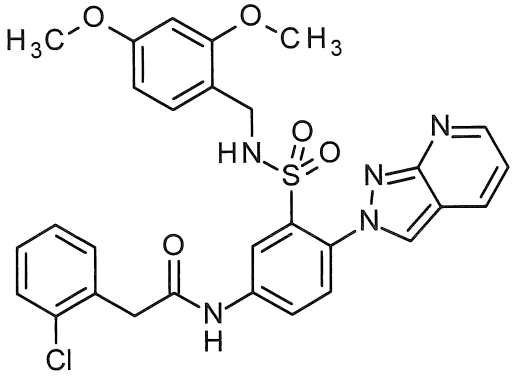
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (170 mg) được hòa tan trong DMF (3,3 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (81 mg, 475 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (220 µL, 1,3 mmol) và HATU (180 mg, 475 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (306 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 82% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,39 phút; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 55

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (721 mg, 3,19 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-2-yl)benzensulfonamit (428 mg, độ tinh khiết 70%, 639 µmol) trong dioxan (15 mL) và

khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 339 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-2-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

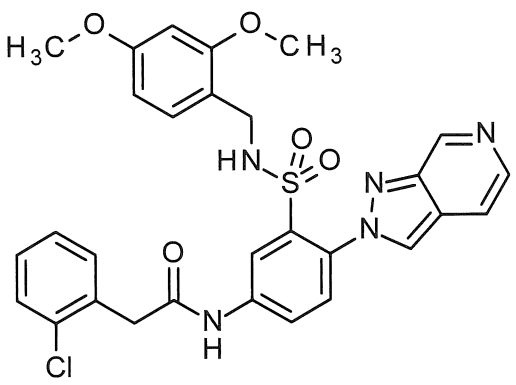
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (339 mg) được hòa tan trong DMF (6,4 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (158 mg, 925 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (430 µL, 2,5 mmol) và HATU (352 mg, 925 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5h ở 100°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (751 mg, độ tinh khiết 45%, hiệu suất 89% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,68 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 6,37 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 10,74 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 56

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (1,39 g, 6,17 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)benzensulfonamit (610 mg, 1,23 mmol) trong dioxan (28 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 498 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

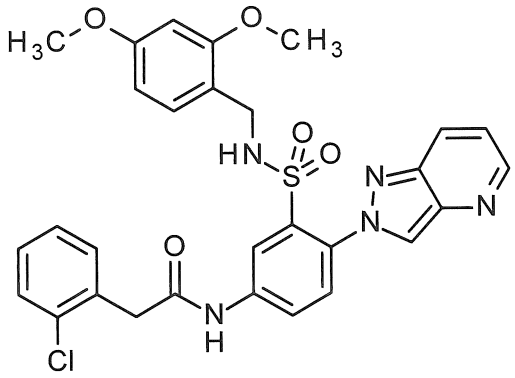
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (498 mg) được hòa tan trong DMF (9,9 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (246 mg, 1,44 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (670 µL, 3,8 mmol) và HATU (549 mg, 1,44 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (1,09 g, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 75% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,67 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 57

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit



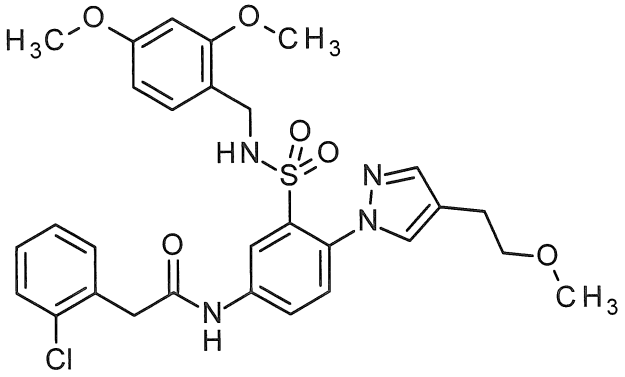
Thiếc(II) clorua dihydrat (389 mg, 1,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-2-yl)benzensulfonamit (270 mg, độ tinh khiết 60%, 345 µmol) trong dioxan (8 mL) và khuấy trong 195 phút ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 214 mg 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (214 mg) được hòa tan trong DMF (3 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (75 mg, 437 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (25 µL, 150 µmol) và HATU (166 mg, 437 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 80°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (405 mg, độ tinh khiết 25%, hiệu suất 50% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,25 phút; MS (ESIneg): m/z = 590 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 58

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



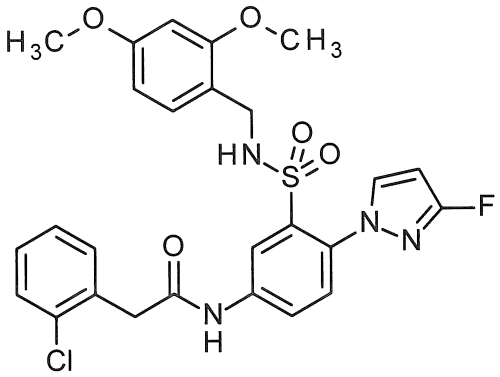
Thiếc(II) clorua dihydrat (389 mg, 1,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (928 mg, độ tinh khiết 80%, 1,56 mmol) trong dioxan (20 mL) và khuấy trong 4h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 578 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (255 mg) được hòa tan trong DMF (6 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (195 mg, 1,14 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (400 µL, 2,3 mmol) và HATU (434 mg, 1,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (556 mg, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 30% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,32 phút; MS (ESIpos): m/z = 599 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 59

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit



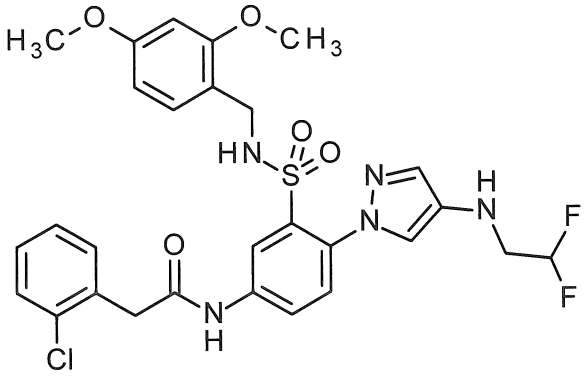
Thiếc(II) clorua dihydrat (1,21 g, 5,36 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, độ tinh khiết 85%, 1,07 mmol) trong dioxan (25 mL) và khuấy trong 3 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 1,0 g 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (1,0 g) được hòa tan trong DMF (7,6 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (189 mg, 1,11 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (64 µL, 370 µmol) và HATU (421 mg, 1,11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (847 mg, độ tinh khiết 40%, hiệu suất 57% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 60

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)axetamit



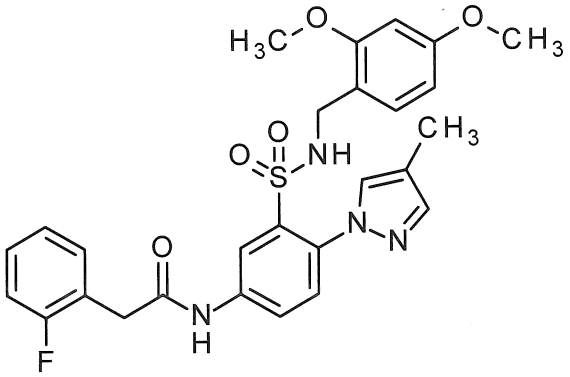
Thiếc(II) clorua dihydrat (318 mg, 1,41 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (140 mg, 281 µmol) trong dioxan (3,6 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 114 mg 5-amino-2-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (107 mg) được hòa tan trong DMF (4,5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (48 mg, 282 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (160 µL, 940 µmol) và HATU (107 mg, 282 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (196 mg, độ tinh khiết 30%, hiệu suất 34% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 620 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 61

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (1,49 g, 6,61 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (715 mg, độ tinh khiết 80%, 1,32 mmol) trong dioxan (17 mL) và khuấy trong 4,5 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 440 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

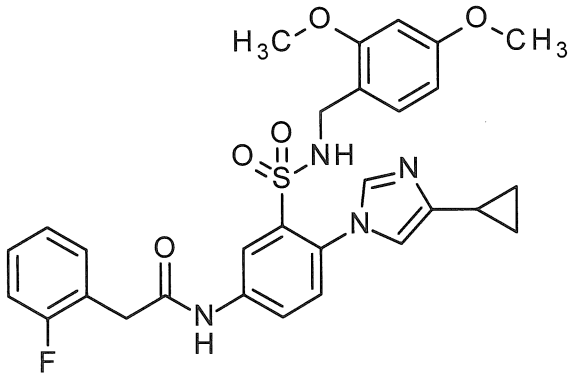
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (435 mg) được hòa tan trong DMF (8 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (187 mg, 1,22 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (565 µL, 3,2 mmol) và HATU (462 mg, 1,22 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (634 mg, độ tinh khiết 65%, hiệu suất 58% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 62

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



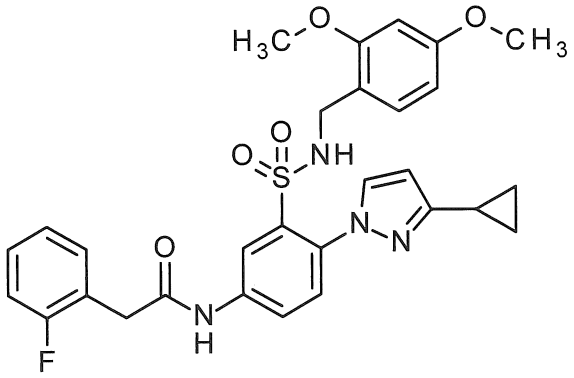
Thiếc(II) clorua dihydrat (650 mg, 2,88 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (440,0 mg, độ tinh khiết 60%, 576 µmol) trong dioxan (13 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 252 mg 5-amino-2-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (250 mg) được hòa tan trong DMF (1,2 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (27,0 mg, 175 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (81 µL, 470 µmol) và HATU (67 mg, 175 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C và trong 2,5h nữa ở 100°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (50 mg, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 8% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 63

N-{4-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (783 mg, 3,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (530 mg, độ tinh khiết 60%, 694 µmol) trong dioxan (16 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 315 mg 5-amino-2-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (315 mg) được hòa tan trong DMF (5,7 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (127 mg, 827 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (380 µL, 2,2 mmol) và HATU (314 mg, 827 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (507 mg, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 65% qua 2 bước).

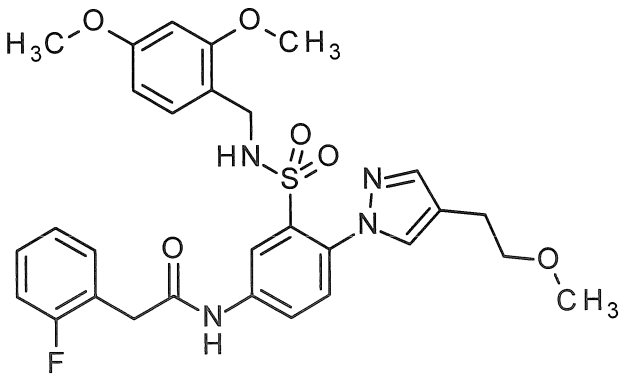
LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,35 (d, 1H),

6,36 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 64

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



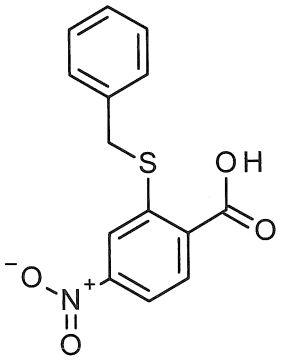
Thiếc(II) clorua dihydrat (389 mg, 1,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (928 mg, độ tinh khiết 80%, 1,56 mmol) trong dioxan (20 mL) và khuấy trong 4h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 578 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (255 mg) được hòa tan trong DMF (6 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (176 mg, 1,14 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (400 µL, 2,3 mmol) và HATU (434 mg, 1,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (503 mg, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 28% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,29 phút; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 65

Axit 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic



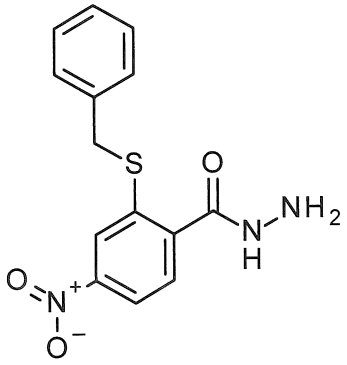
Dung dịch chứa axit 2-bromo-4-nitrobenzoic (5,00 g, 20,3 mmol) trong dioxan (500 mL), phenylmetanthiol (2,4 mL, 20,3 mmol), (9,9-dimetyl-9*H*-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphan) (588 mg, 1,02 mmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) cloroform (1,05 g, 1,02 µmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (7,1 mL, 41 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 2h ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,2 g, hiệu suất 96%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIneg): m/z = 288 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,37 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,36 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 66

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazit



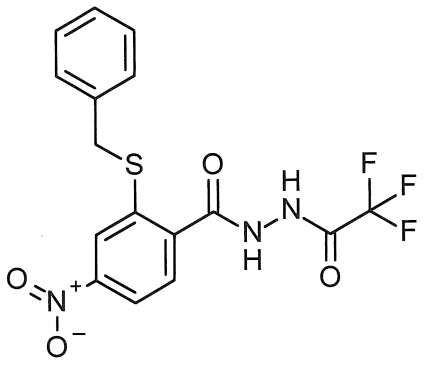
Huyền phù đặc chứa axit 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic (8,41 g, 29,1 mmol) trong tetrahydrofuran (220 mL), *N*,*N*'-dixyclohexylcarbodiimit (6,6 g, 32 mmol), 1-hydroxypyrolidin-2,5-dion (3,68 g, 32 mmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (5,6 mL, 32 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hydrazin hydrat (1:1) (1,6 mL, 32 mmol) được bổ sung vào, và việc khuấy ở nhiệt độ trong phòng được tiếp tục trong 21h. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (3,71 g, hiệu suất 36%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,36 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 67

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitro-*N*'-(trifloaxetyl)benzohydrazit



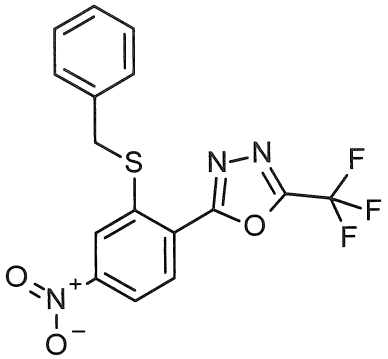
Huyền phù đặc chứa 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazit (3,70 g, độ tinh khiết 85%, 10,4 mmol) trong axetonitril (86 mL), *N*,*N*-diisopropyletylamin (2,2 mL, 12 mmol), và anhydrit trifloaxetic (1,6 ml, 11 mmol) được bổ sung ở –50°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 17h. Phản ứng được rót vào dung dịch nước natri hydroxit (5%). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (4,35 g, hiệu suất 84%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 398 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,38 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 68

2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol



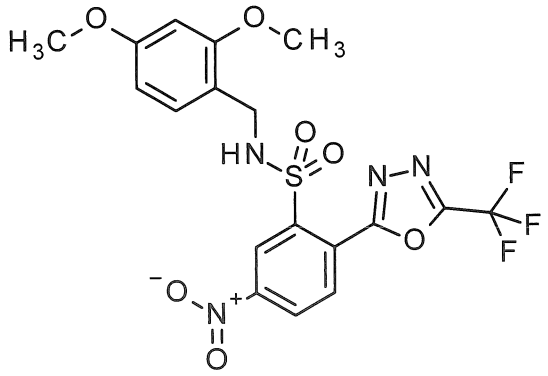
Dung dịch chứa 2-(benzylsulfanyl)-4-nitro-*N*'-(trifloaxetyl)benzohydrazit (4,34 g, độ tinh khiết 80%, 8,69 mmol) và 3,3,3-trietyl-1-(metoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxit (8,29 g, 34,8 mmol) trong tetrahydrofuran (150 mL) được chiếu xạ trong 30 phút ở 150°C trong lò vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (3,28 g, hiệu suất 94%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,43 phút; MS (ESIpos): m/z = 382 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,55 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 69

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzen-sulfonamit



2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol (3,60 g, độ tinh khiết 95%, 8,97 mmol) được khuấy với *N*-closucximit (3,59 g, 26,9 mmol) trong axit axetic (80 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 6h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra 9,14 g 5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzensulfonyl clorua thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

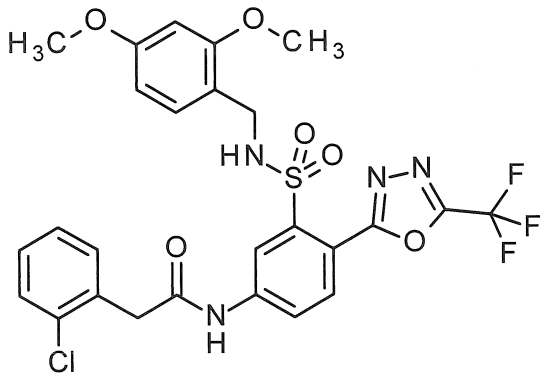
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (3,21 g) được hòa tan trong diclometan (42 mL) tiếp đó bổ sung natri hydro cacbonat (1,51 g, 17,9 mmol), và bổ sung từ từ 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (1,31 mL, 9 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (582 mg, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,31 phút; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 70

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit



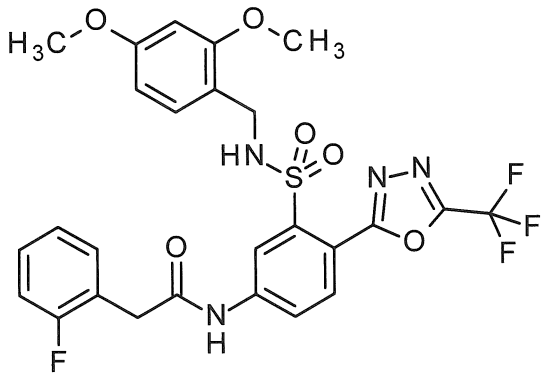
Thiếc(II) clorua dihydrat (1,02 g, 4,51 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzensulfonamit (464 mg, độ tinh khiết 95%, 903 µmol) trong dioxan (12 mL), tiếp đó khuấy trong 7h ở 70°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 485 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (207 mg) được hòa tan trong DMF (9 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (154 mg, 902 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (310 µL, 1,8 mmol) và HATU (343 mg, 902 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (369 mg, độ tinh khiết 40%, hiệu suất 10% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,81 phút; MS (ESIneg): m/z = 609 $(M–H)^-$

Hợp chất trung gian 71

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



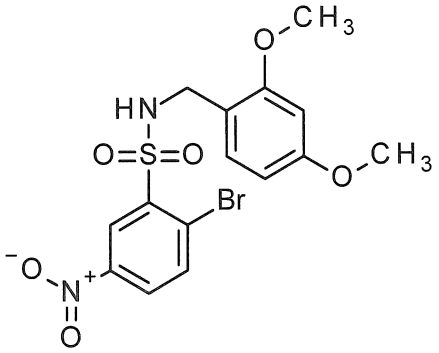
Thiếc(II) clorua dihydrat (1,02 g, 4,51 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzensulfonamit (464 mg, độ tinh khiết 95%, 903 µmol) trong dioxan (12 mL), tiếp đó khuấy trong 7h ở 70°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 485 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (207 mg) được hòa tan trong DMF (9 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (139 mg, 902 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (310 µL, 1,8 mmol) và HATU (343 mg, 902 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (403 mg, độ tinh khiết 40%, hiệu suất 16% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,77 phút; MS (ESIneg): m/z = 593 $(M–H)^-$

Hợp chất trung gian 72

2-Bromo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit

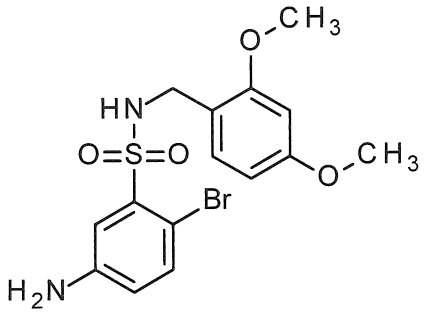


2-Bromo-5-nitrobenzensulfonyl clorua (5,00 g, 16,6 mmol) được hòa tan trong diclometan (48 ml) và natri bicacbonat (2,80 g, 33,3 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung từ từ 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (2,7 ml, 18 mmol). Phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Diclometan và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được kết tinh từ dietyl ete (5,57 g, hiệu suất 78%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,16 phút; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 73

5-Amino-2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit



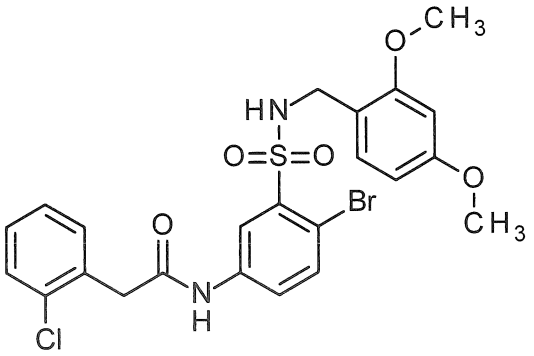
Amoni clorua (3,52 g, 65,7 mmol) và bột sắt (3,67 g, 65,7 mmol) được tạo huyền phù trong nước (150 ml). Sau đó, dung dịch chứa 2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (5,67 g, 13,1 mmol) trong THF/metanol (1/1; 150 ml) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cho phân bố trong etyl axetat và nước. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được

sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (5,10 g, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 97%)

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIneg): m/z = 399 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 74

N-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit

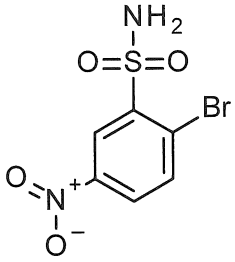


5-Amino-2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (5,00 g, 12,5 mmol) được hòa tan trong DMF (100 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (2,55 g, 15,0 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (11 ml, 62 mmol) và HATU (6,16 g, 16,2 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat/ hexan) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,70 g, độ tinh khiết 94%, hiệu suất 83%)

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,29 phút; MS (ESIneg): m/z = 551 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 75

2-Bromo-5-nitrobenzensulfonamit

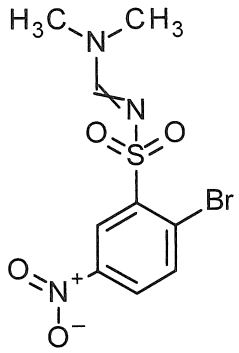


2-Bromo-5-nitrobenzensulfonyl clorua (20,0 g, 66,6 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (100 ml) và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch amoniac (400 ml, 0,50 M, 200 mmol) được bổ sung từ từ vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và diclometan được bổ sung vào. Pha hữu cơ được rửa bằng nước ba lần. Huyền phù được lọc (chất rắn là sản phẩm), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các pha hữu cơ thu gom được sấy khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ dietyl ete để tạo thành 16,4 g (độ tinh khiết 93%, hiệu suất 88%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,45 phút; MS (ESIpos): m/z = 281 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 76

2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit



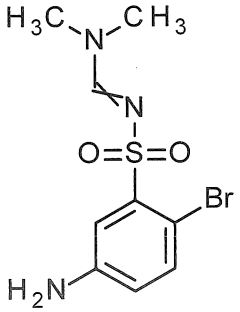
2-Bromo-5-nitrobenzensulfonamit (16,4 g, 58,3 mmol) được hòa tan trong DMF (200 ml) ở nhiệt độ trong phòng và 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (15 ml, 120 mmol) được bổ sung vào. Việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa diclometan và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được

sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (19,2 g, độ tinh khiết 78%, hiệu suất 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 77

5-Amino-2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit

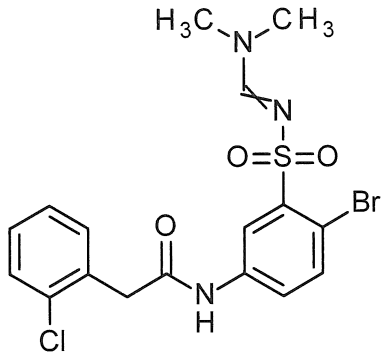


2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (12,7 g, 37,8 mmol) được hòa tan trong metanol (170 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Platin trên than (tải nạp 5%, 1,61 g, 8,26 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (5,5 g, độ tinh khiết 76%, hiệu suất 59%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 306 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 78

N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit



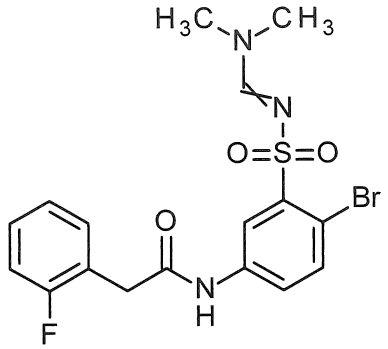
5-Amino-2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (4,85 g, 15,8 mmol) được hòa tan trong DMF (100 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (3,24 g, 19,0 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (13 ml, 79 mmol) và HATU (9,64 g, 25,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3h ở 50°C. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong diclometan và lọc, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (15,7 g).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian này cũng có thể được sử dụng ở dạng muối HCl.

Hợp chất trung gian 79

N-(4-bromo-3-{(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit



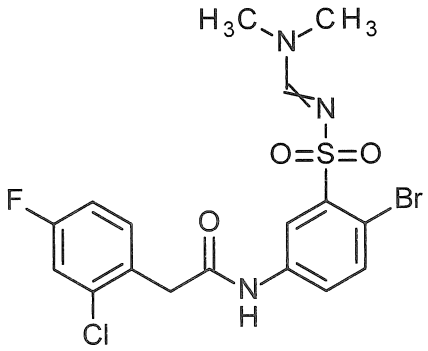
5-Amino-2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (1,00 g, 3,27 mmol) được hòa tan trong DMF (21 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (604 mg, 3,92 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (2,7 ml, 16 mmol) và HATU (1,99 g, 5,23 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong *tert*-butyl metyl ether/hexan (1/1), lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được

sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,17 g, độ tinh khiết 85%, hiệu suất 81%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 80

N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clo-4-flophenyl)axetamit

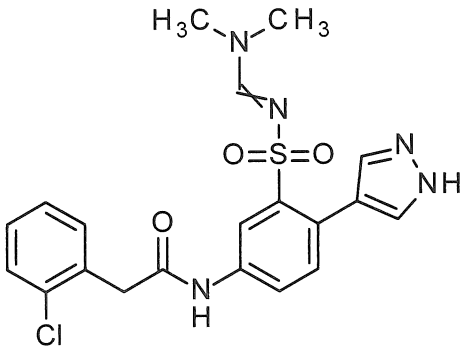


5-Amino-2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (1,00 g, 3,27 mmol) được hòa tan trong DMF (21 ml) và axit (2-clo-4-flophenyl)axetic (739 mg, 3,92 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (2,7 ml, 16 mmol) và HATU (1,99 g, 5,23 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được nghiền trong diclometan và dietyl ete và lọc. Chất rắn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,10 g, độ tinh khiết 82%, hiệu suất 71%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIneg): m/z = 474 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 81

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit

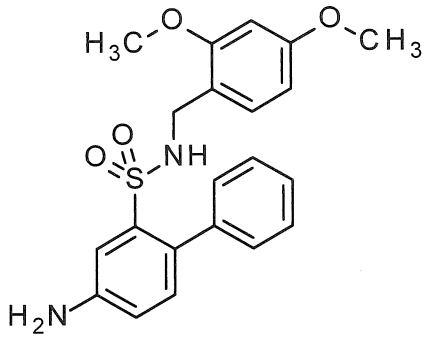


2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (1,30 g, 2,45 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) và axit trifloaxetic (4,7 ml, 61 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc.Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với toluen và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 82

4-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (300 mg, 776 µmol) và axit phenylboronic (113 mg, 931 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và [1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1:1) (CAS 95464-05-4) (127 mg, 155 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, nước và etyl axetat được bổ sung vào và các pha được phân tách. Pha nước được chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc

ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 260 mg (độ tinh khiết 99%, hiệu suất 78%).

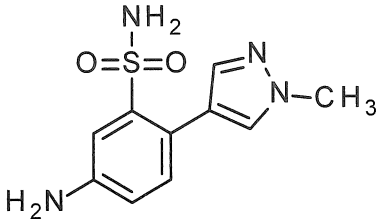
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamit (260 mg, 607 µmol) được hòa tan trong THF (15 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 6,46 mg, 60,7 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (270 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 83

5-Amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit



2-Bromo-5-nitrobenzensulfonamit (800 mg, 2,85 mmol) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,18 g, 5,69 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (38 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 µmol), triphenylphosphin (37,3 mg, 142 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (4,3 ml, 2,0 M, 8,5 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng (4bar / 40W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với metanol và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

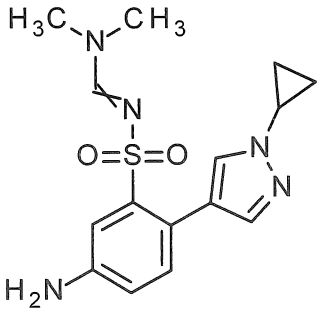
2-(1-Metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (800 mg, 2,83 mmol) được hòa tan trong THF (78 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 308 mg, 2,89 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ

trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (1,6 g).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,50 phút; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 84

5-Amino-2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden] benzensulfonamit



2-Clo-5-nitrobenzensulfonamit (674 mg, 2,85 mmol) và 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,00 g, 4,27 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (34 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 µmol) và triphenylphosphin (37,3 mg, 142 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (5,7 ml, 1,0 M, 5,7 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 3h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

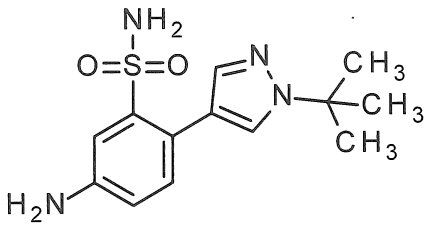
2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,17 g, 3,79 mmol) và 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (1,0 ml, 7,6 mmol) được hòa tan trong DMF (25 ml) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (1,84 g, 5,06 mmol) được hòa tan trong THF (30 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 53,9 g, 506 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (1,3 g, độ tinh khiết 53%, hiệu suất 75% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 85

5-Amino-2-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (200 mg, 686 µmol) và 1-*tert*-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (206 mg, 823 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,2 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (24,1 mg, 34,3 µmol), triphenylphosphin (8,99 mg, 34,3 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (860 µl, 2,0 M, 1,7 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

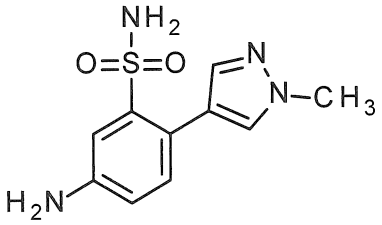
2-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 771 µmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 83,6 mg, 786 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua

Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (230 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 86

5-Amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

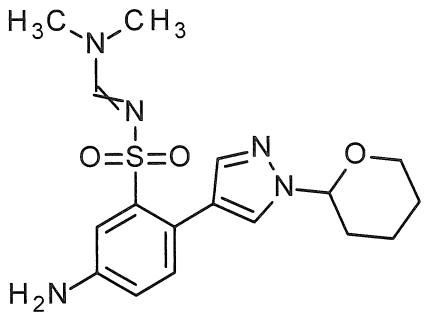


2-(1-Metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (800 mg, 2,83 mmol) được hòa tan trong metanol (100 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 308 mg, 2,89 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (1,59 g).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,50 phút; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 87

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (2,0 g, 6,86 mmol) và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (3,81 g mg, 13,7 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (92 ml) và

bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (241 mg, 342 µmol), triphenylphosphin (90 mg, 340 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (8,6 ml, 2,0 M, 17 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

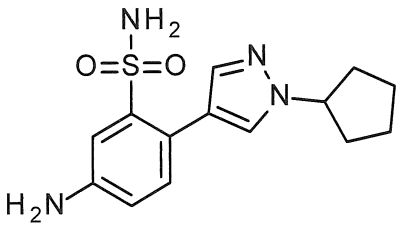
5-Nitro-2-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (3,00 g, 8,51 mmol) và 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (2,3 ml, 17 mmol) được hòa tan trong DMF (29 ml) và khuấy trong 24h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và diclometan và nước muối được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-nitro-2-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (3,50 g, 8,59 mmol) được hòa tan trong metanol (860 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 932 mg, 8,76 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1h, bình thót cổ được hút chân không ba lần và xối sạch bằng hydro. Việc khuấy được tiếp tục trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (3,4 g).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 88

5-Amino-2-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit



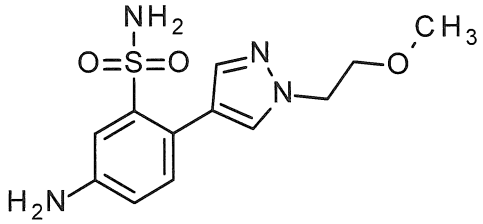
2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, 1,89 mmol) và 1-xyclopentyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (989 mg, 3,77 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (25 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), triphenylphosphin (24,7 mg, 94,3 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (640 mg, 1,90 mmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 206 mg, 1,94 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (590 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 89

5-Amino-2-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, 1,89 mmol) và 1-(2-metoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (951 mg, 3,77 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (25 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), triphenylphosphin (24,7 mg, 94,3 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm

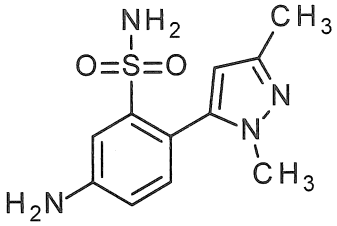
thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-[1-(2-Metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (620 mg, 1,90 mmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và bình thót cổ được sục bằng nitơ. Sau đó, paladi trên than (10% lượng nạp, 206 mg, 1,94 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và nạp lại hydro (1 bar). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (580 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 297 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 90

5-Amino-2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzensulfonamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,19 mmol) và axit (1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)boronic (333 mg, 2,38 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (110 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), triphenylphosphin (21,6 mg, 59,5 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng (4bar / 40W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với metanol và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

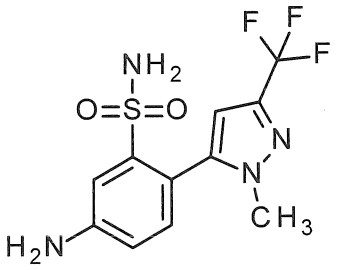
2-(1,3-Dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (450 mg, 1,52 mmol) được hòa tan trong metanol (33 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 165 mg, 1,55 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi

được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (435 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 91

5-Amino-2-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzensulfonamit



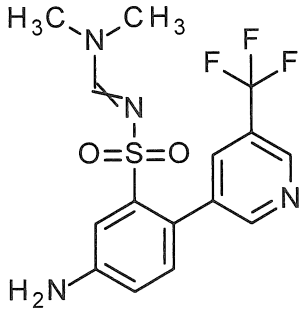
2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, 1,89 mmol) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol (1,04 g, 3,77 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (25 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), triphenylphosphin (24,7 mg, 94,3 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-[1-Metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (660 mg, 1,88 mmol) được hòa tan trong metanol (190 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Platin trên than (5% lượng nạp, 375 mg, 1,92 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (600 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 92

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-benzensulfonamit

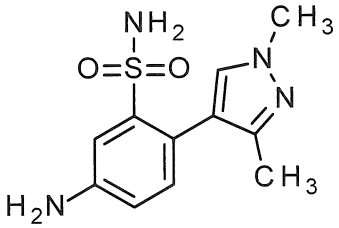


5-Amino-2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (300 mg, 980 µmol) và axit [5-(triflometyl)pyridin-3-yl]boronic (374 mg, 1,96 mmol) được hòa tan trong DMF (27 ml) và triphenylphosphin (12,8 mg, 49,0 µmol) và kali florua (14,2 mg, 245 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (34,5 mg, 49,0 µmol) tiếp đó dung dịch nước kali phosphat (730 µl, 2,0 M, 1,5 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (365 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 93

5-Amino-2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, 1,89 mmol) và 1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (837 mg, 3,77 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (25 ml) và bis(triphenyl-phosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), triphenylphosphin (24,7 mg, 94,3 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,4 ml, 2,0

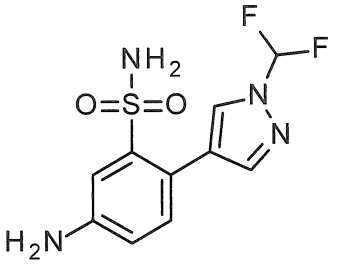
M, 4,7 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(1,3-Dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (560 mg, 1,89 mmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 205 mg, 1,93 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (500 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 94

5-Amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (800 mg, 2,3 mmol) và 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (700 mg, 2,87 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (15 ml) và bis(triphenyl-phosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (84 mg, 119 µmol) và triphenylphosphin (31 mg, 119 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (3,6 ml, 2,0 M, 7,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 16h. Nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

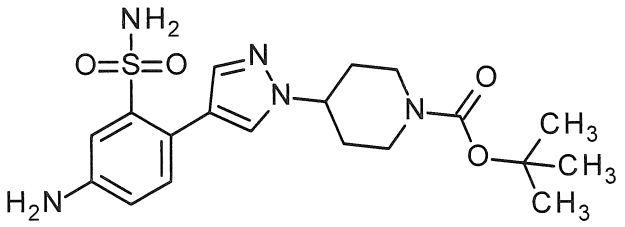
2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (2,16 g, 5,79 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml) và platin trên than (5% lượng nạp, 307 mg, 1,57 mmol) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không ba lần và xối sạch bằng hydro (1 bar). Phản ứng được khuấy trong 4h ở nhiệt độ trong phòng. Theo UPLC-MS phản ứng chưa kết thúc và lượng tương tự của platin trên than được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong 16h nữa. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

5-Amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (670 mg, 1,95 mmol) được hòa tan trong metanol (25 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, gradien diclometan / etyl axetat) và sau đó tinh chế bằng HPLC ((Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành 53 mg (độ tinh khiết 99%, hiệu suất 9% qua 3 bước). Các phản ứng được lặp lại và sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo bằng cách sử dụng hợp chất trung gian này.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 95

tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 857 µmol) và *tert*-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (485 mg, 1,29 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (12 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (30,2 mg, 42,9 µmol), triphenylphosphin (11,2 mg, 42,9 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,1 ml, 2,0

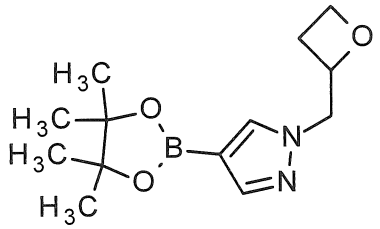
M, 2,1 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

tert-butyl 4-[4-(4-nitro-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (400 mg, 886 µmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (89 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 96,1 mg, 904 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (380 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 96

1-(Oxetan-2-ylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol

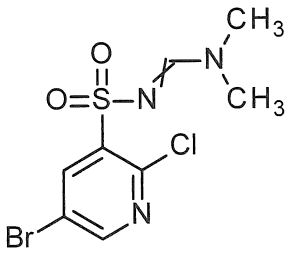


4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (500 mg, 2,58 mmol) được hòa tan trong DMF (20,0 ml) và 2-(bromometyl)oxetan (778 mg, 5,15 mmol) và xesi cacbonat (1,68 g, 5,15 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C trong lò vi sóng (0 bar / 18W). Huyền phù được lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất phản ứng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (770 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 97

5-bromo-2-clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]pyridin-3-sulfonamit

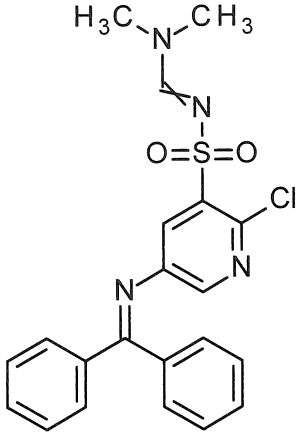


5-bromo-2-clopyridin-3-sulfonamit (3,86 g, 14,2 mmol) và 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (3,8 ml, 28 mmol) được hòa tan trong DMF (40 ml) và khuấy trong 2h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và diclometan và nước muối được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (5,12 g).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 98

2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit



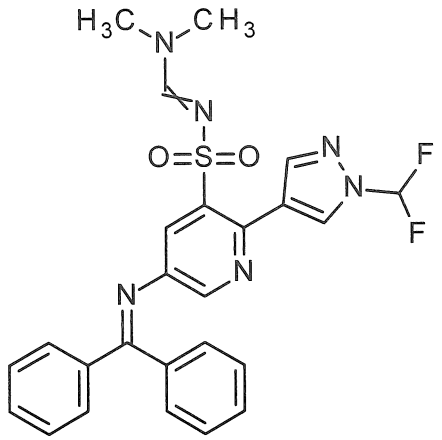
5-bromo-2-clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]pyridin-3-sulfonamit (5,00 g, 15,3 mmol), 1,1-diphenylmetanimin (3,9 ml, 23 mmol), XantPhos (886 mg, 1,53 mmol) và paladi(II) axetat (172 mg, 765 µmol) được hòa tan trong dioxan (150 ml). Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và xesi cacbonat (15,0 g, 45,9 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h, Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân

tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Một nửa sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm và 3 g được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel được phủ amoniac (Biotage, hexan/ etyl axetat) để tạo thành 1,00 g (độ tinh khiết 78%, hiệu suất 15% tính theo tổng lượng nguyên liệu ban đầu)

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 99

2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenyl-metyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit

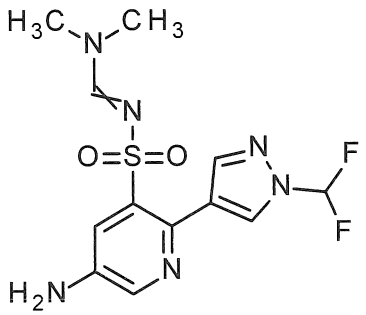


2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit (1,50 g, 3,51 mmol, thô) và 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,71 g, 7,03 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (30 ml)/ DMF (15 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (371 mg, 527 µmol), triphenylphosphin (225 mg, 0,85 mmol), kali florua (408 mg, 7,03 mmol) và dung dịch nước kali phosphat (1,8 ml, 2,0 M, 3,5 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng (1bar / 30W). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel được phủ amoniac (Biotage, hexan/ etyl axetat)(1,54 g, độ tinh khiết 65%, hiệu suất 86%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 100

5-Amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden] pyridin-3-sulfonamit

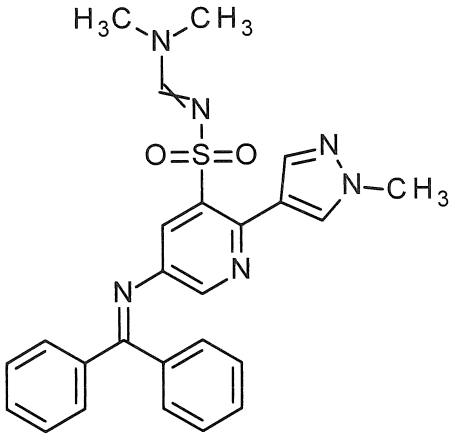


2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit (1,54 g, 3,03 mmol) được hòa tan trong dioxan (15 ml) và dung dịch nước HCl (2,0 ml, 3,0 M, 6,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (2,45 g).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,66 phút; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 101

N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

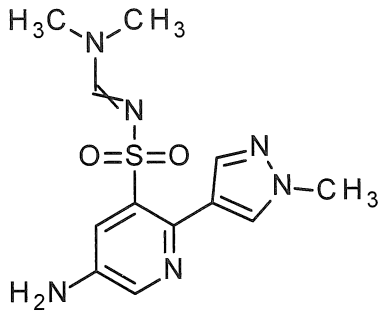


DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, 2-clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit (350 mg, 820 µmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (341 mg, 1,64 mmol) và kali florua (143 mg, 2,46 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (15 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (251 mg, 492 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 18h ở 100°C. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (450 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 102

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit

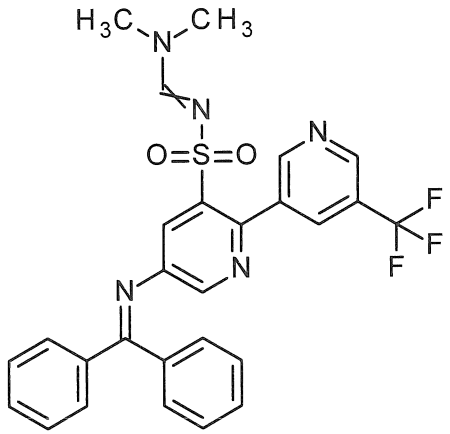


N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit (430 mg, 910 µmol) được hòa tan trong dioxan (16,0 ml) và dung dịch nước HCl (610 µl, 3,0 M, 1,8 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (500 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 103

N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit

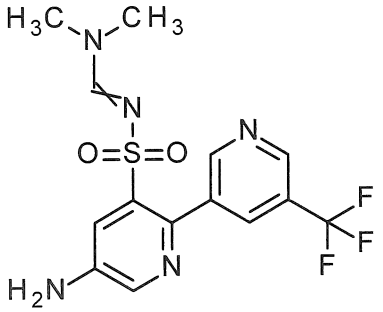


2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit (150 mg, 351 µmol) và axit [5-(triflometyl)pyridin-3-yl]boronic (80,5 mg, 422 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (12,4 mg, 17,6 µmol), triphenylphosphin (4,61 mg, 17,6 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMF (10 ml) và 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (140 µl, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (260 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 104

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit

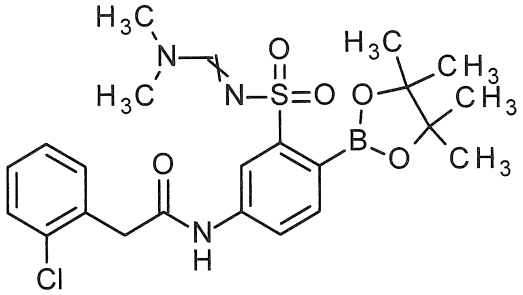


N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit (230 mg, 428 µmol) được hòa tan trong dioxan (20 ml) và dung dịch nước HCl (290 µl, 3,0 M, 860 µmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (250 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 105

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit



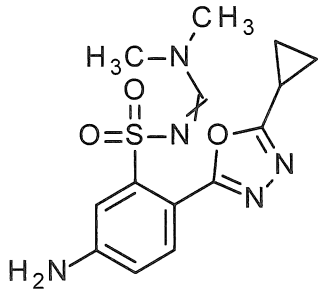
N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (346 mg, 1,4 mmol) và CataXCium A Pre Cat (20,0 mg, 27,2 µmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) và *N,N*-diisopropyletylamin (237 µl, 1,4 mmol) được bổ sung vào trong môi trường argon. Phản ứng được khuấy trong 2h ở 50°C. Dung dịch được sử dụng trong bước tiếp theo.

Phản ứng được thực hiện nhiều lần chỉ trên quy mô nhỏ.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 106

5-Amino-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-benzensulfonamit



Axit 2-bromo-4-nitrobenzoic (1,50 g, 6,10 mmol) được hòa tan trong DMF (50 ml) và xyclopropancarbohydrazit (671 mg, 6,71 mmol), HATU (2,78 g, 7,32 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (5,3 ml, 30 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Các pha được phân tách và pha nước được chiết ba lần bằng nước. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (7,9 g).

2-Bromo-*N'*-(xyclopropylcarbonyl)-4-nitrobenzohydrazit (7,87 g, 24,0 mmol) được hòa tan trong DMF (100 ml) và *N,N*-diisopropyletylamin (8,4 ml, 48 mmol) và 4-metylbenzensulfonyl clorua (4,57 g, 24,0 mmol) được bổ sung lần lượt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Lượng chất phản ứng giống như trên được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 2h. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat. Sau khi rửa bằng nước, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 1,35 g (độ tinh khiết 85%, hiệu suất 18% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

2-(2-Bromo-4-nitrophenyl)-5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol (1,00 g, 3,22 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (75 ml) và XantPhos (93,3 mg, 161 µmol), phức dipaladi-tris(dibenzylidenaxeton)cloroform (CAS 52522-40-4) (167 mg, 161 µmol) và

N,N-diisopropyletylamin (1,1 ml, 6,4 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt đến 100°C và dung dịch chứa phenylmetanthiol (360 µl, 3,1 mmol) trong 1,4-dioxan (1 ml) được bổ sung vào. Việc khuấy được tiếp tục trong 1h ở 100°C. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Các pha được phân tách và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,42 g).

2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol (1,42 g, 4,02 mmol) được hòa tan trong axit axetic (40 ml) và *N*-closucxinimit (1,61 g, 12,1 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 3h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (1,96 g).

2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonyl clorua (1,96 g, 5,94 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa amoniac trong 1,4-dioxan (0,5 M, 300 ml) và việc khuấy được tiếp tục trong 16h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan lại trong 1,4-dioxan (100 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac đặc cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan và huyền phù được lọc. Nước lọc được cô và sản phẩm thô thu được sau khi tinh chế HPLC (ba lần, Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành 3,6 g (194%, độ tinh khiết 43%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (3,60 g, 11,6 mmol) được hòa tan trong DMF (40 ml) và 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (3,1 ml, 23 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất tinh khiết thu được sau

khi sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) (0,4 g, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 9%).

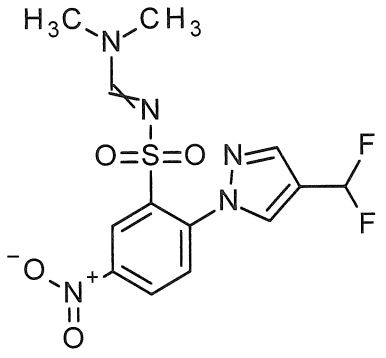
LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,09 mmol) được hòa tan trong THF (200 ml) và platin trên than (5% lượng nạp, 214 mg, 109 µmol) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục trong 4h ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng chưa kết thúc. Hỗn hợp được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong etanol (200 ml) và paladi trên than (10% lượng nạp, 214 mg, 109 µmol) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar) và phản ứng được khuấy trong 3h. Sau đó, chất xúc tác nữa (214 mg, 109 µmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 3h nữa. Hỗn hợp được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (260 mg, độ tinh khiết 85%, hiệu suất 70%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 107

2-[4-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-benzensulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (2,02 g, 6,94 mmol) và 1-(1*H*-pyrazol-4-yl)etanon (1,00 g, 10,4 mmol) được hòa tan trong axetonitril, kali cacbonat dạng bột (2,88 g, 20,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau đó, dung dịch này được cô trong chân không và được

chiết bằng diclometan/nước. Pha hữu cơ được rửa lại bằng nước muối, tiếp đó sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không.

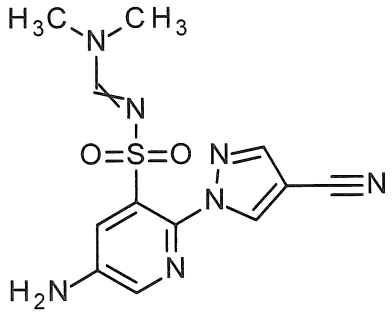
Vì nhóm bảo vệ bị hao hụt một phần, nên nó được hòa tan lại trong DMF (6,6 mL) và 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (0,882 g, 7,4 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, cô trong chân không và chiết bằng diclometan/nước. Pha hữu cơ được rửa lại bằng nước muối, tiếp đó sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra 1,3 g *N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(3-formyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit thô.

Bis(2-metoxyetyl)amino lưu huỳnh triflorua (Deoxo-Fluor®; 3,09 mL dung dịch toluen 2,7M, 8,34 mmol) được bổ sung vào nguyên liệu thô từ bước trước đó (1,03 g, 2,94 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở 80°C. Etylaxetat và dung dịch nước kali cacbonat 2M được bổ sung vào để chiết. Pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (nhanh) trên hệ Biotage tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (600 mg, 1,61 mmol, hiệu suất 24% qua 3 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,96 phút; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 108

5-Amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit (480 mg, 1,12 mmol) được hòa tan trong DMSO (14 mL). 1*H*-Pyrazol-4-carbonitril (209 mg, 2,25 mmol), kali iodua (187 mg, 1,12 mmol) và kali phosphat (358 mg, 1,69 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha

hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không.

Do khử bảo vệ một phần, nguyên liệu được hòa tan lại trong DMF (2 mL) và khuấy qua đêm với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (0,4 mL). Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không.

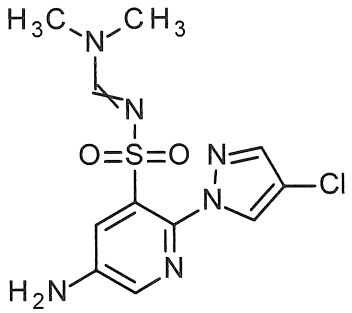
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút, MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Hợp chất từ bước trước đó được hòa tan trong dioxan (2,5 mL) và HCl 2M trong dioxan (1,18 mL, 2,36 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat/nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (110 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,58 phút, MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 109

5-Amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit (1,00 g, 2,34 mmol) được hòa tan trong DMSO (18 mL). 4-Clo-1*H*-pyrazol (480 mg, 4,69 mmol), kali iodua (389 mg, 2,34 mmol) và kali phosphat (746 mg, 3,51 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không.

Do khử bảo vệ một phần, nên nguyên liệu được hòa tan lại trong DMF (2 mL) và khuấy qua đêm với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (0,5 mL). Việc khuấy qua đêm tạo ra chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc (229 mg 2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit). Nước lọc được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không để tạo ra 2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit thô (549 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,31 phút, MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

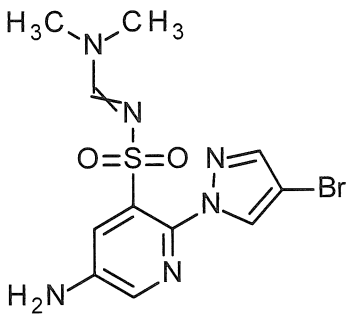
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

Nguyên liệu tinh khiết (229 mg) từ bước trước đó được hòa tan trong dioxan (2,0 mL) và HCl 2M trong dioxan (1,00 mL, 2,00 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat/nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (200 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,71 phút, MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 110

5-Amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit (1,00 g, 2,34 mmol) được hòa tan trong DMSO (18 mL). 4-bromo-1*H*-

pyrazol (689 mg, 4,69 mmol), kali iodua (389 mg, 2,34 mmol) và kali phosphat (746 mg, 3,51 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không.

Do khử bảo vệ một phần, nên nguyên liệu được hòa tan lại trong DMF (2 mL) và khuấy qua đêm với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (0,5 mL). Việc khuấy qua đêm tạo ra chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc (213 mg 2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit) tinh khiết. Nước lọc được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/ nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không để tạo ra 2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit thô (758 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

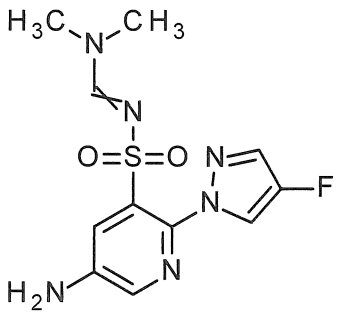
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,79 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

Nguyên liệu tinh khiết (213 mg) từ bước trước đó được hòa tan trong dioxan (2,0 mL) và HCl 2M trong dioxan (1,00 mL, 2,00 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat/nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (168 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,73 phút, MS (ESIpos): m/z = 373/375 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 111

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]pyridin-3-sulfonamit (1,00 g, 2,34 mmol) được hòa tan trong DMSO (18 mL). 4-flo-1*H*-pyrazol (403 mg, 4,69 mmol), kali iodua (389 mg, 2,34 mmol) và kali phosphat (746 mg, 3,51 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không.

Do khử bảo vệ một phần, nên nguyên liệu được hòa tan lại trong dimetylformamit (2 mL) và khuấy qua đêm với 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, chiết bằng diclometan/nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó cô trong chân không để tạo ra *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-[(diphenylmetylen)amino]-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit thô (723 mg).

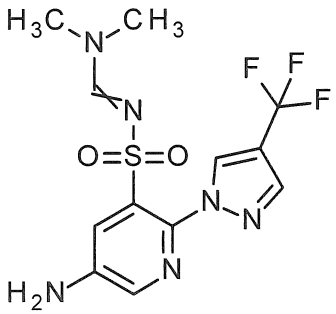
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút, MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Nguyên liệu thô (723 mg) từ bước trước đó được hòa tan trong dioxan (4,0 mL) và HCl 2M trong dioxan (3,00 mL, 6,00 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat/nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (455 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,62 phút, MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 112

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-sulfonamit



Phản ứng được thực hiện ba lần trên quy mô 1g. 2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit (3,00 g, 7,03 mmol) và 4-(triflometyl)-1H-pyrazol (1,43 g, 10,5 mmol) được hòa tan trong DMSO (110 ml, 1,6 mol) và kali iodua (583 mg, 3,51 mmol) và kali phosphat (2,24 g, 10,5 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt trong 5h trong lò vi sóng ở 100°C. Sau đó, chất rắn được lọc ra và nước lọc được bổ sung etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat / hexan) để tạo thành 15,7 g (hiệu suất 424%).

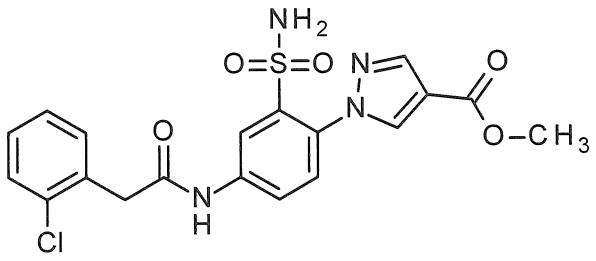
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,40 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

5-[(Diphenylmetyliden)amino]-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-sulfonamit (3,50 g, 7,42 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (100 ml) và HCl (4,9 ml, 3,0 M, 15 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong axetonitril và nước và được làm đông khô qua đêm.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 113

Metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

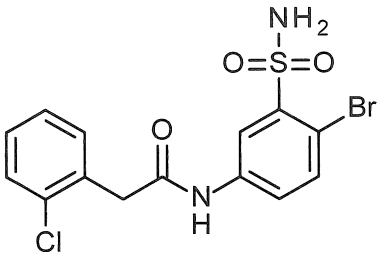


Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (2,04 g, 5,29 mmol), metyl 1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,00 g, 7,93 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (10,5 g, 6,16 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng cách kết tinh từ hexan/etyl axetat (2/1) (1,10 g, 2,45 mmol, hiệu suất 46% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 114

N-(4-bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit



3-Aminobenzensulfonamit (70,0 g, 406 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (540 mL) và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa *N*-bromosucxinimit (76,0 g, 427 mmol) trong dimetylformamit (300 mL) được bổ sung vào trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và việc khuấy ở nhiệt độ trong phòng được tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, chiết bằng etyl axetat (500 mL) và rửa vài lần bằng nước (250 mL) và dung dịch nước muối (300 mL). Các pha chứa nước được chiết lại hai lần bằng etyl axetat và tất cả các pha hữu cơ được thu gom, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo thành 141 g 5-amino-2-bromobenzensulfonamit thô.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 251/253 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 5,71 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H), 7,25 - 7,24 (br s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (d, 1H).

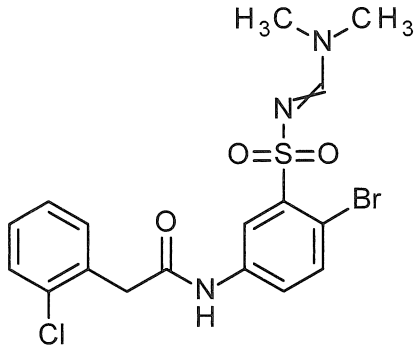
Phần 5-amino-2-bromobenzensulfonamit thô từ bước trước đó (54,3 g) và axit (2-clophenyl)axetic (38,8 g, 0,23 mmol) được tạo huyền phù trong dimetylformamit (1000 mL) và làm lạnh đến 0°C. *N,N*-Diisopropyletylamin (83,9 g, 0,65 mmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 90,5 g, 0,24 mmol) được bổ sung từ từ trong khi giữ nhiệt độ dưới 10°C. Hỗn hợp được để ấm tới nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, chiết bằng etyl axetat (1250 mL), rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1M (500 mL) và hai lần bằng nước (500 mL). Pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Sản phẩm thô này (66 g) được tạo huyền phù trong diclometan (350 mL) và lắc trong bể siêu âm, tạo ra chất kết tủa màu trắng của hợp chất nêu ở đề mục này, được lọc ra và sấy khô trong lò sấy (25,0 g, 61,9 mmol, 40% qua 2 bước, độ tinh khiết 96%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 403/405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,86 (s, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 115

N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (25,0 g, 61,9 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (320 mL) và 1,1-dimetoxy-*N,N*-

dimetylmetanamin (14,6 g, 119 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tiếp đó cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat (80 mL). Trong các điều kiện này, hợp chất nêu ở đề mục này được cho vào dung dịch và tái kết tinh khi làm lạnh bằng đá. Chất kết tủa này được lọc ra và rửa bằng một lượng nhỏ etyl axetat để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục ở dạng tinh khiết (25,8 g, 56,2 mmol, độ tinh khiết 97%, hiệu suất 91%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 458/460 $[M+H]^+$

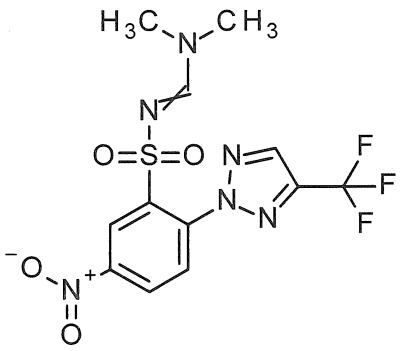
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,93 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 116 và Hợp chất trung gian 117

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (409 mg, 0,45 mmol) và 2-di-*tert*-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (Tetrametyl di-tBuXPhos, 215 mg, 0,45 mmol) được hòa tan trong toluen (12 mL) và được hút chân không và xối sạch bằng argon ba lần. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C (tạo ra màu hơi nâu) và 2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (3,00 g, 8,92 mmol) và 4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol (2,08 g, 15,2 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung kali phosphat (3,79 g, 17,9 mmol) và khuấy ở 20°C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etylaxetat và rửa bằng dung dịch nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Để bảo vệ lại hợp chất đích, sản phẩm thô được hòa tan lại trong dimetylformit (9 mL) và 1,1-dimetoxy-*N*,*N*-dimetylmetanamin (1,5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết bằng diclometan/nước. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Sắc ký trên hệ Biotage Isolera cho tinh khiết và tách hai hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 116

N-[(Dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit



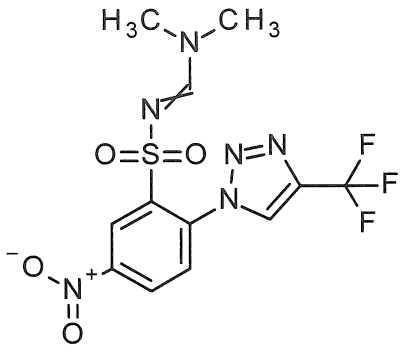
193 mg, 0,492 mmol, hiệu suất 6%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,87 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 117

N-[(Dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit



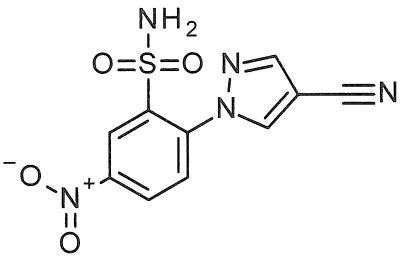
180 mg, 0,459 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,80 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,35 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 118

2-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



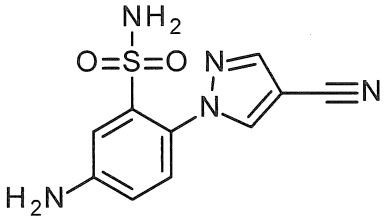
2-Clo-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 1,06 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 mL), tiếp đó bổ sung 1*H*-pyrazol-4-carbonitril (148 mg, 1,59 mmol) và kali cacbonat dạng bột mịn (438 mg, 3,17 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, diclometan và nước được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (128 mg, 0,436 mmol, hiệu suất 41%, độ tinh khiết 70%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,94 (br d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,04 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 119

5-Amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit



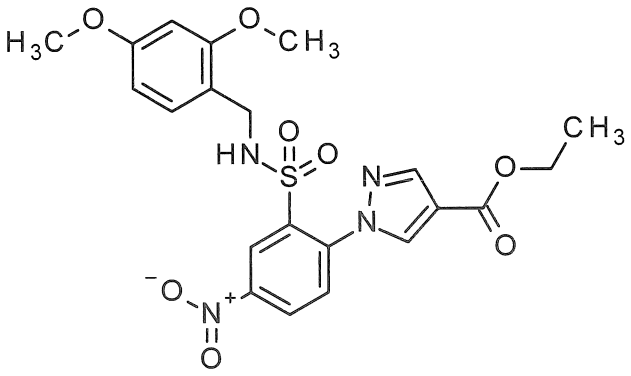
2-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (128 mg, 0,44 mmol) được hòa tan trong metanol (17 mL) và dioxan (3 mL). Bình thót cổ được hút chân không và xối sạch bằng nitơ, tiếp đó bổ sung paladi trên cacbon (13 mg, 10% lượng nạp). Bình lại được hút chân không và bây giờ được xối sạch bằng hydro, tiếp đó khuấy trong môi trường hydro trong 5 h ở nhiệt độ trong phòng. Hydro được loại bỏ, chất xúc tác lọc ra và nước lọc được cô trong chân không. Hỗn hợp được hòa tan lại trong diclometan và cô lần nữa trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (81 mg, 0,308 mmol, hiệu suất 70%, độ tinh khiết 79%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,46 phút; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 6,06 (s, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 120

Etyl 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



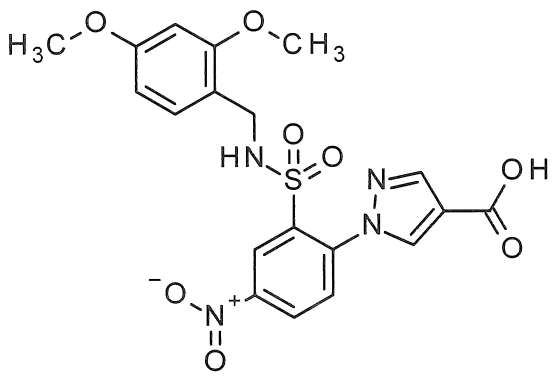
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (5 g, 12,9 mmol) trong axetonitril (250 mL) được bổ sung etyl 1*H*-pyrazol-4-carboxylat (2,72 g, 19,4 mmol, CAS-RN 37622-90-5) và kali cacbonat dạng bột (5,36 g, 38,8 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong 19h đến 90°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (7,8 g, hiệu suất 98%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 121

Axit 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



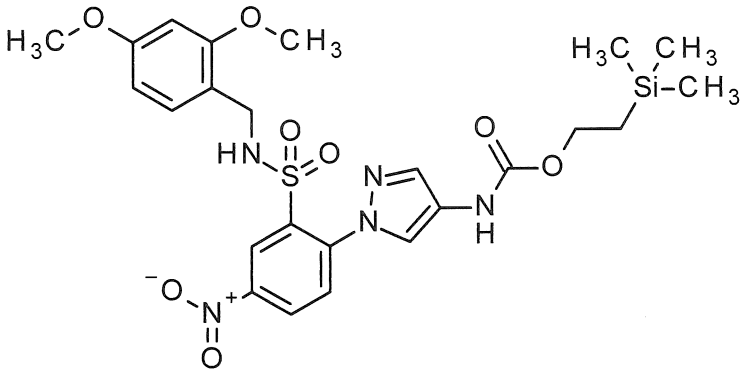
Dung dịch chứa etyl 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (7,8 g, 12,9 mmol, độ tinh khiết 80%) trong tetrahydrofuran (129 mL) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (1,55 g, 64,6 mmol) trong nước (11,6 mL) và được khuấy trong 18h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được tạo huyền phù trong nước (15 mL), và axit hóa đến độ pH là 5 bằng cách sử dụng dung dịch nước HCl (55 mL, 1,0 M). Huyền phù đặc được khuấy trong 30 phút, và lọc. Kết tủa được sấy khô ở 50°C trong chân không (5,7 g, hiệu suất 91%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 12,82 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 122

2-(Trimetylsilyl)etyl (1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat



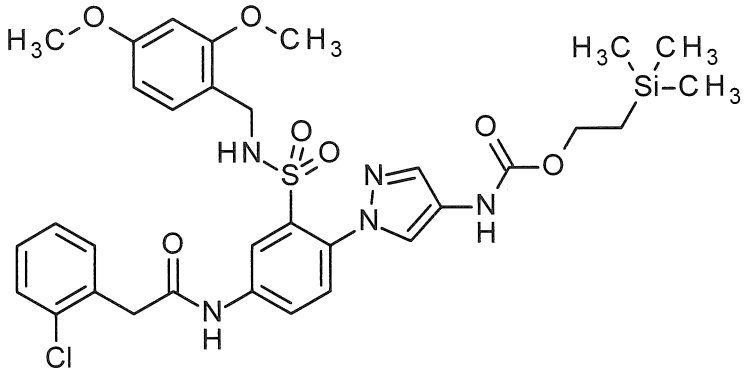
Dung dịch chứa axit 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (5,7 g, 11,7 mmol, độ tinh khiết 95%) và trietylamin (2,45 mL, 17,6 mmol) trong dioxan (59 mL) được bổ sung diphenyl phosphorazidat (6,45 g, 23,4 mmol), và dung dịch được gia nhiệt đến 50°C trong 75 phút. Sau đó, 2-(trimetylsilyl)etanol (8,39 mL, 58,5 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước và bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,5 g, hiệu suất 86%, độ tinh khiết 89%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,46 phút; MS (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,07 (s, 9H), 1,03 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 4,21 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 123

2-(Trimetylsilyl)etyl [1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamat



Thiếc(II) clorua dihydrat (11,1 g, 50,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(trimetylsilyl)etyl (1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat (6,5 g, độ tinh khiết 89%, 10,1 mmol) trong dioxan (129 mL), tiếp đó khuấy trong 4h ở 70°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được trung hòa

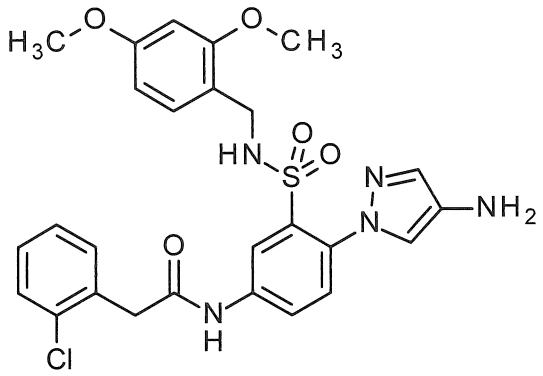
bằng 5% dung dịch nước natri hydroxit, sau đó chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 5,5 g 2-(trimetylsilyl)etyl (1-{4-amino-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamat thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (5,5 g) được hòa tan trong DMF (154 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (2,74 g, 16,1 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (5,6 mL, 32,1 mmol) và HATU (6,11 g, 16,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (10,55 g, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 75% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,49 phút; MS (ESIpos): m/z = 700 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 124

N-{4-(4-Amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit



Dung dịch chứa 2-(trimetylsilyl)etyl [1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamat (10,55 g, 7,53 mmol) trong tetrahydrofuran (4 mL), dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong tetrahydrofuran (15,1 mL, 15,1 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt trong 2,5h đến 50°C. Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M nữa trong tetrahydrofuran (3,77 mL, 3,77 mmol) được bổ sung vào, và việc đun nóng đến 50°C được tiếp tục

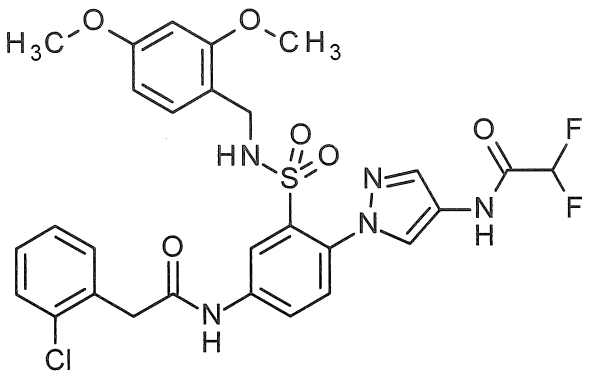
trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (2,9 g, hiệu suất 55%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,30 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 125

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-difloaxetamit

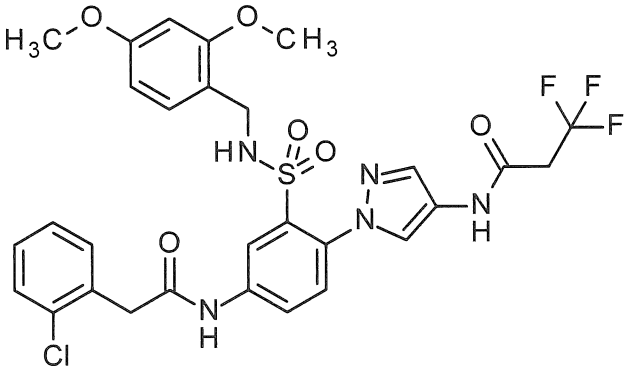


N-{4-(4-Amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 360 µmol) được hòa tan trong DMF (6,9 mL), và axit difloaxetic (45,4 µL, 719 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (251 µL, 1,44 mmol) và HATU (274 mg, 719 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (251 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 634 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 126

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflopropanamit

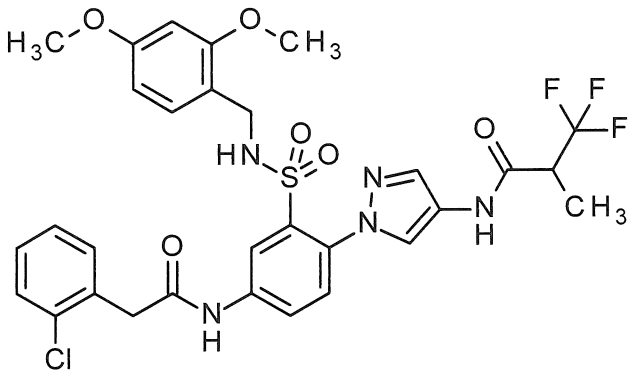


Hỗn hợp gồm *N*-{4-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 288 µmol, độ tinh khiết 80%), *N*,*N*-diisopropyletylamin (150 µL, 863 µmol), và 3,3,3-triflopropanoyl clorua (35,6 µL, 345 µmol) trong THF (400 µL) được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng diclometan. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (285 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 666 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 127

(±)-*N*-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit

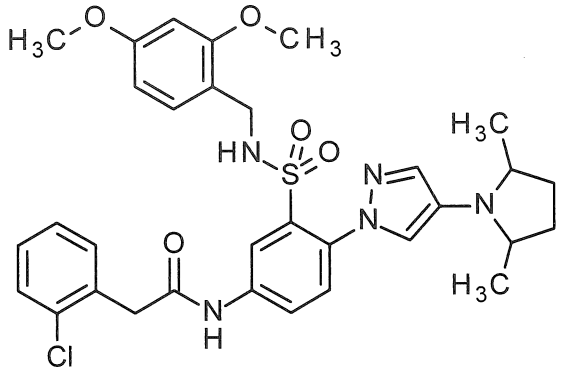


Hỗn hợp gồm *N*-{4-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit (216 mg, 350 µmol, độ tinh khiết 90%), *N*,*N*-diisopropyletylamin (305 µL, 1,75 mmol), và (±)-3,3,3-triflo-2-metylpropanoyl clorua (112 mg, 700 µmol) được kết hợp ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng diclometan. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (327 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 680 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 128

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit (hỗn hợp các chất đồng phân lập thể)

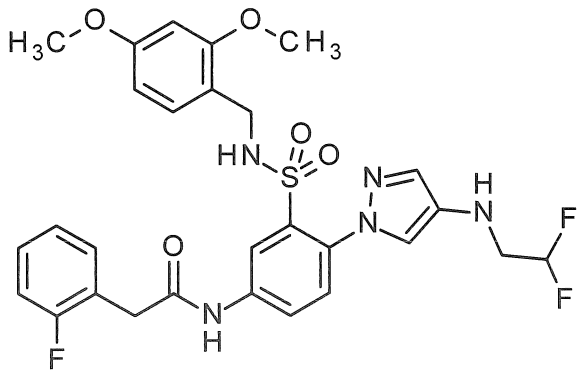


Dung dịch chứa *N*-{4-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit (400 mg, 575 µmol, độ tinh khiết 80%) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung 2,5-dibromohexan (107 µL, 691 µmol, CAS-RN 24774-58-1) và kali cacbonat dạng bột (191 mg, 1,38 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 6 ngày ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô (531 mg) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,29 phút và 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 638 $[M+H]^+$ mỗi loại.

Hợp chất trung gian 129

N-(4-{4-[(2,2-Difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit



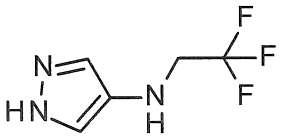
Thiếc(II) clorua dihydrat (621 mg, 2,75 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (274 mg, 551 µmol) trong dioxan (7,1 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 114 mg 5-amino-2-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (230 mg) được hòa tan trong DMF (10 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (114 mg, 738 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (343 µL, 1,97 mmol) và HATU (281 mg, 738 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (426 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 77% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 604 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 130

N-(2,2,2-Trifloetyl)-1*H*-pyrazol-4-amin



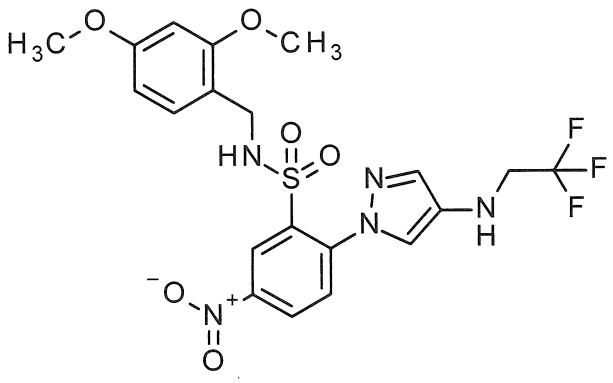
Dung dịch chứa 1*H*-pyrazol-4-amin (300 mg, độ tinh khiết 95%, 3,43 mmol) trong axetonitril (17 mL) được bổ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (741 µl, 5,1 mmol, CAS-RN 6226-25-1), kali cacbonat dạng bột (1,06 g, 7,65 mmol), và trietylamin (720 µL, 5,1 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 4h và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Để làm sạch, hỗn hợp được lọc, và chất rắn được rửa bằng etyl axetat. Cô nước lọc trong chân không, tiếp đó sắc ký nhanh tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (435 mg, hiệu suất 73%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 166 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,62 (qd, 2H), 5,06 (t, 1H), 7,13 (s, 2H), 12,12 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 131

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}benzensulfonamit



Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (371 mg, 911 µmol) trong axetonitril (9,6 mL) được bổ sung *N*-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-4-amin (430 mg, 1,82 mmol) và kali cacbonat dạng bột (377 mg, 2,73 mmol) và được chiếu xạ trong 12h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô

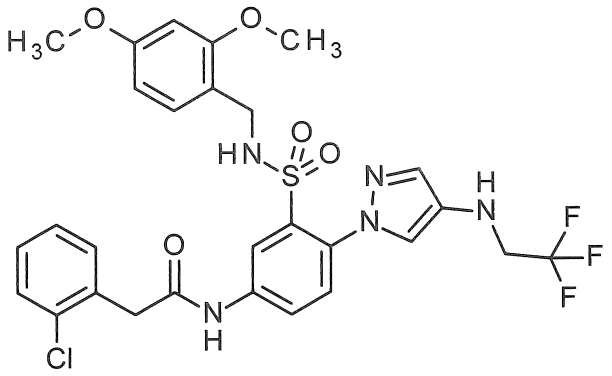
trong chân không, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (345 mg, hiệu suất 55%, độ tinh khiết 75%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,38 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (qd, 2H), 4,16 (d, 2H), 5,80 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 132

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (558 mg, 2,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}benzensulfonamit (340 mg, 495 µmol, độ tinh khiết 75%) trong dioxan (6,3 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 320 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

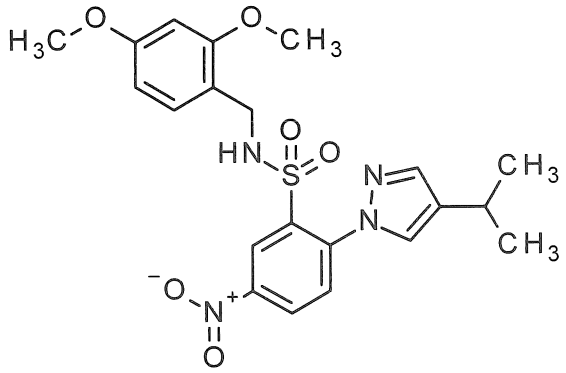
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (315 mg) được hòa tan trong DMF (8,2 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (116 mg, 681 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (316 µL, 1,82 mmol) và HATU (259 mg, 681 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy

khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (528 mg, độ tinh khiết 55%, hiệu suất 92% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 638 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 133

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



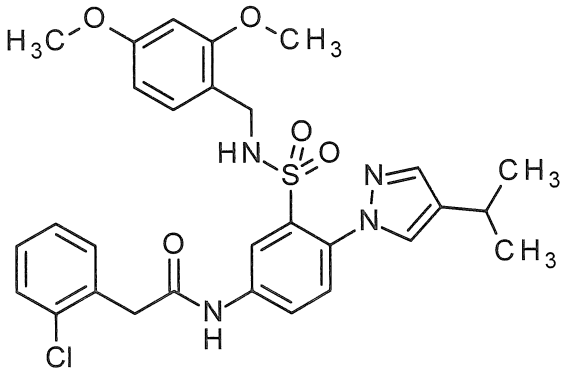
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,0 g, 2,59 mmol) trong axetonitril (13 mL) được bổ sung 4-isopropyl-1*H*-pyrazol hydroclorua (568 mg, 3,88 mmol, CAS-RN 1390654-61-1) và kali cacbonat dạng bột (1,43 g, 10,3 mmol). Hỗn hợp được chiếu xạ qua đêm ở 120°C và qua đêm nữa ở 130°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (646 mg, hiệu suất 49%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,37 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 2,89 (sept, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 134

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit



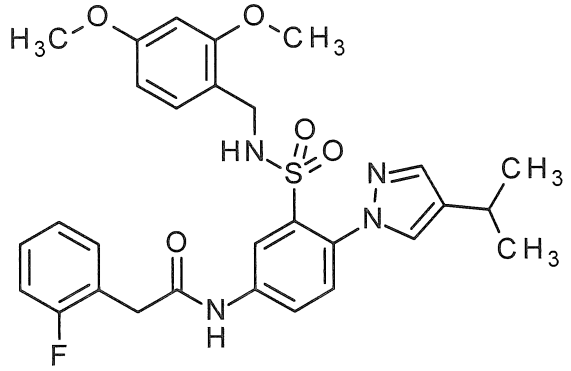
Thiếc(II) clorua dihydrat (1,42 g, 6,29 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (644 mg, 1,26 mmol, độ tinh khiết 90%) trong dioxan (16 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 443 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (220 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (124 mg, 728 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (338 µL, 1,94 mmol) và HATU (277 mg, 728 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (410 mg, độ tinh khiết 65%, hiệu suất 73% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,43 phút; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 135

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

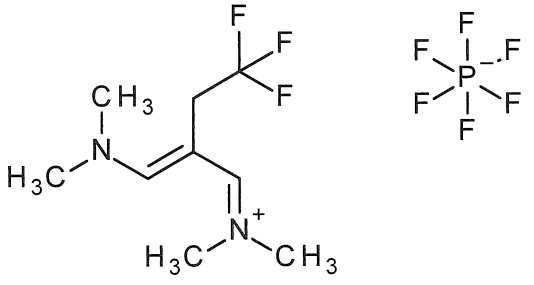


5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit thô (220 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (112 mg, 728 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (338 µL, 1,94 mmol) và HATU (277 mg, 728 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (407 mg, độ tinh khiết 65%, hiệu suất 74% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,40 phút; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 136

2-[(Dimetylamino)metylen]-4,4,4-triflo-*N*,*N*-dimetylbutan-1-imini hexaflophosphat



Dung dịch chứa axit 4,4,4-triflobutanoic (5,0 g, 35,2 mmol, CAS-RN 406-93-9) trong DMF (17,5 mL), triclorua phosphoric ở 50°C (3,28 mL, 35,2 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Sau khi khuấy trong 2h ở 70°C, dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này và NaOH 5N (12,7 mL, 63,3 mmol) được bổ

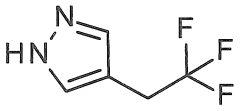
sung đồng thời trong 30 phút vào hỗn hợp gồm axit hexaflophosphoric 55% (6,1 mL, 38,0 mol) và NaOH 5N (14,1 mL) trong nước (46 mL) giữ nhiệt độ ở <10 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0°C và lọc ra. Chất rắn màu vàng được rửa bằng nước. Sau đó, sấy khô trong chân không ở <40 °C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (545 mg, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 209 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,30 (s, 12H), 3,62 (q, 2H), 7,72 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 137

4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol



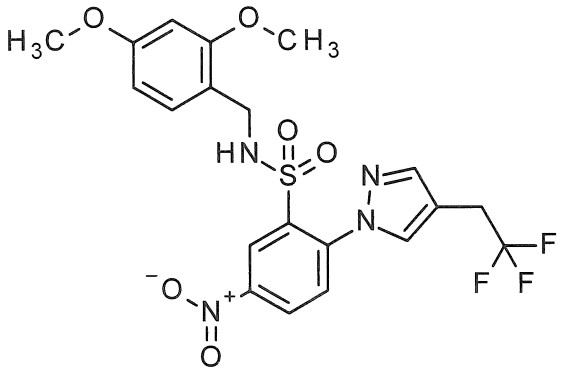
Hydrazin monohydrat (82 mg, 1,69 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa 2-[(dimetylamino)metylen]-4,4,4-triflo-*N*,*N*-dimetylbutan-1-iminium hexaflophosphat (543 mg, 1,53 mmol) trong metanol (7,5 mL). Dung dịch thu được được hồi lưu trong 90 phút, và làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Axit clohydric đặc (378 µL) được bổ sung vào và việc gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu được tiếp tục trong 2h. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và cặn được cho vào trong nước và điều chỉnh đến độ pH 10 bằng NaOH 2M (3 mL). Sản phẩm được chiết bằng diclometan. Các chất chiết thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (226 mg, hiệu suất 88%, độ tinh khiết 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,71 phút; MS (ESIpos): m/z = 151 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (q, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 138

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit



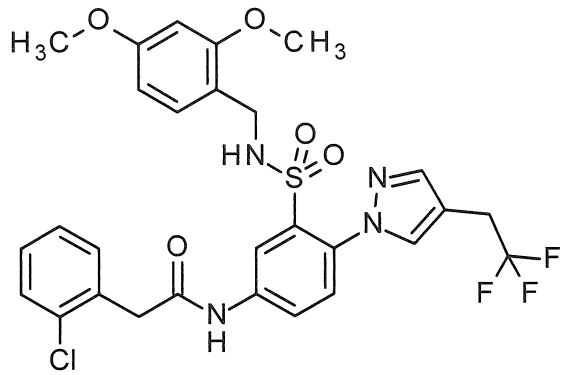
Dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (417 mg, 1,08 mmol) trong axetonitril (17 mL) được bổ sung 4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol (270 mg, 1,62 mmol, độ tinh khiết 90%) và kali cacbonat dạng bột (447 mg, 3,24 mmol). Hỗn hợp được chiếu xạ trong 195 phút ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (185 mg, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,46 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,65 (q, 1H), 4,16 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 139

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



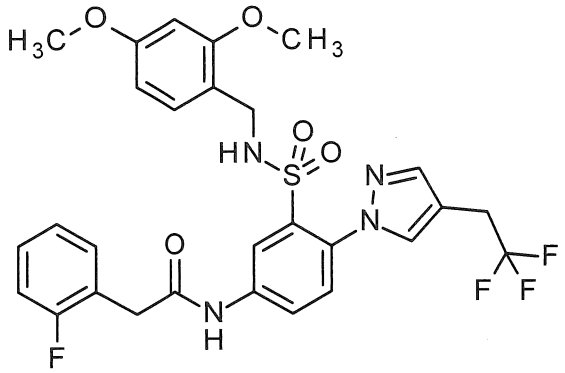
Thiếc(II) clorua dihydrat (344 mg, 1,53 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (180 mg, 306 µmol, độ tinh khiết 85%) trong dioxan (3,9 mL) và khuấy trong 4 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 196 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (145 mg) được hòa tan trong DMF (6 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (63 mg, 371 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (215 µL, 1,24 mmol) và HATU (141 mg, 371 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (220 mg, độ tinh khiết 85%, hiệu suất 98% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,37 phút; MS (ESIpos): m/z = 623 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 140

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



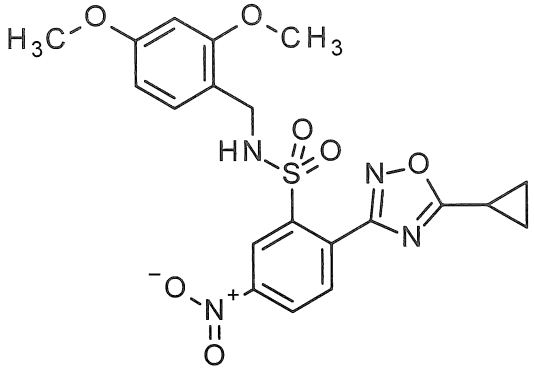
5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit thô (89 mg) được hòa tan trong DMF (4 mL) tiếp đó bổ sung axit

(2-flophenyl)axetic (117 mg, 760 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (165 µL, 950 µmol) và HATU (217 mg, 570 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (136 mg, độ tinh khiết 85%, hiệu suất 98% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 607 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 141

2-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit



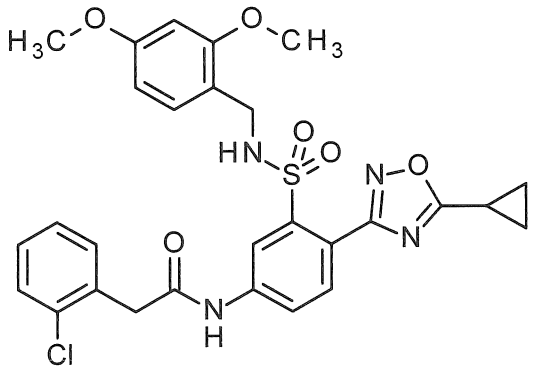
2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-*N*'-hydroxy-4-nitrobenzencarboximidamit (84 mg, 205 µmol) được khuấy với anhydrit xyclopropancarboxylic (51 µL, 450 µmol) trong toluen (4,2 mL) ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Anhydrit xyclopropancarboxylic nữa (27 µL, 225 µmol) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được cho vào trong nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (60 mg, hiệu suất 48%, độ tinh khiết 75%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,32 phút; MS (ESIneg): m/z = 459 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,19 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 142

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



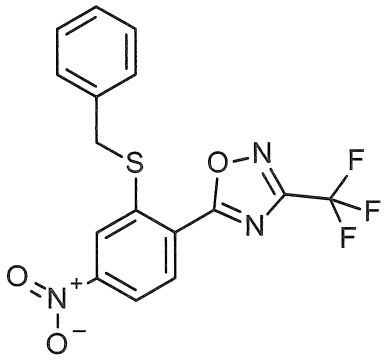
Thiếc(II) clorua dihydrat (252 mg, 1,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (103 mg, 224 µmol) trong dioxan (2,9 mL), tiếp đó khuấy trong 4h ở 70°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etyl axetat được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết bằng nước muối. Pha hữu cơ được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 118 mg 5-amino-2-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (118 mg) được hòa tan trong DMF (4,4 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (76,4 mg, 448 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (156 µL, 896 µmol) và HATU (170 mg, 448 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Sau đó, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (135 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 98% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,35 phút; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 143

5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol



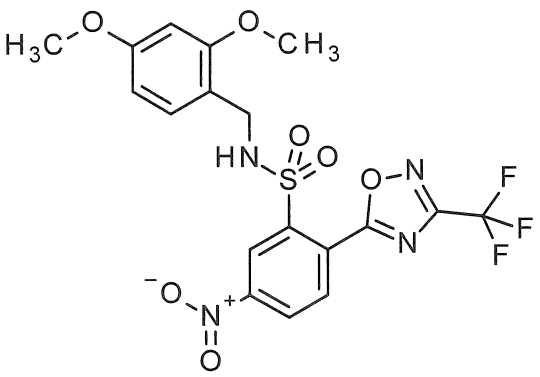
Huyền phù chứa axit 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic (715 mg, 2,35 mmol, độ tinh khiết 95%) trong toluen (7,4 mL) thionyl clorua (343 µL, 4,70 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 210 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, cặn được cùng chưng cất với toluen và sau đó hòa tan trong THF (10 mL). 2,2,2-Triflo-*N*-hydroxyethanimidamit (341 mg, 2,53 mmol, CAS-RN 4314-35-6) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,20 mL, 6,90 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và ở nhiệt độ hồi lưu trong 2h. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (640 mg, hiệu suất 69%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,51 phút; MS (ESIpos): m/z = 382 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,57 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 144

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzen-sulfonamit



5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol (636 mg, 1,58 mmol, độ tinh khiết 95%) được khuấy với *N*-closucximit (952 mg, 7,13 mmol) trong axit axetic (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra 565 mg 5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzensulfonyl clorua thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

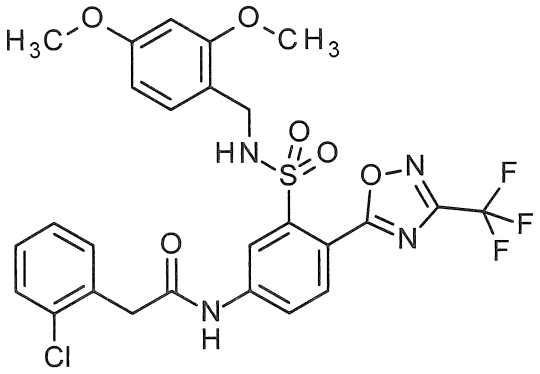
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (565 mg) được hòa tan trong diclometan (8 mL) tiếp đó bổ sung natri hydro cacbonat (531 mg, 6,32 mmol), và bổ sung từ từ 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (291 µL, 1,74 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (153 mg, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,36 phút; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,57 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,56 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 145

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}axetamit



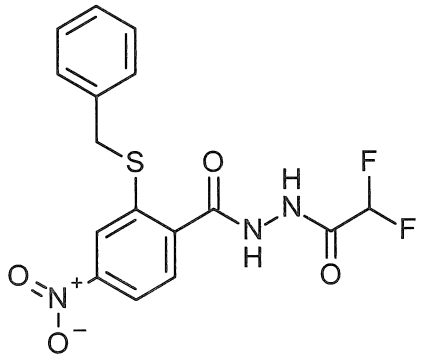
Thiếc(II) clorua dihydrat (425 mg, 1,88 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzensulfonamit (230 mg, độ tinh khiết 80%, 377 µmol) trong dioxan (4,8 mL), tiếp đó khuấy trong 5h ở 70°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 217 mg 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (216 mg) được hòa tan trong DMF (8 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (129 mg, 754 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (263 µL, 1,51 mmol) và HATU (287 mg, 754 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (355 mg, độ tinh khiết 65%, hiệu suất 98% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,43 phút; MS (ESIneg): m/z = 609 $(M–H)^-$

Hợp chất trung gian 146

2-(Benzylsulfanyl)-*N*'-(difloaxetyl)-4-nitrobenzohydrazit



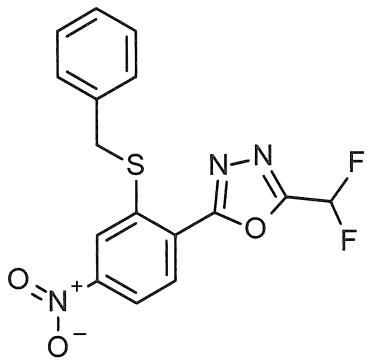
Huyền phù đặc chứa 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazit (2,64 g, độ tinh khiết 95%, 8,27 mmol) trong axetonitril (100 mL), *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,73 mL, 9,92 mmol), và anhydrit difloaxetic (1,13 ml, 9,10 mmol) được bổ sung ở –50°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5h. Phản ứng được rót vào dung dịch nước natri hydroxit (5%). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô được sử dụng mà không cần tinh chế (3,57 g, hiệu suất 91%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIneg): m/z = 380 $(M–H)^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,32 (s, 2H), 5,97 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 147

2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch chứa 2-(benzylsulfanyl)-*N*'-(difloaxetyl)-4-nitrobenzohydrazit (3,57 g, độ tinh khiết 80%, 7,49 mmol) và 3,3,3-trietyl-1-(metoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-diox–ide (7,38 g, 31,0 mmol) trong tetrahydrofuran (90 mL) được chiếu xạ trong 30 phút ở 150°C trong lò vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp

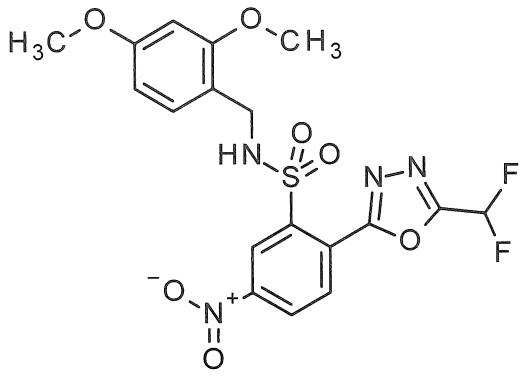
phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (2,18 g, hiệu suất 76%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 364 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,54 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 148

2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit



2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,23 g, độ tinh khiết 95%, 2,93 mmol) được khuấy với *N*-closucximit (1,76 g, 13,2 mmol) trong axit axetic (29 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra 3 g 2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-nitrobenzensulfonyl clorua thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (3 g) được hòa tan trong diclometan (13,5 mL) tiếp đó bổ sung natri hydro cacbonat (983 mg, 17,7 mmol), và bổ sung từ từ 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (484 µL, 3,22 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3h ở 0°C và trong 22h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất

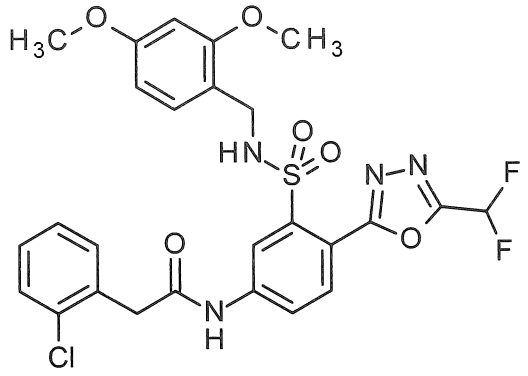
giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (242 mg, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H+NH_3)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,53 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 149

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit



Thiếc(II) clorua dihydrat (1,12 g, 4,95 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (466 mg, 990 µmol) trong dioxan (12,7 mL), tiếp đó khuấy trong 4,5h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 489 mg 5-amino-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

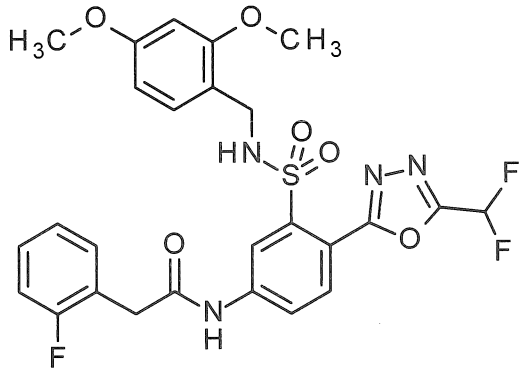
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (218 mg) được hòa tan trong DMF (5,1 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (127 mg, 742 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (345 µL, 1,98 mmol) và HATU (282 mg, 742 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 23h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha

hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (499 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 23% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 593 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 150

N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

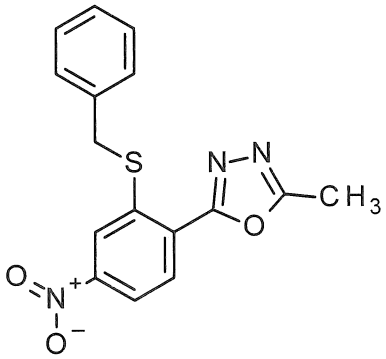


5-amino-2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô (218 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (92 mg, 594 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (207 µL, 1,19 mmol) và HATU (226 mg, 594 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (466 mg, độ tinh khiết 37%, hiệu suất 60% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 151

5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Huyền phù chứa axit 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic (1,94 g, 6,69 mmol) trong toluen (20 mL) thionyl clorua (3,42 mL, 46,8 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 150 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, cặn được cùng chưng cất với toluen và sau đó hòa tan trong THF (77 mL). Dung dịch này được bổ sung từng giọt trong 30 phút dung dịch chứa axetohydrazit (991 mg, 13,4 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,28 mL, 7,36 mmol) trong THF (11 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng ở nhiệt độ hồi lưu trong 75 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo thành 2,44 g *N'*-axetyl-2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazit thô.

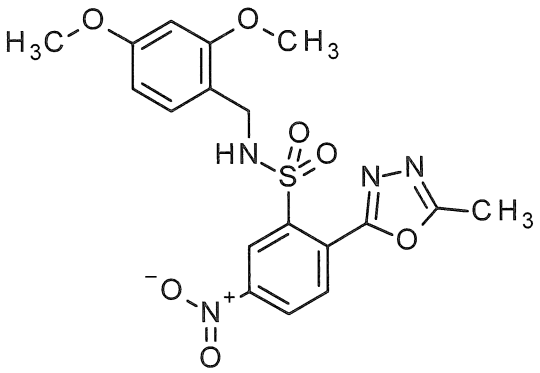
Dung dịch chứa hydrazit thô (2,43 g) và 3,3,3-trietyl-1-(metoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxit (7,55 g, 31,7 mmol) trong tetrahydrofuran (75 mL) được chiếu xạ trong 30 phút ở 150°C trong lò vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (2,08 g, hiệu suất 86%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,61 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 152

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonamit



2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (1,81 g, 5,51 mmol) được khuấy với *N*-closucximit (3,32 g, 24,8 mmol) trong axit axetic (55 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 210 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra 7,34 g 2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonyl clorua thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

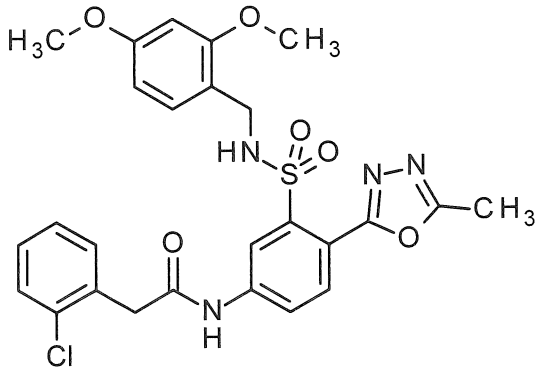
Nguyên liệu thô từ bước trước đó (7,34 g) được hòa tan trong diclometan (61 mL) tiếp đó bổ sung natri hydro cacbonat (1,85 g, 22,1 mmol), và bổ sung từ từ 1-(2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (911 µL, 6,07 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (462 mg, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 435 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,65 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Hợp chất trung gian 153

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}axetamit



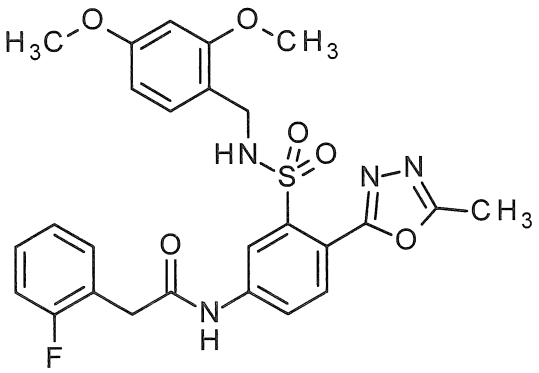
Thiếc(II) clorua dihydrat (1,07 g, 4,75 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (459 mg, 951 µmol, độ tinh khiết 90%) trong dioxan (12,1 mL), tiếp đó khuấy trong 4h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được lọc qua Celite, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong chân không để tạo ra 459 mg 5-amino-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (127 mg) được hòa tan trong DMF (3,2 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (80,1 mg, 470 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (218 µL, 1,25 mmol) và HATU (179 mg, 470 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17h ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (260 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 88% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$

Hợp chất trung gian 154

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit

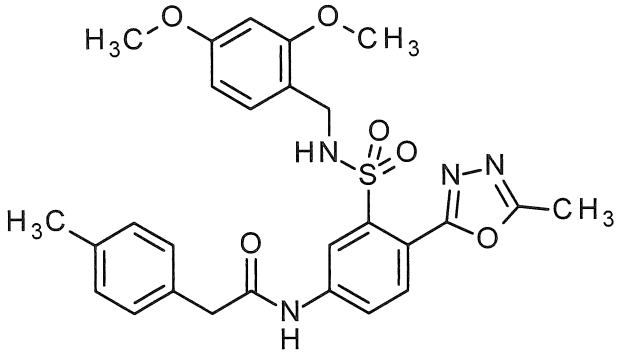


5-amino-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô (229 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (147 mg, 951 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (331 µL, 1,90 mmol) và HATU (362 mg, 951 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (427 mg, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 88% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 155

N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-metylphenyl)axetamit



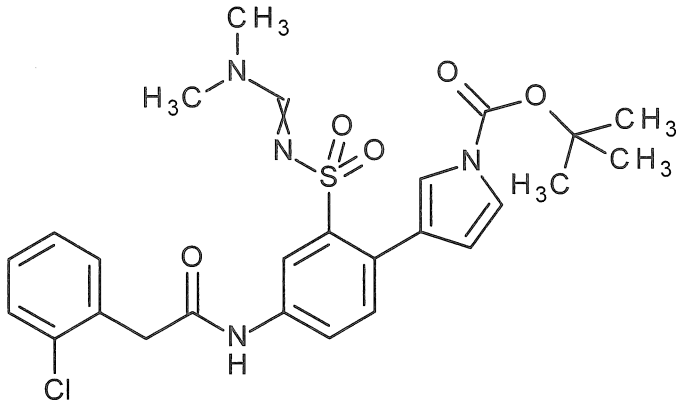
5-amino-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô (229 mg) được hòa tan trong DMF (5 mL) tiếp đó bổ sung axit (4-metylphenyl)axetic (143 mg, 952 µmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (332 µL, 1,90 mmol) và HATU (362 mg, 952 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau đó, tất cả các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (351 mg, độ tinh khiết 72%, hiệu suất 88% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 156

tert-butyl 3-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-1*H*-pyrol-1-carboxylat



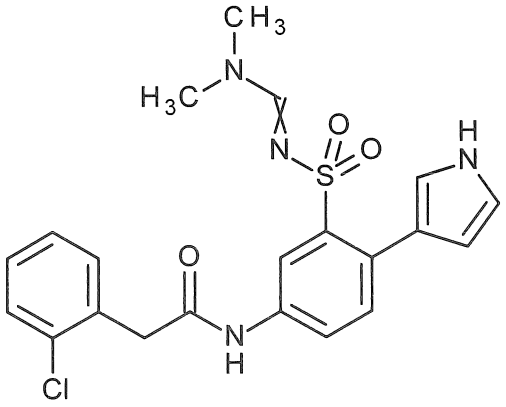
N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (500 mg, 1,09 mmol), *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrole-1-carboxylat (479 mg, 1,64 mmol) và kali florua (139 mg, 2,4 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (11 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 3h ở 100°C. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (470 mg, hiệu suất 75%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,57 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 157

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1*H*-pyrol-3-yl)phenyl]axetamit



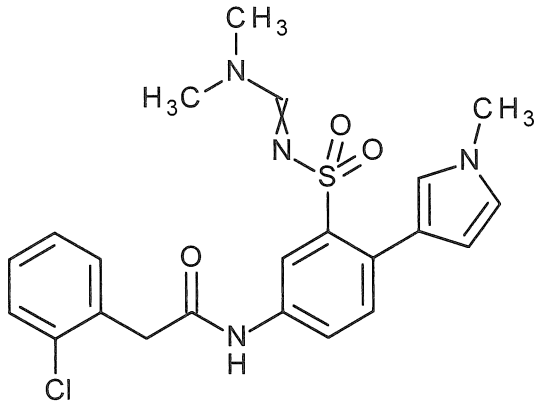
tert-butyl 3-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-1*H*-pyrol-1-carboxylat (350 mg, 610 µmol, độ tinh khiết 95%) được hòa tan trong diclometan (6 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,18 mL, 15,3 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5h. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (60 mg, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,66 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,16 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 158

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1-metyl-1*H*-pyrol-3-yl)phenyl]axetamit



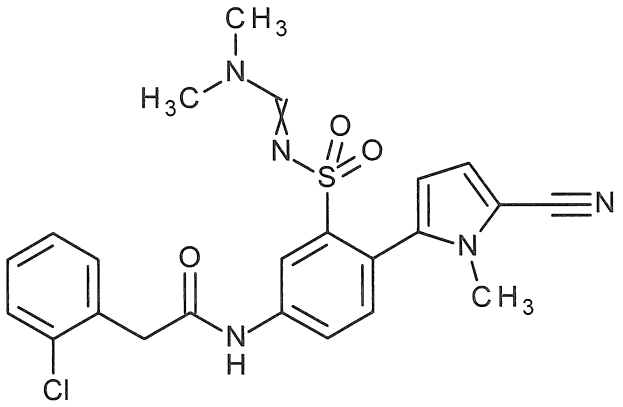
N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 436 µmol), 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrol (181 mg, 872 µmol, CAS-RN 953040-54-5) và kali florua (76 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (4,4 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (11 mg, 22 µmol, CAS-RN 53199-31-8). Phản ứng được gia nhiệt trong 4h ở 100°C. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh (107 mg, hiệu suất 51%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,67 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,09 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,49 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 159

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrol-2-yl)-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 545 µmol), axit (5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrol-2-yl)boronic (163 mg, 1,09 mmol, CAS-RN 860617-71-6) và kali florua (95 mg, 1,64 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (5,5 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (14 mg, 27 µmol, CAS-RN 53199-31-8). Phản ứng được gia nhiệt trong 3h ở 100°C. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm kết tủa từ cả hai pha, được lọc ra và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết đủ (100 mg, hiệu suất 35%, độ tinh khiết 94%).

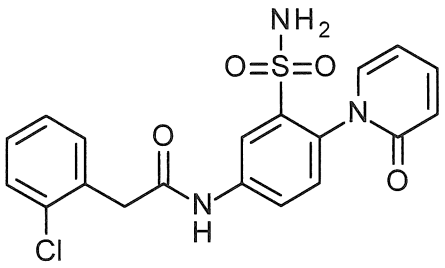
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,82 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Điều chế các ví dụ

Ví dụ 1

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



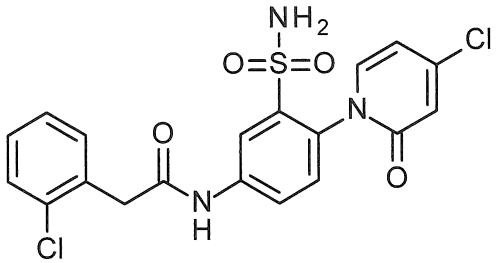
Theo các quy trình chung GP1.1, GP2.2, GP3.1 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), pyridin-2-ol (123 mg, 1,29 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (240 mg, 1,41 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó bằng HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (9,3 mg, 0,0222 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%). Chất đồng phân vị trí được liên kết với *O* cũng được tách.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 6,32 (td, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 2

N-[4-(4-Clo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)-axetamit



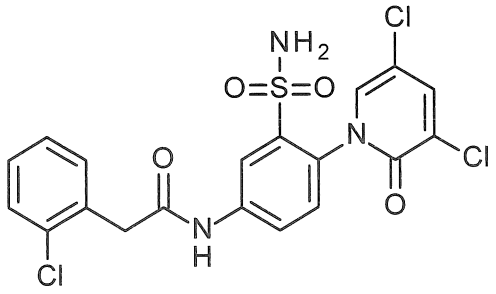
Theo các quy trình chung GP1.1, GP2.1, GP3.1 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,50 g, 3,88 mmol), 4-clopyridin-2-ol (502 mg, 3,88 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (634 mg, 3,72 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%))) tiếp đó HPLC điều chế thứ hai (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit trifloaxetic) (7,3 mg, 0,0161 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%). Chất đồng phân vị trí được liên kết với *O* cũng được tách.

LC-MS (Phương pháp C): Rt = 1,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 3

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3,5-diclo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



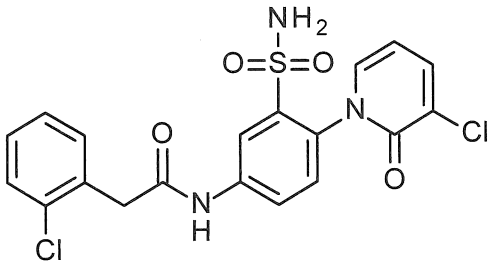
Theo các quy trình chung GP1.1, GP2.1, GP3.1 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (3,00 g, 7,76 mmol), 3,5-diclopyridin-2-ol (1,27 g, 7,76 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (879 mg, 5,16 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit trifloaxetic) tiếp đó kết tinh từ metanol (13 mg, 0,0267 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp C): Rt = 2,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 4

N-[4-(3-Clo-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)-axetamit



Theo các quy trình chung GP1.1, GP2.1, GP3.1 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,50 g, 3,88 mmol), 3-clopyridin-2-ol (502 mg, 3,88 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (646 mg, 3,78 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó kết tinh từ metanol (21,8 mg, 0,0482 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%). Chất đồng phân vị trí được liên kết với *O* cũng được tách.

LC-MS (Phương pháp C): Rt = 1,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

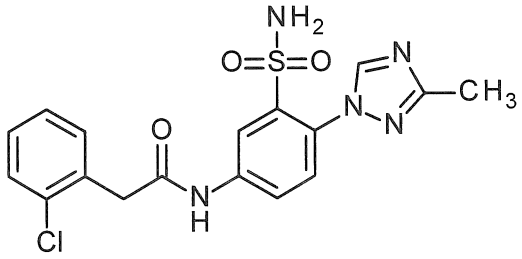
^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Các ví dụ 5 và 6

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (161 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (202 mg, 1,18 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit và 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit. Hai chất đồng phân vị trí được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic).

Ví dụ 5

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



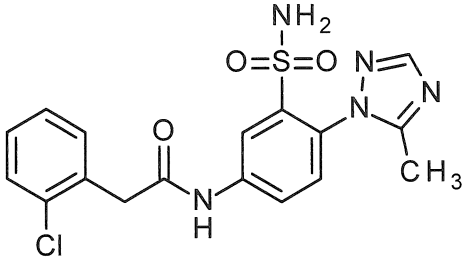
37 mg, 0,0912 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,89 phút; LC-MS (Phương pháp F): Rt = 3,37 phút; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,36 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 6

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



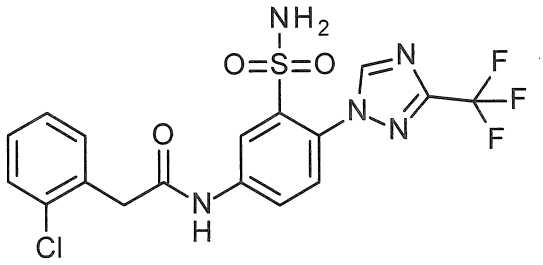
8 mg, 0,0197 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,89 phút; LC-MS (Phương pháp F): Rt = 1,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,22 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 7

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-phenyl}axetamit



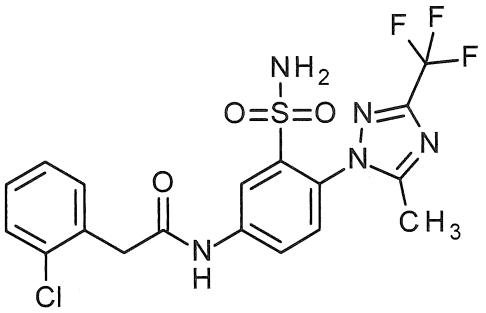
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 5-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol (266 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (175 mg, 1,02 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (35 mg, 0,0761 mmol, hiệu suất 6% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 8

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-metyl-5-

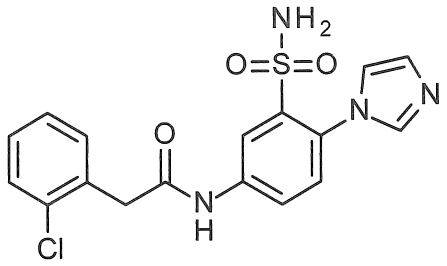
(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol (293 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (203 mg, 1,19 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (49,4 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 8% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,29 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 9

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



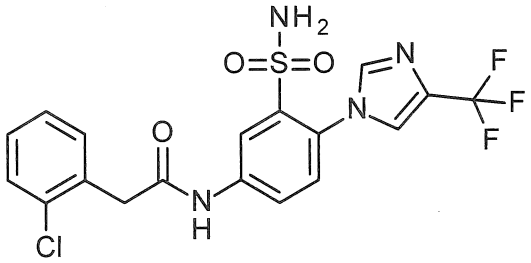
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-imidazol (132 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (203 mg, 1,19 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (6 mg, 0,0154 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 10

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phenyl}-axetamit



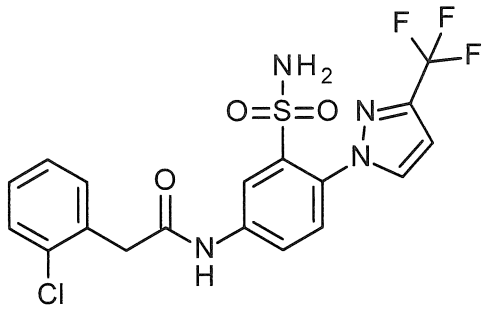
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-(triflometyl)-1*H*-imidazol (264 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (199 mg, 1,17 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (11 mg, 0,0240 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 - 7,99 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 11

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit



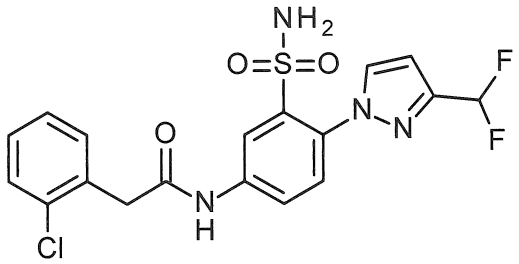
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol (264 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (243 mg, 1,42 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (6,7 mg, 0,0146 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 12

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



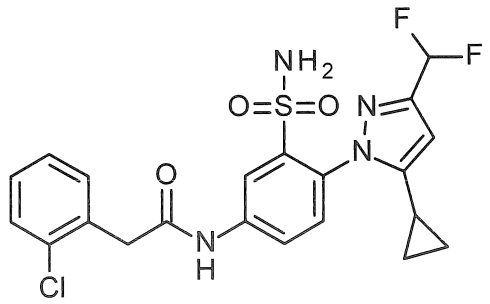
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.3 và GP4.1, *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-flo-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 0,68 mmol), 3-(diflometyl)-1*H*-pyrazol (120 mg, 1,01 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (102 mg, 0,60 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (4 mg, 0,00907 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 6,75 - 6,78 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 13

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-xyclopropyl-3-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



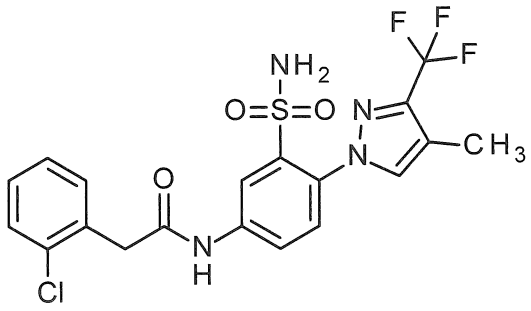
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.3 và GP4.2, *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-flo-5-nitrobenzensulfonamit (350 mg, 0,95 mmol), 5-xyclopropyl-3-(diflometyl)-1*H*-pyrazol (224 mg, 1,42 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (202 mg, 1,18 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (12,7 mg, 0,0264 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,70 - 0,75 (m, 2H), 0,76 - 0,84 (m, 2H), 1,52 - 1,60 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ví dụ 14

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



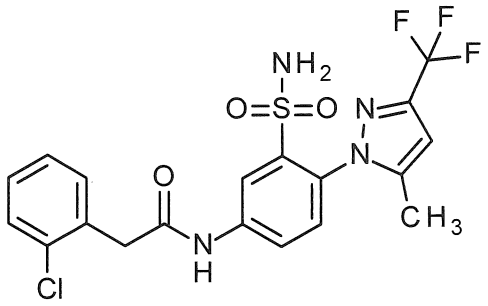
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol (291 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (255 mg, 1,50 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (43 mg, 0,0909 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,19 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 15

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 5-metyl-3-

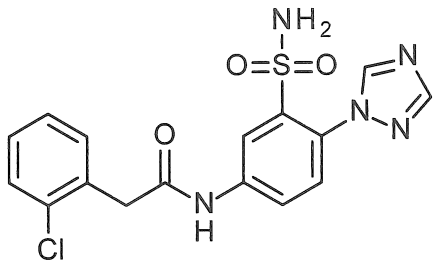
(triflometyl)-1*H*-pyrazol (291 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (268 mg, 1,57 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (36,5 mg, 0,0772 mmol, hiệu suất 6% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,12 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 16

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]axetamit



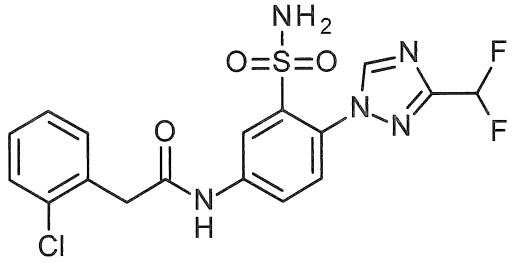
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.3, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (134 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (303 mg, 1,77 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (27 mg, 0,0689 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,68 phút; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 17

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



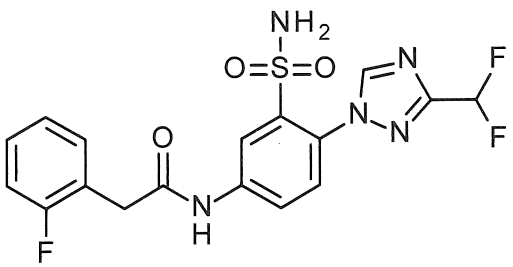
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit (112 mg, 0,189 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (129 mg, 1,14 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và trong một giờ ở 55°C. Hỗn hợp được cô trong chân không và chiết bằng diclometan và dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết lại hai lần bằng diclometan và hai lần bằng 1-butanol. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, 0,0113 mmol, 6%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 18

N-{4-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



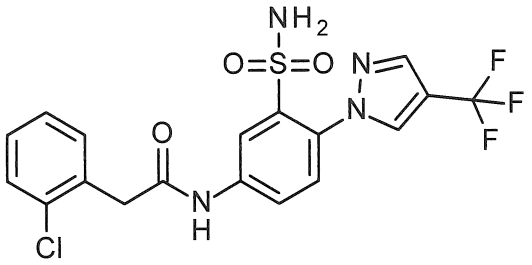
N-{4-[3-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (94 mg, 0,163 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (112 mg, 0,979 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và trong một giờ ở 55°C. Hỗn hợp được cô trong chân không và chiết bằng diclometan và dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết lại hai lần bằng diclometan và hai lần bằng 1-butanol. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2 mg, 0,00470 mmol, 3%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,82 (s, 2H), 7,07 - 7,37 (m, 4H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 19

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (22,3 g, 48,9 mmol) được hòa tan trong DMF (460 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (12,5 g, 73,3 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (25,3 g, 195 mmol) và HATU (27,9 g, 73,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, nước muối và dung dịch amoni clorua, sấy khô bằng natri sulfat và cô lần nữa trong chân không. Sản phẩm được bảo vệ kết tủa một phần trong quá trình rửa bằng amoni clorua và được loại bỏ trước khi sấy khô bằng natri sulfat.

Cả hai, cặn và kết tủa được hòa tan trong diclometan (150 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (75 mL), tiếp đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

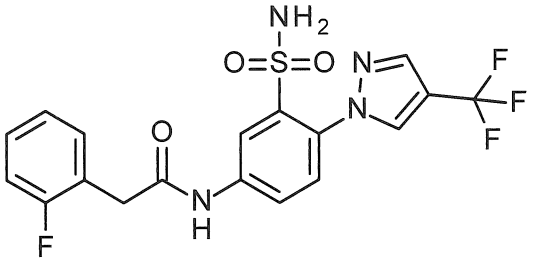
Một lần nữa, sản phẩm kết tủa một phần và được loại bỏ. Dung dịch còn lại được cô trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch bicacbonat và nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cuối cùng cô trong chân không. Trong quá trình làm sạch trong nước, sản phẩm lại kết tủa một phần. Các phân đoạn kết tủa thu gom cộng với phân đoạn cô đặc từ pha hữu cơ được kết hợp và tinh chế bằng cách kết tinh từ etyl axetat hồi lưu để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,3 g, 26,8 mmol, hiệu suất 55% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 20

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit



5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (350 mg, 0,767 mmol) được hòa tan trong DMF (15 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-flophenyl)axetic (130 mg, 0,843 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (496 mg, 3,83 mmol) và HATU (466 mg, 1,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô lần nữa trong chân không.

Cặn được hòa tan trong diclometan (10 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (4,37 g, 38,3 mmol), tiếp đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong

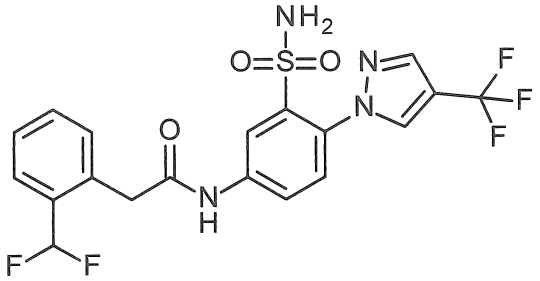
chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (60,5 mg, 0,137 mmol, hiệu suất 18% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,82 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 21

2-[2-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (350 mg, 0,767 mmol) được hòa tan trong DMF (15 mL) tiếp đó bổ sung axit [2-(diflometyl)phenyl]axetic (157 mg, 0,843 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (496 mg, 3,83 mmol) và HATU (466 mg, 1,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô lần nữa trong chân không.

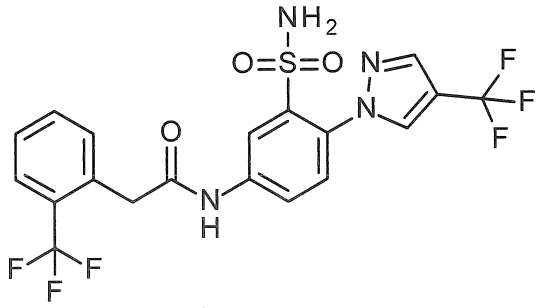
Cặn được hòa tan trong diclometan (10 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic 4,37 g, 38,3 mmol), tiếp đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (65 mg, 0,137 mmol, hiệu suất 18% qua 2 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ví dụ 22

N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(triflometyl)-phenyl]axetamit



5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (350 mg, 0,767 mmol) được hòa tan trong DMF (15 mL) tiếp đó bổ sung axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (172 mg, 0,843 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (496 mg, 3,83 mmol) và HATU (466 mg, 1,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô lần nữa trong chân không.

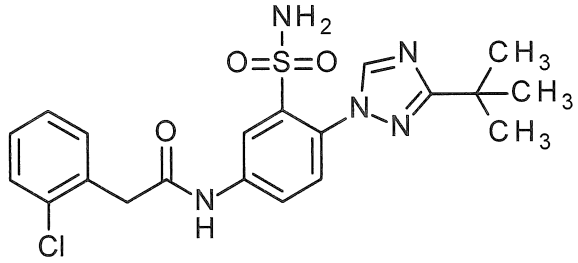
Cặn được hòa tan trong diclometan (10 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic 4,37 g, 38,3 mmol), tiếp đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48 mg, 0,0975 mmol, hiệu suất 13% qua 2 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 4,01 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,49 - 7,63 (m, 3H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 23

N-[4-(3-*tert*-butyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)-axetamit



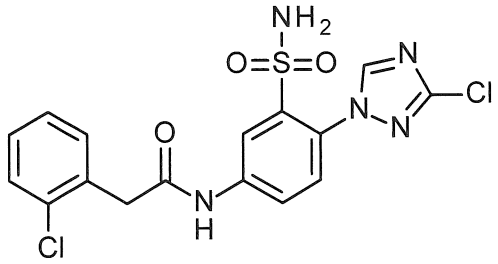
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-*tert*-butyl-1*H*-1,2,4-triazol (242 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (296 mg, 1,74 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (96 mg, 0,214 mmol, hiệu suất 17% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,34 (s, 9H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 24

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-clo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-clo-1*H*-1,2,4-triazol (201 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (203 mg, 1,19 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục

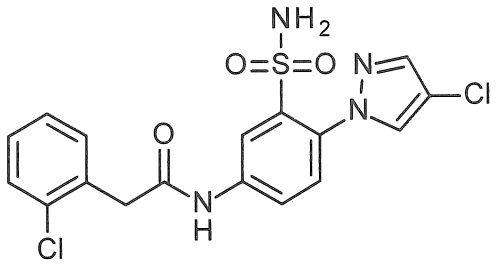
này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (9 mg, 0,0211 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,70 phút; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 25

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



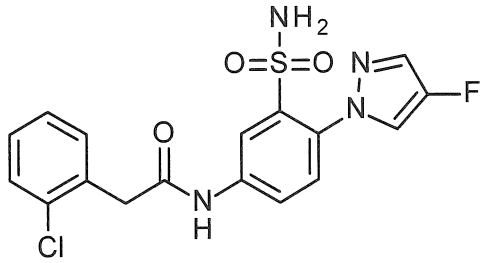
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-clo-1*H*-pyrazol (199 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (313 mg, 1,83 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (55 mg, 0,129 mmol, hiệu suất 10% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ví dụ 26

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



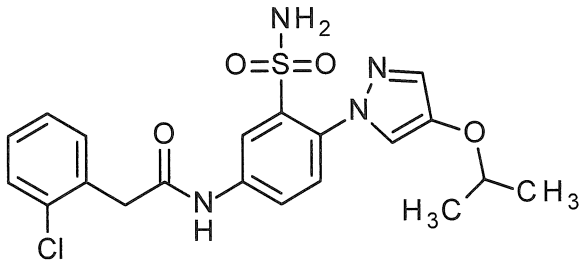
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-flo-1*H*-pyrazol (167 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (151 mg, 1,89 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (43 mg, 0,105 mmol, hiệu suất 8% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 27

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-isopropoxy-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.5 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,03 mmol), 4-isopropoxy-1*H*-pyrazol (196 mg, 1,55 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (264 mg, 1,55 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ

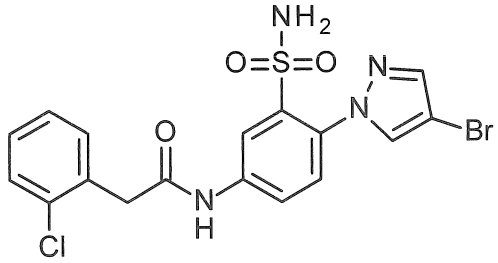
100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (16 mg, 0,0356 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,27 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,25 - 4,32 (m, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 28

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



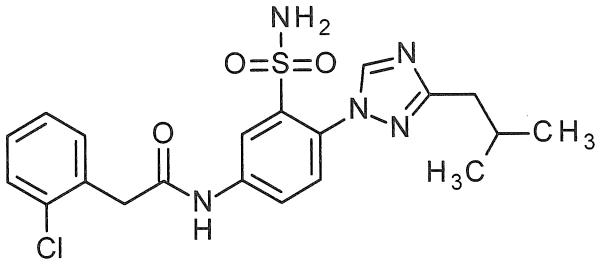
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.5 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,03 mmol), 4-bromo-1*H*-pyrazol (228 mg, 1,55 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (264 mg, 1,55 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (27 mg, 0,0575 mmol, hiệu suất 6% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 469/471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 29

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-isobutyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



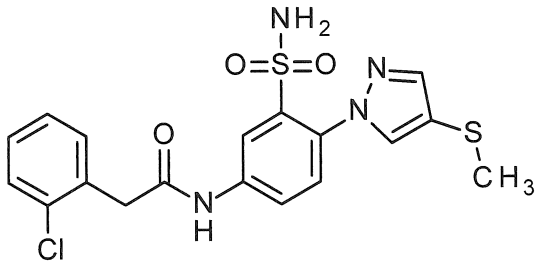
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-isobutyl-1*H*-pyrazol (243 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (27 mg, 0,0603 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,93 (d, 6H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 30

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.5 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,03 mmol), 4-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol (177 mg, 1,55 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (264 mg, 1,55 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ

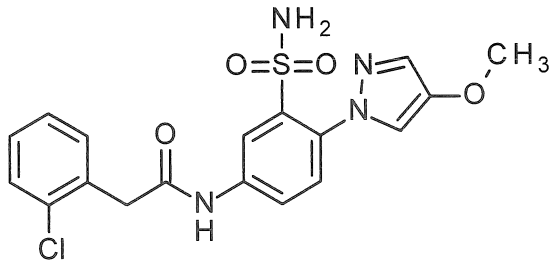
100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (31 mg, 0,0709 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,40 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 31

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metoxy-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



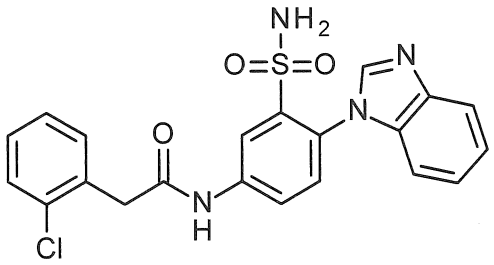
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-metoxy-1*H*-pyrazol (190 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (304 mg, 1,78 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (83 mg, 0,0197 mmol, hiệu suất 15% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,75 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 32

N-[4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



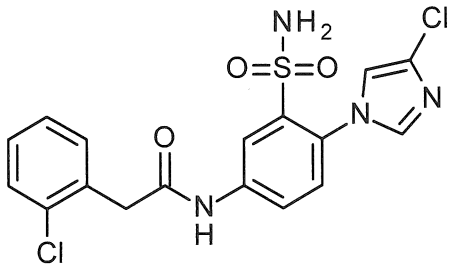
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-benzimidazol (229 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (322 mg, 1,89 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (83 mg, 0,0197 mmol, hiệu suất 15% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (s, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 33

N-[4-(4-Clo-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-clo-1*H*-imidazol (199 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (255 mg, 1,50 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác

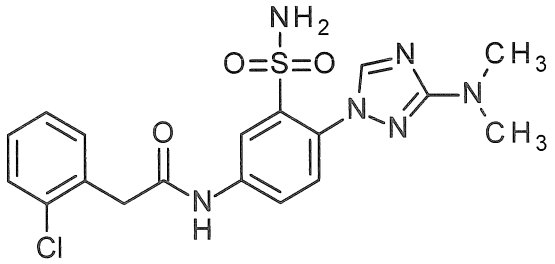
(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (23 mg, 0,0541 mmol, hiệu suất 4% qua 4 bước, độ tinh khiết 96%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,75 phút, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 34

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(dimetylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



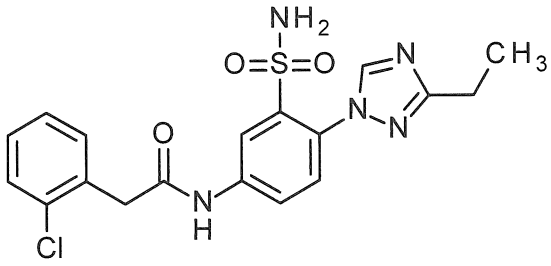
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), *N,N*-dimetyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-amin (217 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (310 mg, 1,82 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (45 mg, 0,103 mmol, hiệu suất 8% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,93 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 35

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-etyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-etyl-1*H*-1,2,4-triazol (188 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (286 mg, 1,67 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (20 mg, 0,0476 mmol, hiệu suất 4% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

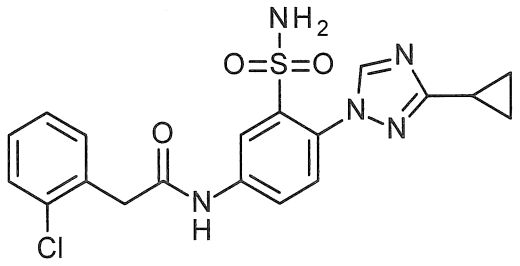
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,25 (t, 3H), 2,73 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 36 và Ví dụ 37

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol (212 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (310 mg, 1,82 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành (2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit và 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit. Hai chất đồng phân vị trí được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic).

Ví dụ 36

(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



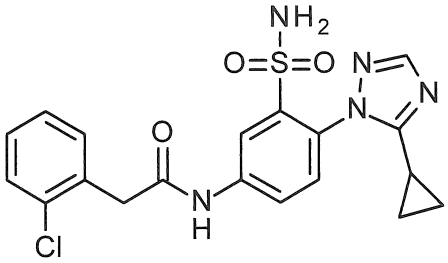
83,4 mg, 0,124 mmol, hiệu suất 10% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%

LC-MS (Phương pháp E): Rt = 1,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,83 - 0,88 (m, 2H), 0,94 - 1,01 (m, 2H), 2,06 - 2,13 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 37

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit



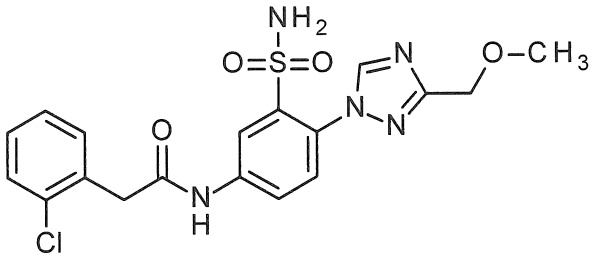
12,6 mg, 0,0292 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%

LC-MS (Phương pháp E): Rt = 1,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,92 (s, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 38

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(metoxymetyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



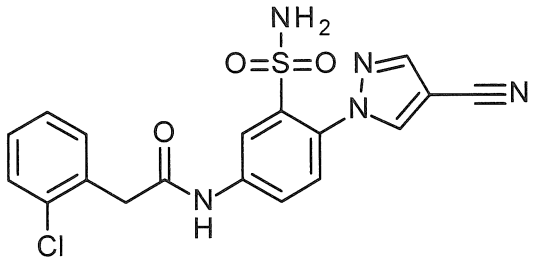
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-(metoxymetyl)-1*H*-1,2,4-triazol (219 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (306 mg, 1,80 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14,5 mg, 0,0333 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,67 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,31 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ví dụ 39

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Phương pháp 1: Pd/C (10% lượng nạp, 350 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (9,09 g, 20,5 mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (120 mL) và tetrahydrofuran (250 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h dưới dòng hydro. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, tiếp đó rửa bằng tetrahydrofuran và cô nước lọc trong chân không. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat/nước. Dung dịch natri cacbonat được bổ sung vào và được khuấy qua đêm. Kết tủa thu được được loại bỏ bằng cách lọc và loại

bỏ. Pha hữu cơ được tách, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit thô (6,37 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (br d, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,40 - 6,48 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,27 (br t, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (6,37 g) được hòa tan trong DMF (87 mL) tiếp đó bổ sung axit (2-clophenyl)axetic (3,94 g, 23,1 mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (5,97 g, 46,2 mmol) và HATU (8,78 g, 23,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong các ngày cuối tuần ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô trong chân không và chiết bằng etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng amoni clorua, dung dịch natri bicacbonat và nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô lần nữa trong chân không để tạo thành 2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)-sulfamoyl]phenyl}axetamit thô (9,77 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

Nguyên liệu thô từ bước trước đó (9,77 g) được hòa tan trong hỗn hợp gồm diclometan (30 mL) và axit trifloaxetic (15 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không, hòa tan trong diclometan và cô trong chân không lần nữa để loại bỏ axit trifloaxetic còn lại. Sau đó, nguyên liệu được khuấy tiếp trong hỗn hợp gồm diclometan/nước trong các ngày cuối tuần. Kết tủa thu được được loại bỏ bằng cách lọc và tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết (5,40 g, 13,0 mmol, hiệu suất 63% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%). Độ tinh khiết còn có thể được cải thiện bằng cách tái kết tinh từ etyl axetat/hexan.

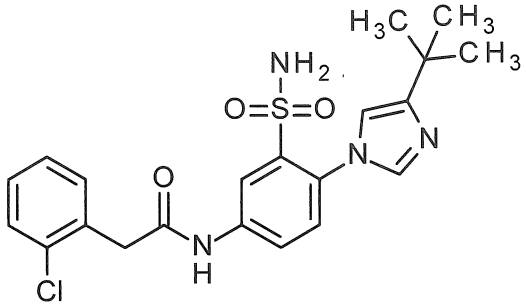
LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,84 phút, MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,84 (br s, 1H).

Phương pháp 2: 5-Amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (81 mg, 0,31 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (1 mL), tiếp đó bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (119 mg, 0,92 mmol), axit (2-clophenyl)axetic (63 mg, 0,37 mmol) và HATU (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat, 140 mg, 0,37 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được cô trong chân không, etyl axetat và nước được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (33 mg, 0,0794 mmol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 50%).

Ví dụ 40

N-[4-(4-*tert*-butyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



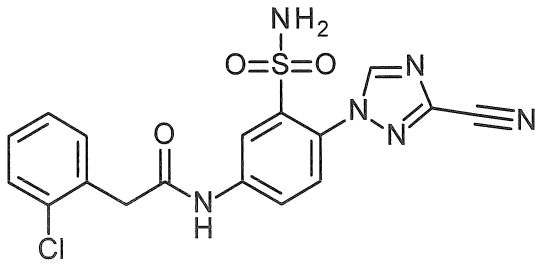
Theo các quy trình chung GP1.2 (nhưng 4,5 đương lượng 4-*tert*-butyl-1H-imidazol và 9 đương lượng bazơ, 2 ngày 100°C), GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-*tert*-butyl-1*H*-imidazol (723 mg, 5,82 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (333 mg, 1,95 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Trairt C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (25 mg, 0,0559 mmol, hiệu suất 4% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,24 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 41

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyano-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



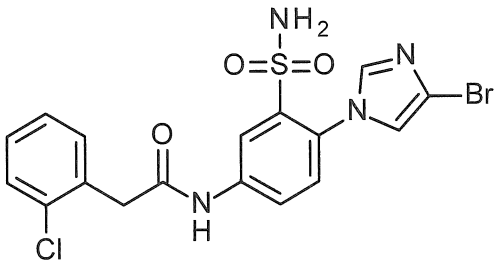
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.5 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,03 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitril (145 mg, 1,55 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (264 mg, 1,55 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Trairt C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (3,8 mg, 0,00912 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, 3H), 7,92 - 8,02 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 42

N-[4-(4-bromo-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-bromo-1H-imidazol (285 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (20 mg, 0,0426 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 469/471 $[M+H]^+$

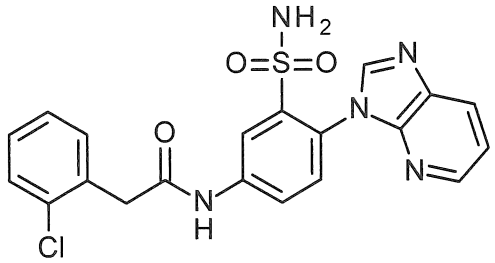
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 43 và Ví dụ 44

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin (231 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit và 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit. Hai chất đồng phân vị trí được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic).

Ví dụ 43

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



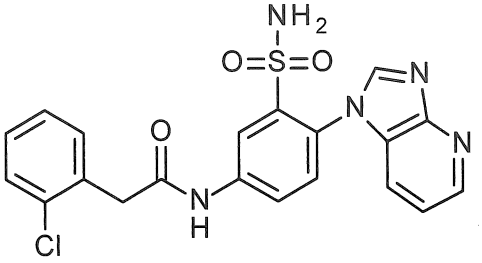
1 mg, 0,00226 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%

LC-MS (Phương pháp G): Rt = 1,52 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 44

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



5 mg, 0,0113 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp G): Rt = 1,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

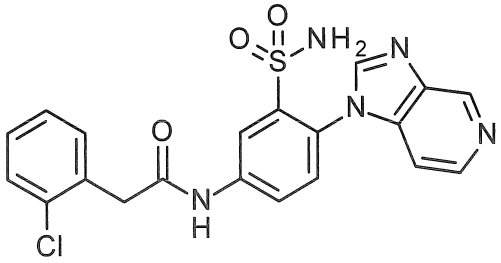
Ví dụ 45 và Ví dụ 46

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.5 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3*H*-imidazo[4,5-c]pyridin (231 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành 2-(2-clophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit và 2-(2-clophenyl)-N-[4-

(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit. Hai chất đồng phân vị trí được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó bằng HPLC điều chế khác (Luna Hilic 5µ 250x30mm, CO_2/metanol + 0,5% amoniac (32%)).

Ví dụ 45

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



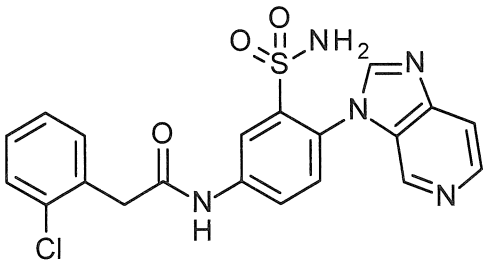
5 mg, 0,0113 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp H): Rt = 2,75 phút, MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,47 - 8,54 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 46

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



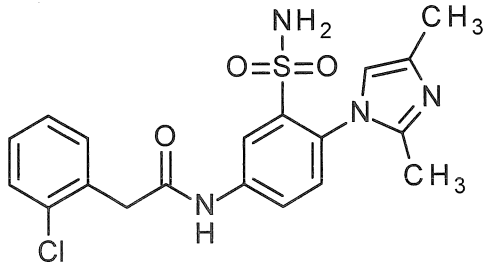
5 mg, 0,0113 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 85%

LC-MS (Phương pháp H): Rt = 3,34 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 8,42 - 8,48 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 47

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2,4-dimetyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



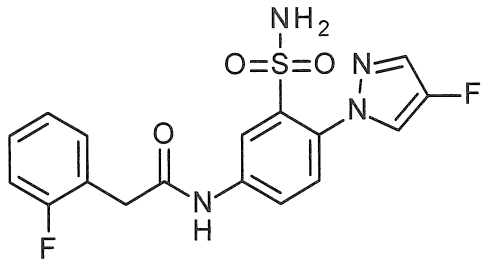
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 2,4-dimetyl-1*H*-imidazol (207 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (262 mg, 1,53 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters YMC Triart C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (1 mg, 0,00239 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,76 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,97 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 48

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



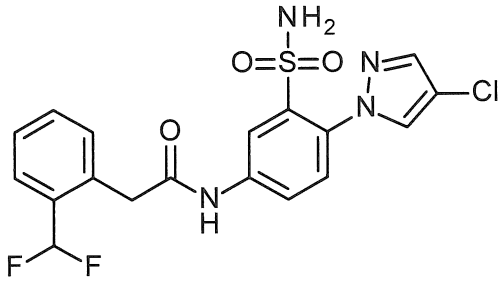
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (450 mg, 1,17 mmol), 4-flo-1*H*-pyrazol (150 mg, 1,75 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (284 mg, 1,85 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (38 mg, 0,0969 mmol, hiệu suất 8% qua 4 bước, độ tinh khiết 93%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,29 - 7,44 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 49

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometyl)-phenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-clo-1*H*-pyrazol (199 mg, 1,94 mmol) và axit [2-(diflometyl)phenyl]axetic (330 mg, 1,77 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ

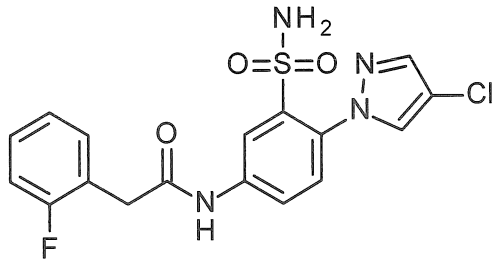
100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (29 mg, 0,0659 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 50

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



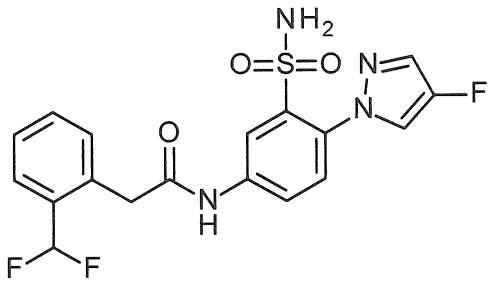
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-clo-1*H*-pyrazol (199 mg, 1,94 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (273 mg, 1,77 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (25 mg, 0,0659 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 51

2-[2-(diflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit



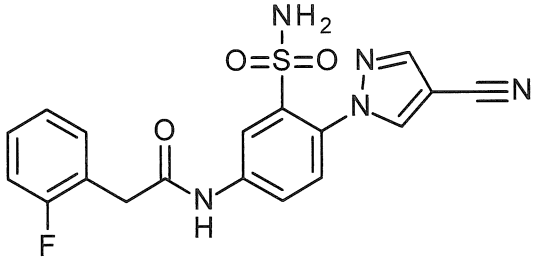
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (450 mg, 1,17 mmol), 4-flo-1*H*-pyrazol (150 mg, 1,75 mmol) và axit [2-(diflometyl)phenyl]axetic (343 mg, 1,85 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (24 mg, 0,566 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 52

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.4 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 2,59mmol), 1*H*-pyrazol-4-carbonitril (361 mg, 3,88 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (226 mg, 1,47 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) tiếp đó là HPLC điều

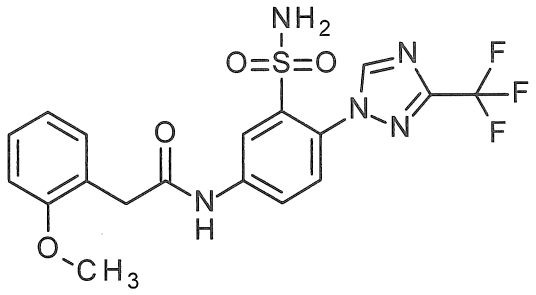
chế khác (YMC Triart C-18 5µm, 100x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (44 mg, 0,110 mmol, hiệu suất 4% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 53

2-(2-Metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-phenyl}axetamit

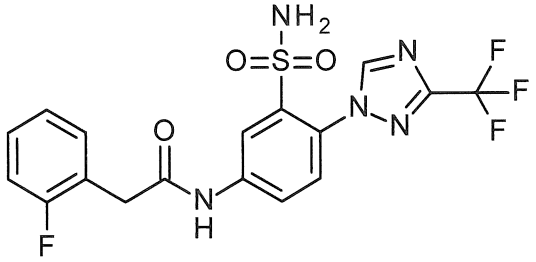


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (3,4 mg, 0,00747 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

Ví dụ 54

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit

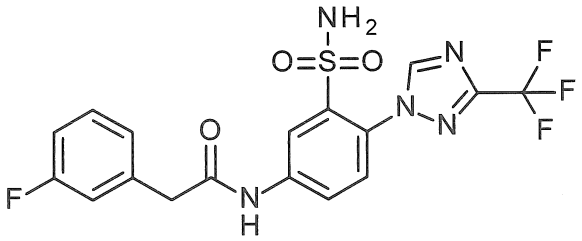


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,7 mg, 0,0286 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

Ví dụ 55

2-(3-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-phenyl}axetamit

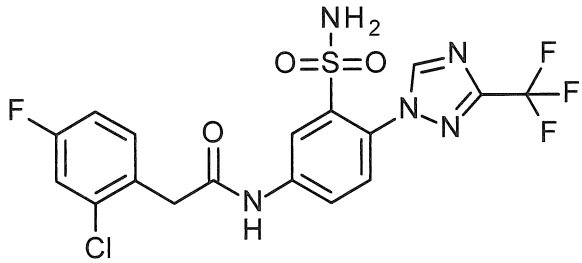


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,6 mg, 0,0262 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

Ví dụ 56

2-(2-Clo-4-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-phenyl}axetamit



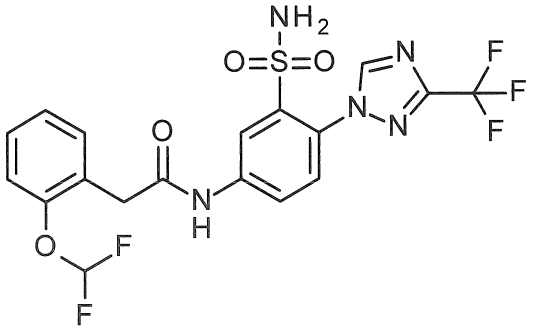
Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-

flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,8 mg, 0,0289 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

Ví dụ 57

2-[2-(diflometoxy)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit

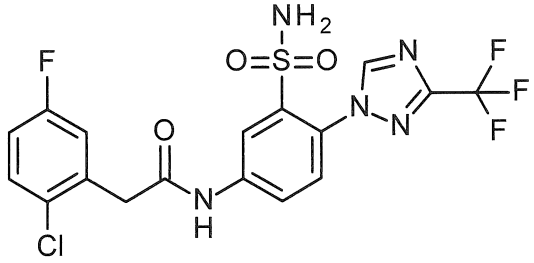


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(diflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (3,4 mg, 0,00692 mmol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

Ví dụ 58

2-(2-Clo-5-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit

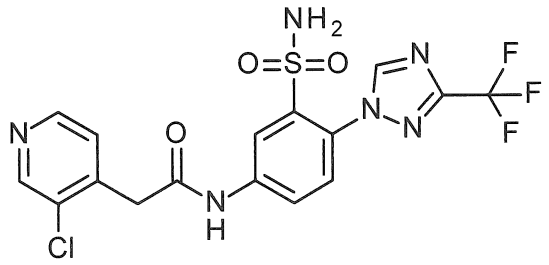


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,2 mg, 0,0109 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

Ví dụ 59

2-(3-clopyridin-4-yl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit

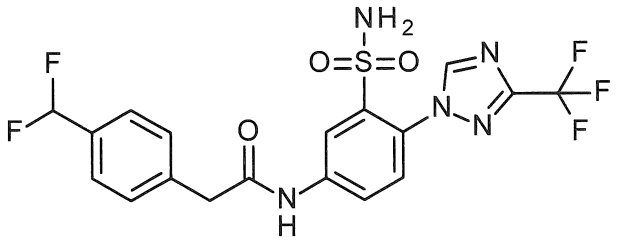


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clopyridin-4-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,0 mg, 0,0174 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 82%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 60

2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit

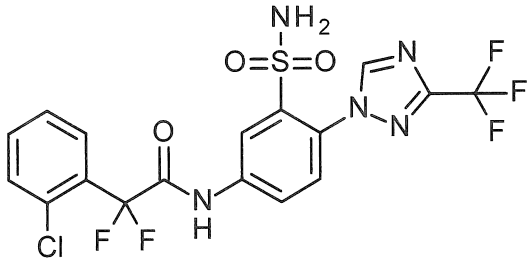


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,4 mg, 0,0240 mmol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

Ví dụ 61

2-(2-clophenyl)-2,2-diflo-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit

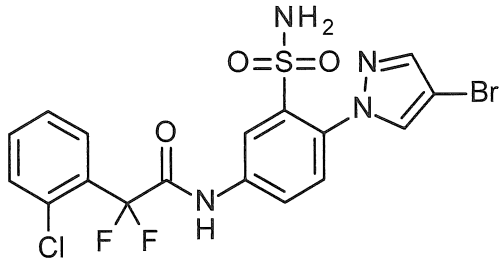


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clophenyl)(diflo)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,2 mg, 0,0327 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 496 $(M+H)^+$

Ví dụ 62

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)-2,2-difloaxetamit

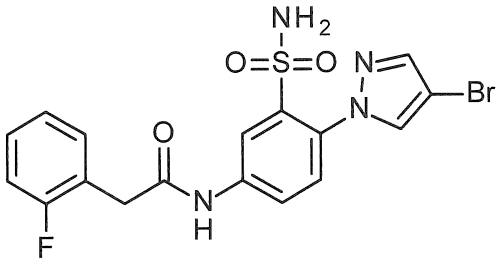


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clophenyl)(diflo)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,8 mg, 0,0115 mmol, hiệu suất 6%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

Ví dụ 63

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit

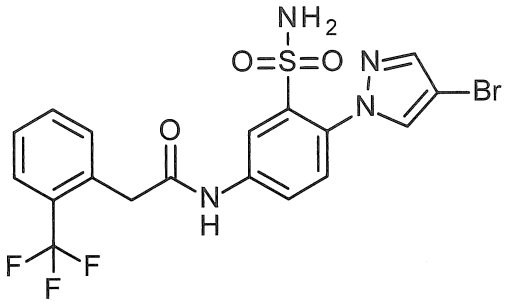


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,6 mg, 0,0212 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

Ví dụ 64

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)-phenyl]axetamit

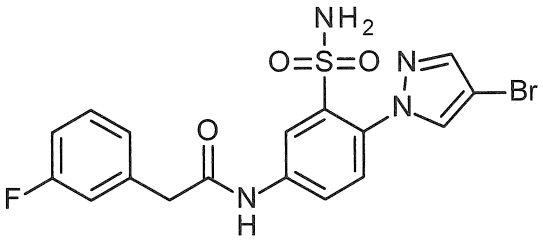


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,4 mg, 0,0465 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

Ví dụ 65

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-flophenyl)axetamit

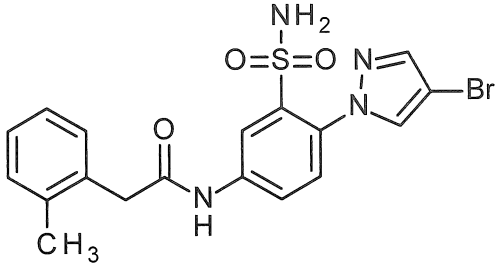


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,3 mg, 0,0271 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

Ví dụ 66

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit

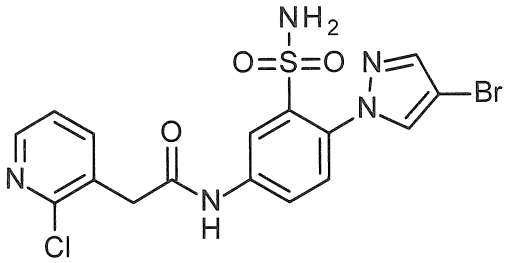


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,9 mg, 0,0576 mmol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

Ví dụ 67

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clopyridin-3-yl)-axetamit

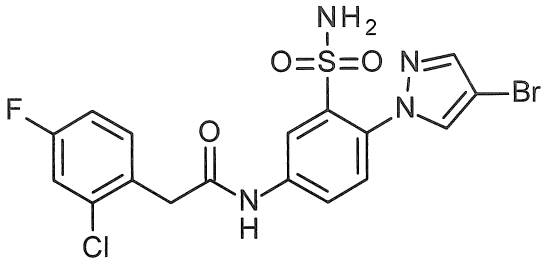


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clopyridin-3-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,4 mg, 0,0285 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 79%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 68

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clo-4-flophenyl)-axetamit

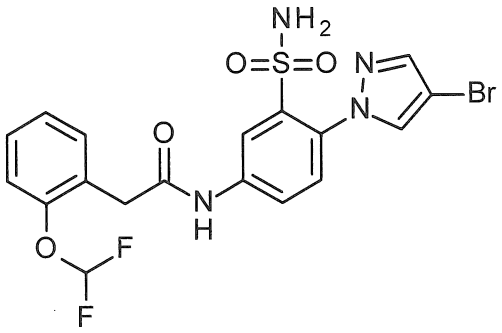


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (3,0 mg, 0,00615 mmol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

Ví dụ 69

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometoxy)-phenyl]axetamit

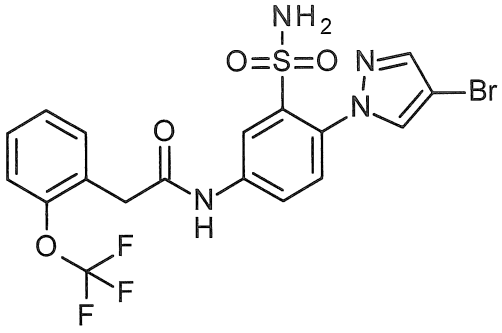


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(diflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,5 mg, 0,0429 mmol, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

Ví dụ 70

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)-phenyl]axetamit

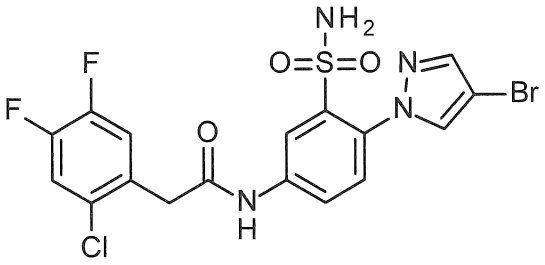


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,8 mg, 0,0324 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

Ví dụ 71

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clo-4,5-diflophenyl)-axetamit

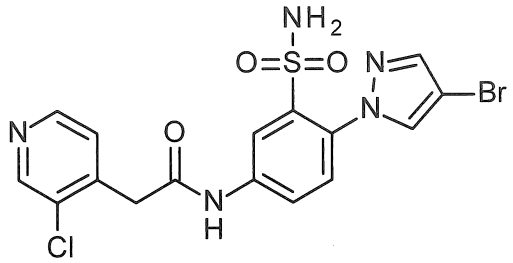


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,6 mg, 0,00910 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

Ví dụ 72

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-clopyridin-4-yl)axetamit

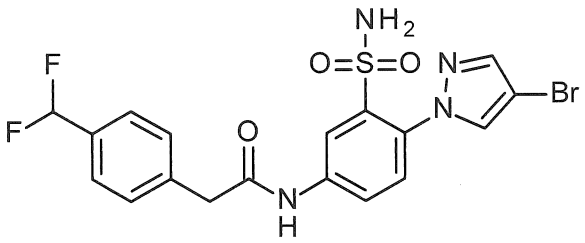


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clopyridin-4-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,9 mg, 0,0125 mmol, hiệu suất 6%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,96 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 73

N-[4-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)-phenyl]axetamit

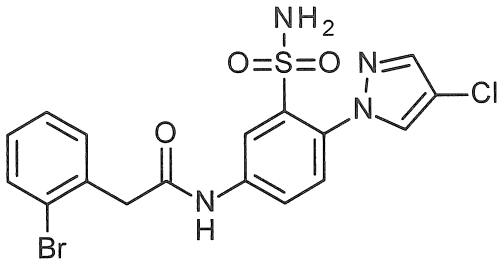


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,7 mg, 0,0323 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

Ví dụ 74

2-(2-bromophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

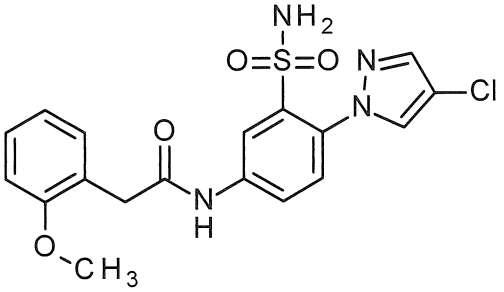


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-bromophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,8 mg, 0,0613 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

Ví dụ 75

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metoxyphenyl)axetamit

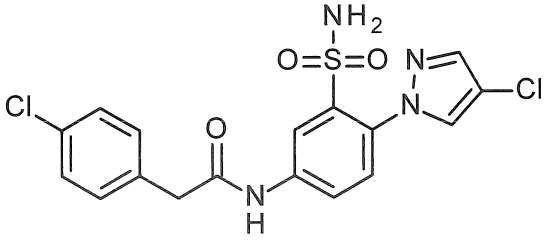


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,7 mg, 0,0642 mmol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Ví dụ 76

2-(4-clophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

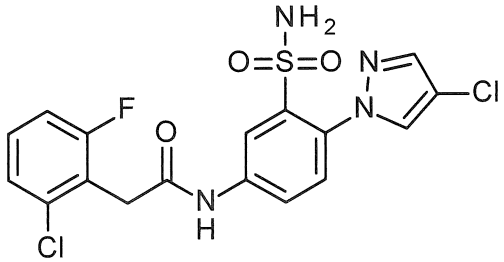


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,8 mg, 0,0136 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ví dụ 77

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

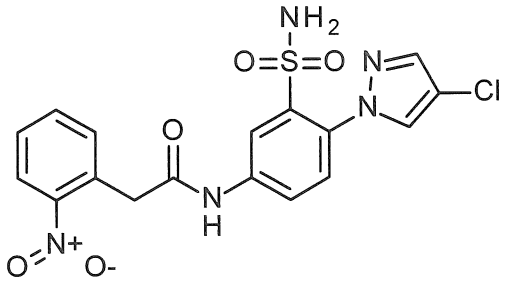


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (33,9 mg, 0,0765 mmol, hiệu suất 38%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 78

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)axetamit

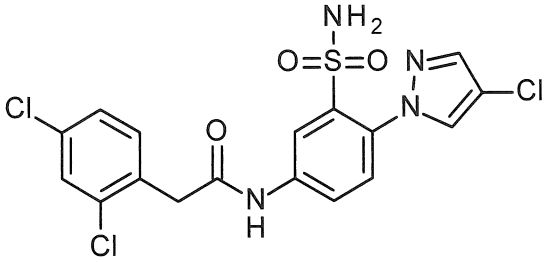


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-nitrophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,3 mg, 0,0190 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ví dụ 79

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diclophenyl)axetamit

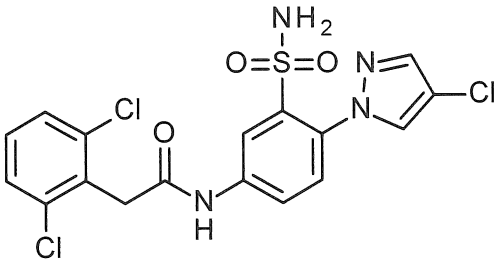


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,2 mg, 0,00914 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ví dụ 80

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-diclophenyl)axetamit

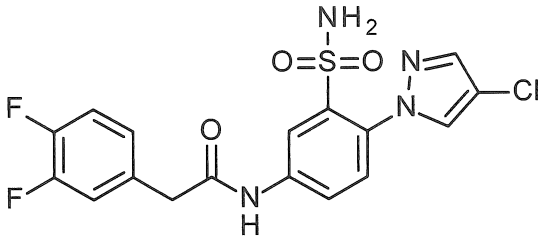


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,6-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (43,4 mg, 0,0944 mmol, hiệu suất 47%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ví dụ 81

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-diflophenyl)axetamit

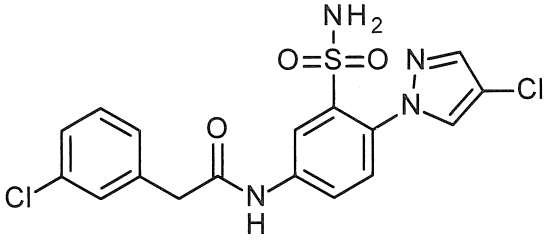


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, 0,0166 mmol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ví dụ 82

2-(3-clophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

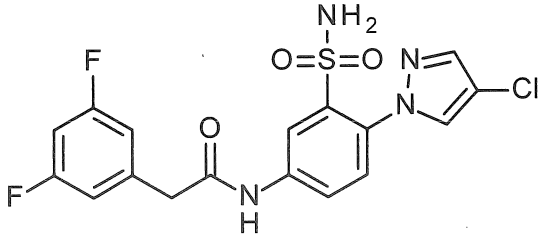


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,4 mg, 0,0268 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ví dụ 83

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-diflophenyl)axetamit

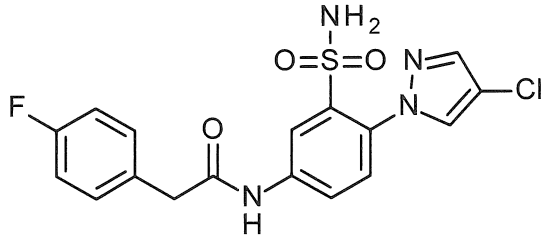


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,3 mg, 0,0148 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ví dụ 84

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-flophenyl)axetamit

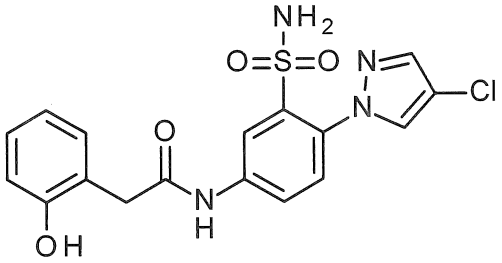


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,2 mg, 0,0201 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

Ví dụ 85

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)axetamit

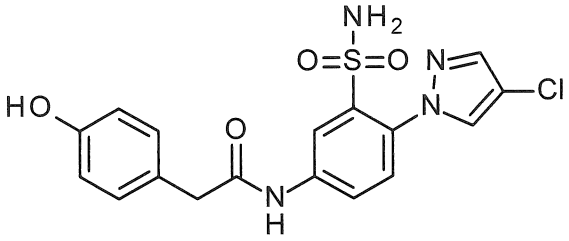


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-hydroxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,5 mg, 0,0307 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Ví dụ 86

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)axetamit

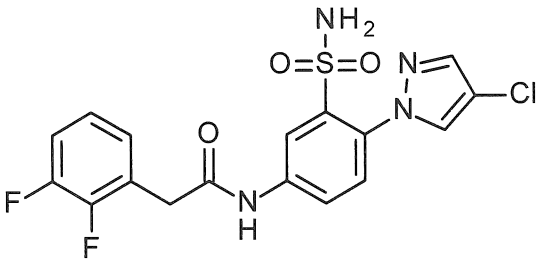


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-hydroxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,5 mg, 0,0135 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Ví dụ 87

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-diflophenyl)axetamit

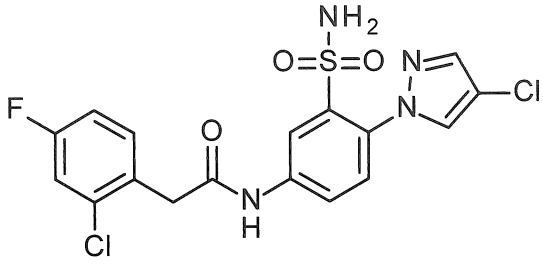


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,3-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,4 mg, 0,0431 mmol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ví dụ 88

2-(2-Clo-4-flophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

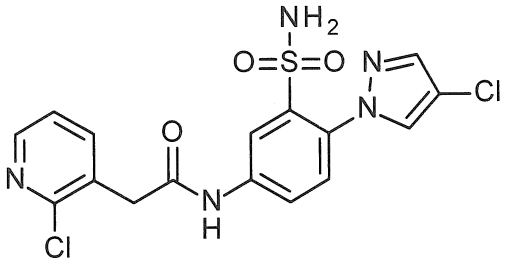


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,5 mg, 0,0327 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 89

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clopyridin-3-yl)-axetamit

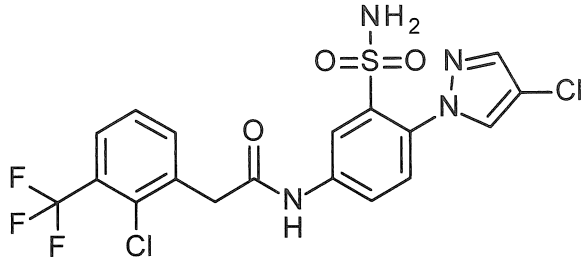


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clopyridin-3-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,3 mg, 0,0500 mmol, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 81%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,96 phút, MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Ví dụ 90

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-clo-3-(triflometyl)-phenyl]axetamit

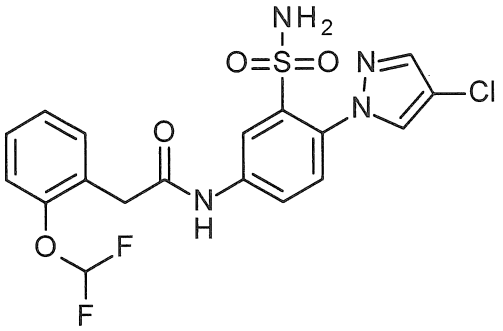


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-3-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (30,4 mg, 0,0616 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ví dụ 91

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometoxy)-phenyl]axetamit

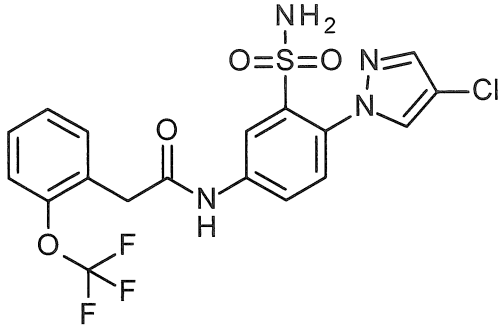


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(diflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,7 mg, 0,0453 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

Ví dụ 92

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)-phenyl]axetamit

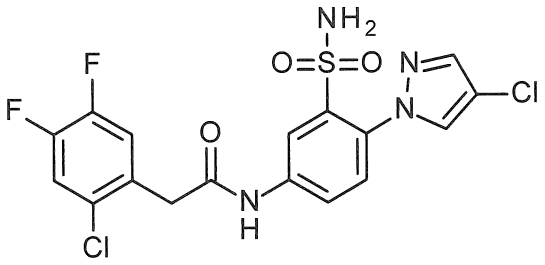


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,1 mg, 0,0297 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

Ví dụ 93

2-(2-Clo-4,5-diflophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

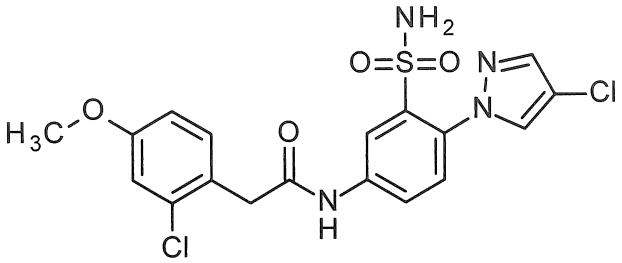


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, 0,0212 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 94

2-(2-Clo-4-metoxyphenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

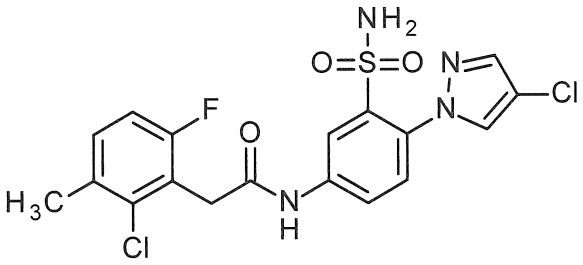


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,4 mg, 0,0360 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ví dụ 95

2-(2-Clo-6-flo-3-metylphenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

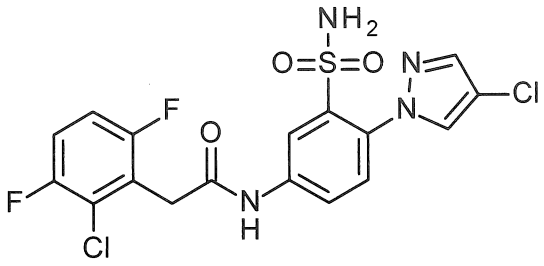


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flo-3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,3 mg, 0,0400 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

Ví dụ 96

2-(2-Clo-3,6-diflophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

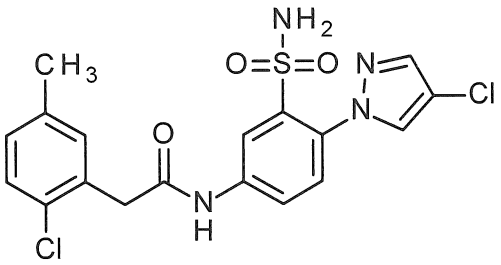


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-3,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,1 mg, 0,0436 mmol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 97

2-(2-Clo-5-metylphenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

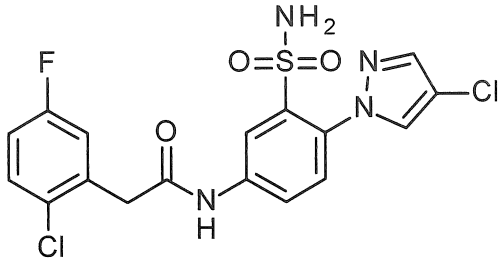


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (29,6 mg, 0,0674 mmol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Ví dụ 98

2-(2-Clo-5-flophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

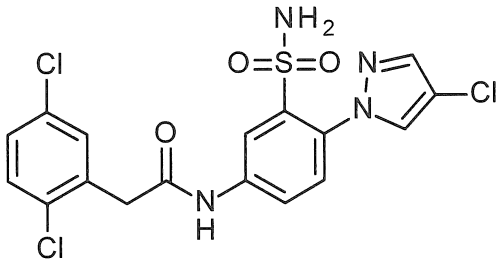


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,2 mg, 0,0388 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 99

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-diclophenyl)axetamit

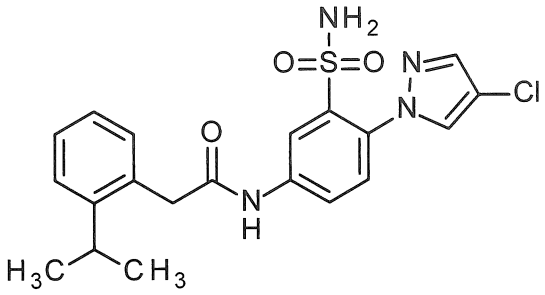


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,5-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (26,1 mg, 0,0568 mmol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ví dụ 100

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)axetamit

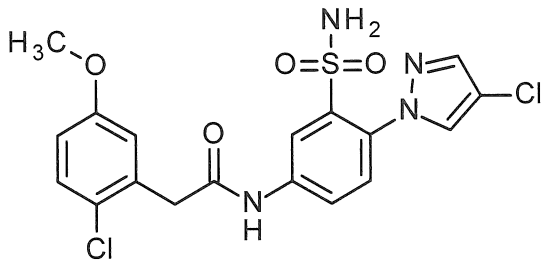


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-isopropylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (24,2 mg, 0,0559 mmol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

Ví dụ 101

2-(2-Clo-5-metoxyphenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

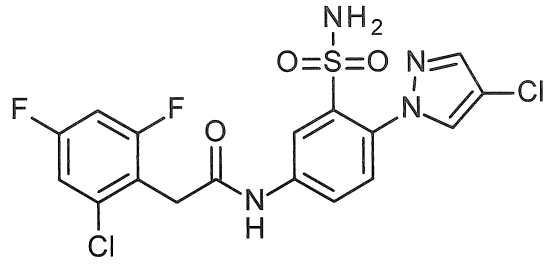


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,0 mg, 0,0176 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ví dụ 102

2-(2-Clo-4,6-diflophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

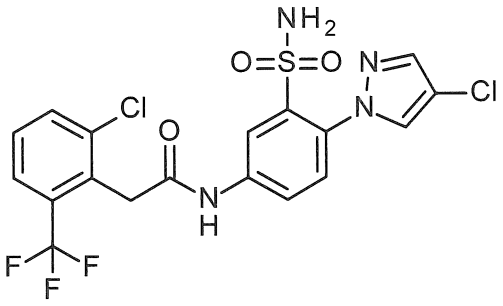


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,8 mg, 0,0559 mmol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 103

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-clo-6-(triflometyl)-phenyl]axetamit

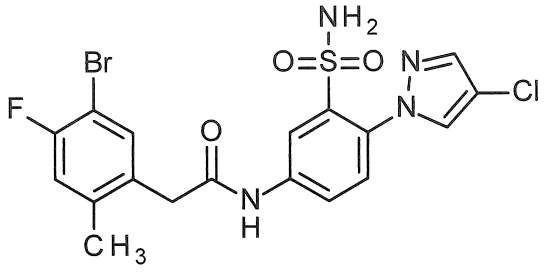


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-6-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (26,7 mg, 0,0541 mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ví dụ 104

2-(5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

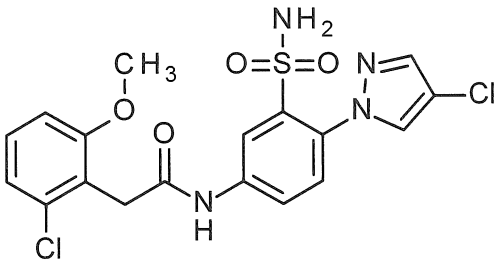


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,2 mg, 0,0223 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 83%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

Ví dụ 105

2-(2-Clo-6-metoxyphenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

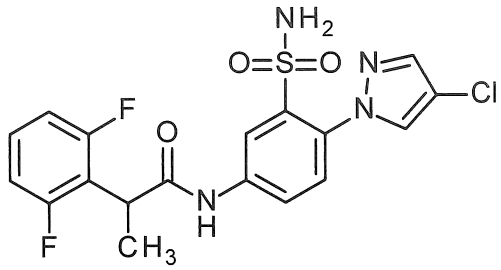


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,6 mg, 0,0518 mmol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ví dụ 106

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-diflophenyl)-propanamit

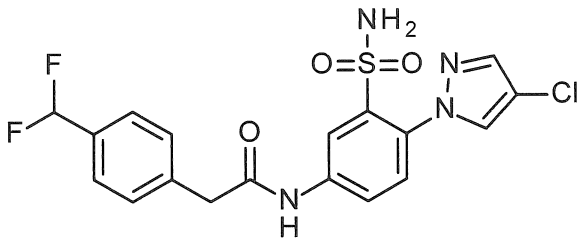


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit 2-(2,6-diflophenyl)propanoic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,1 mg, 0,0479 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ví dụ 107

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)-phenyl]axetamit

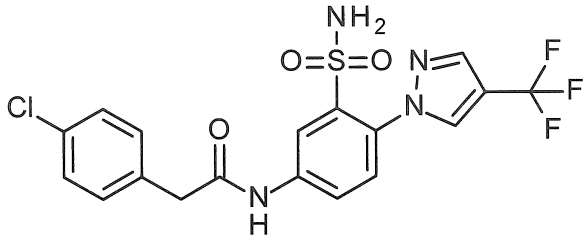


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,0 mg, 0,0454 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ví dụ 108

2-(4-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

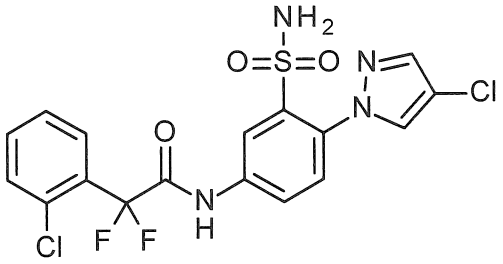


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,5 mg, 0,0403 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ví dụ 109

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-diflo-axetamit

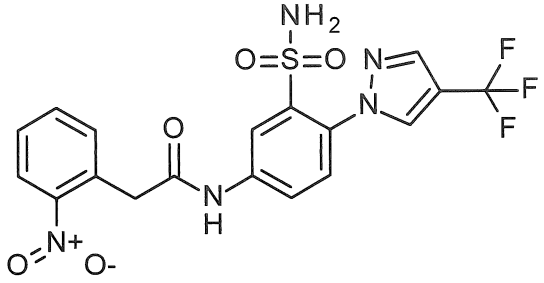


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clophenyl)(diflo)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (3,4 mg, 0,00737 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 81%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 110

2-(2-Nitrophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

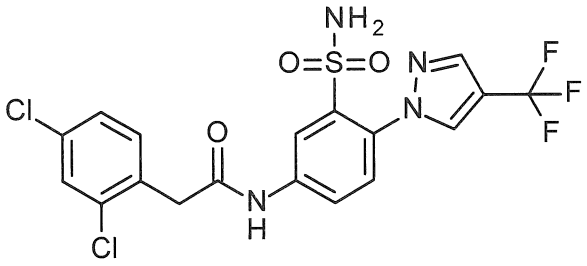


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-nitrophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,0 mg, 0,0298 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 91%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 111

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

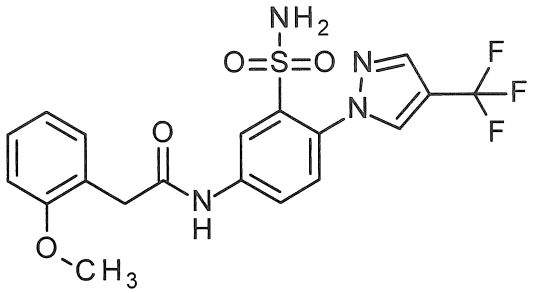


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,4 mg, 0,0332 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ví dụ 112

2-(2-Metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

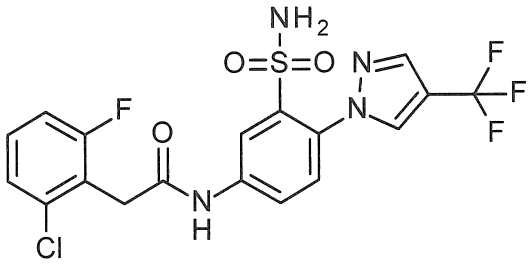


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,8 mg, 0,0304 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ví dụ 113

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

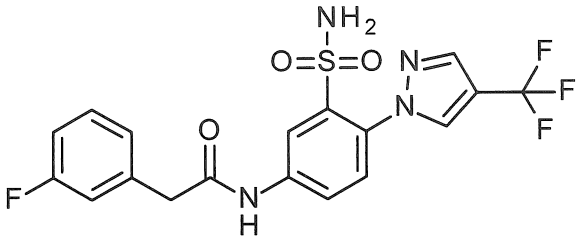


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, 0,0210 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ví dụ 114

2-(3-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

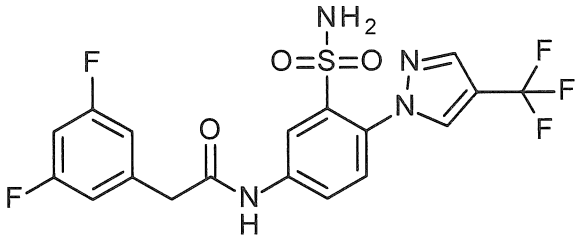


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,5 mg, 0,0305 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 115

2-(3,5-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

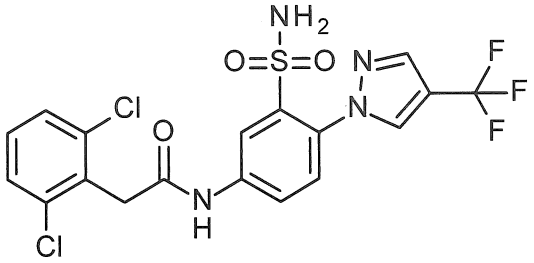


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,4 mg, 0,0356 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 116

2-(2,6-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

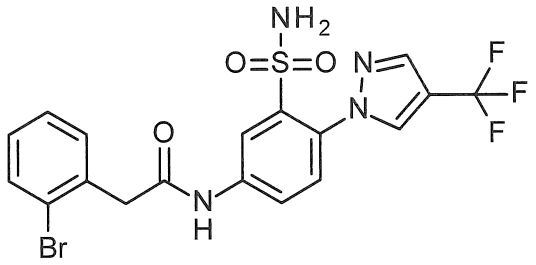


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,6-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,8 mg, 0,0320 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ví dụ 117

2-(2-bromophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

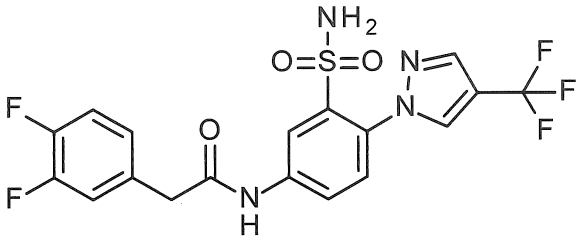


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-bromophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,4 mg, 0,0147 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

Ví dụ 118

2-(3,4-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

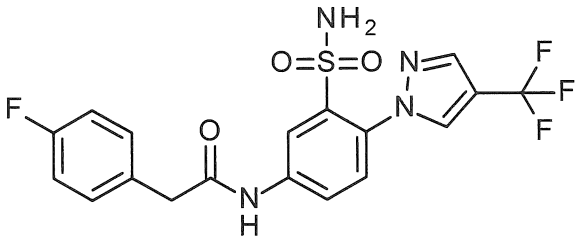


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,3 mg, 0,0289 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 119

2-(4-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

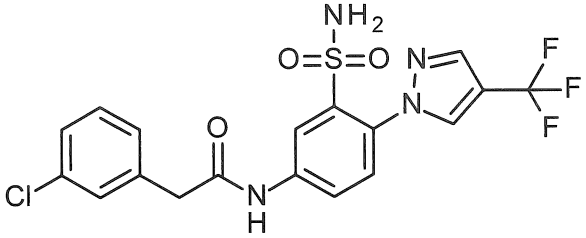


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,9 mg, 0,0472 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 120

2-(3-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

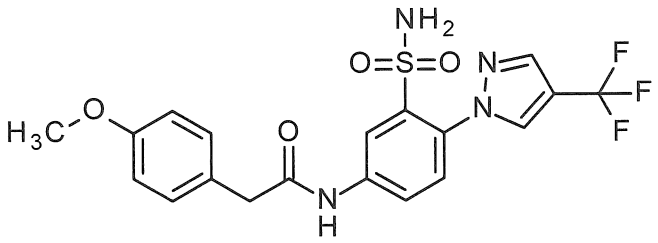


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,6 mg, 0,0275 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ví dụ 121

2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

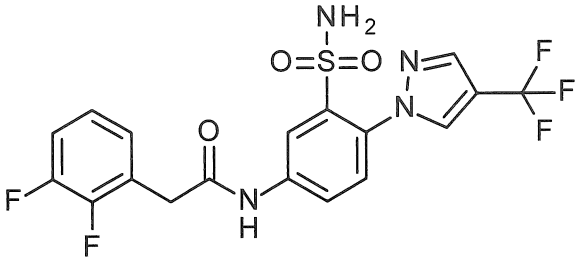


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,3 mg, 0,0315 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ví dụ 122

2-(2,3-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

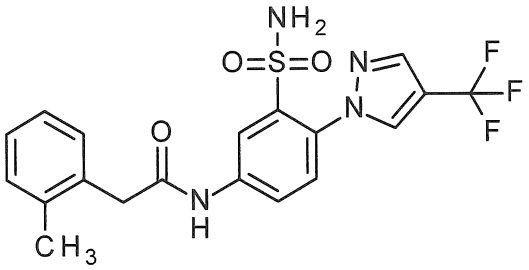


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,3-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,0 mg, 0,0174 mmol, hiệu suất 92%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ví dụ 123

2-(2-Metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

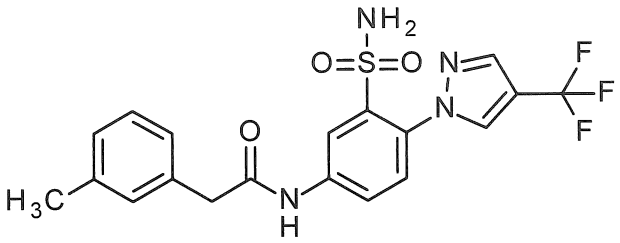


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,4 mg, 0,0488 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Ví dụ 124

2-(3-Metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-axetamit

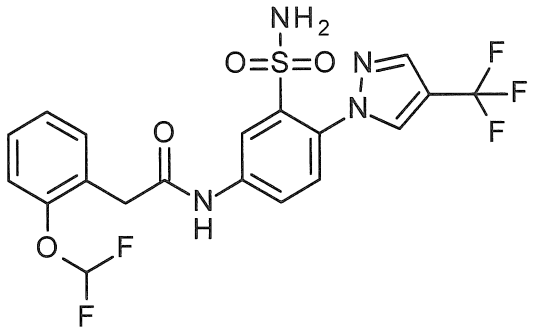


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,8 mg, 0,0360 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Ví dụ 125

2-[2-(diflometoxy)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

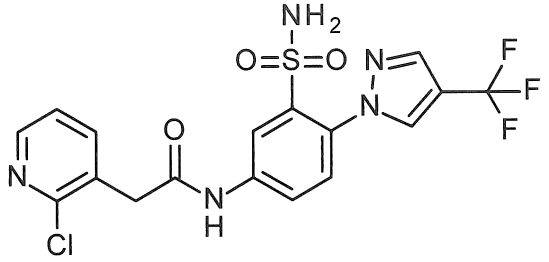


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(diflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,3 mg, 0,0108 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

Ví dụ 126

2-(2-clopyridin-3-yl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

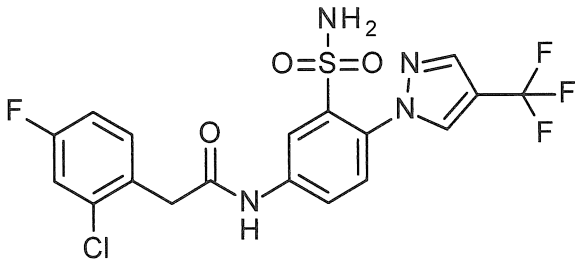


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clopyridin-3-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,7 mg, 0,0276 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

Ví dụ 127

2-(2-Clo-4-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

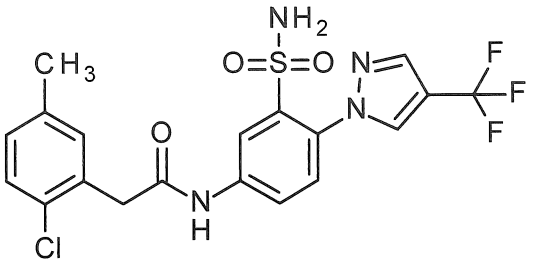


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,1 mg, 0,0191 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ví dụ 128

2-(2-Clo-5-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-phenyl}axetamit

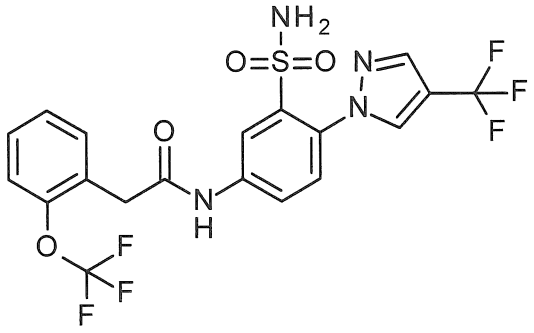


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,7 mg, 0,0290 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

Ví dụ 129

N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit

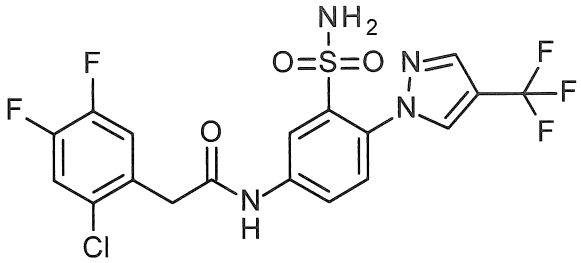


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,5 mg, 0,0189 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Ví dụ 130

2-(2-Clo-4,5-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

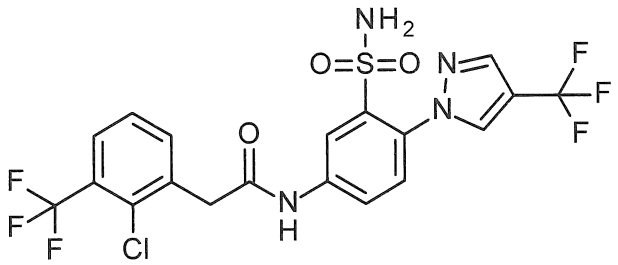


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,1 mg, 0,0346 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ví dụ 131

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

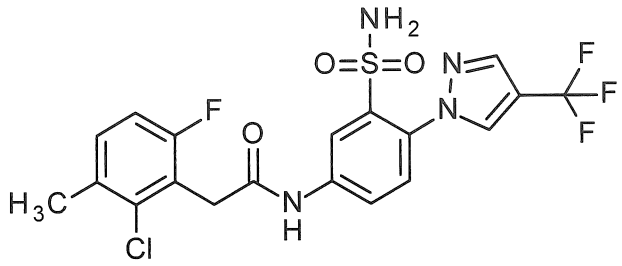


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-3-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,3 mg, 0,0290 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

Ví dụ 132

2-(2-Clo-6-flo-3-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

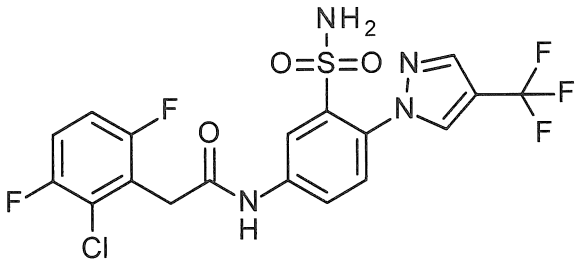


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flo-3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,9 mg, 0,0222 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

Ví dụ 133

2-(2-Clo-3,6-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

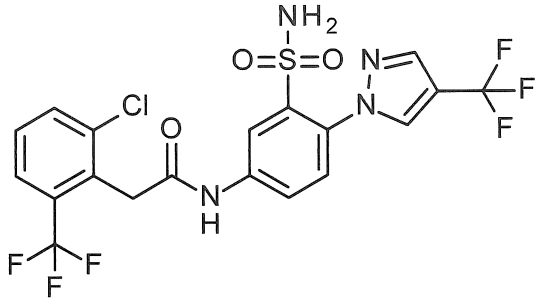


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-3,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,4 mg, 0,0331 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ví dụ 134

2-[2-Clo-6-(triflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

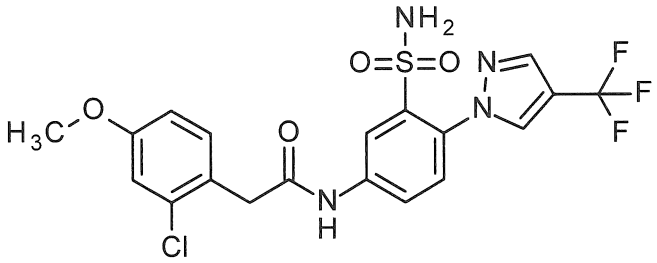


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-6-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,2 mg, 0,0213 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

Ví dụ 135

2-(2-Clo-4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

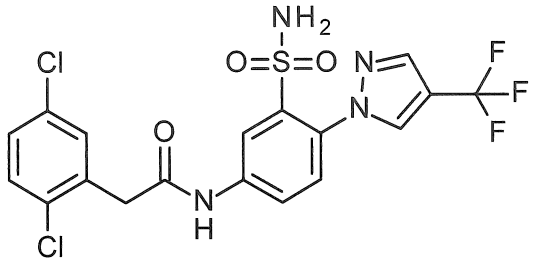


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,9 mg, 0,0366 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

Ví dụ 136

2-(2,5-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

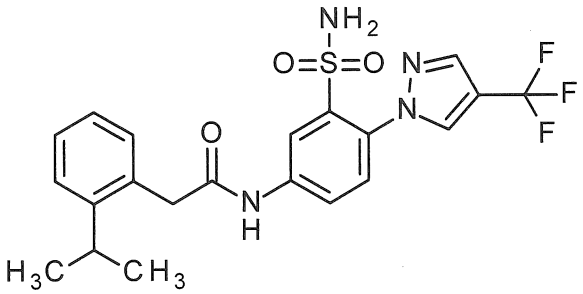


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,5-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,3 mg, 0,0209 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ví dụ 137

2-(2-Isopropylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

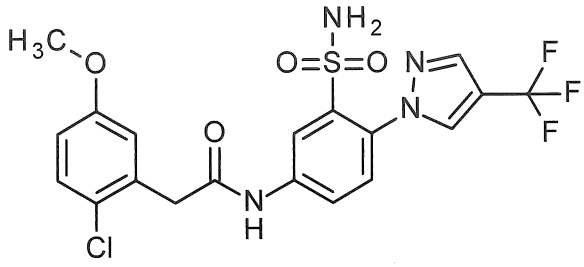


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-isopropylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,8 mg, 0,0424 mmol, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,30 phút; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

Ví dụ 138

2-(2-Clo-5-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

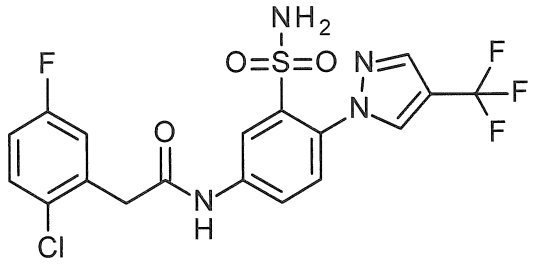


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,7 mg, 0,0137 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

Ví dụ 139

2-(2-Clo-5-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

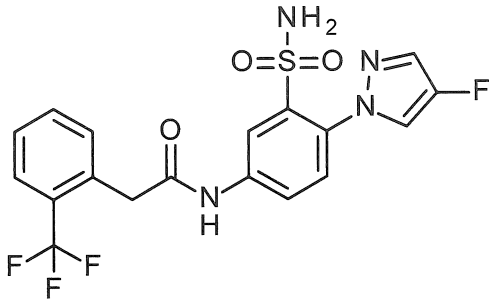


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,6 mg, 0,0264 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ví dụ 140

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]-axetamit

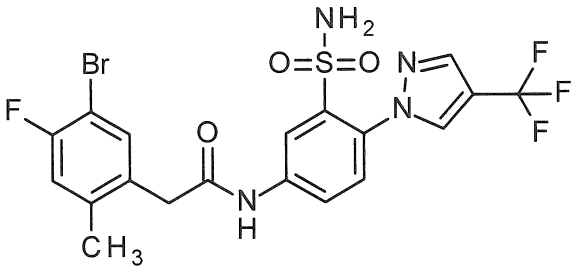


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,8 mg, 0,0267 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 141

2-(5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

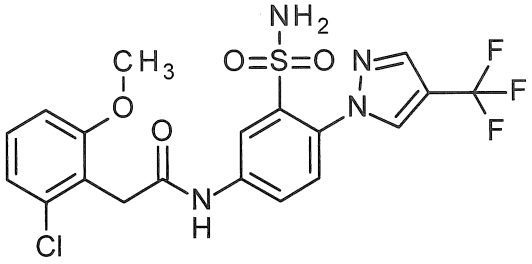


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,5 mg, 0,0364 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,29 phút; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

Ví dụ 142

2-(2-Clo-6-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

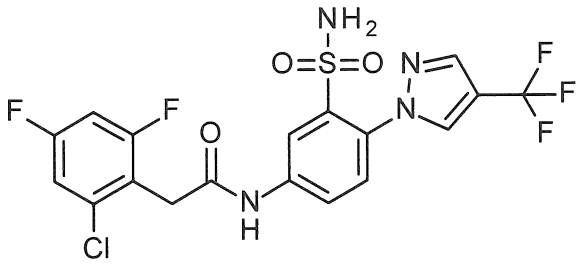


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,8 mg, 0,0487 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

Ví dụ 143

2-(2-Clo-4,6-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

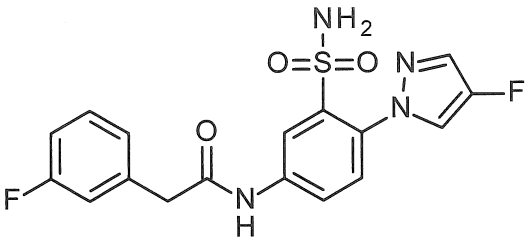


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,7 mg, 0,0156 mmol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 91%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ví dụ 144

2-(3-flophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

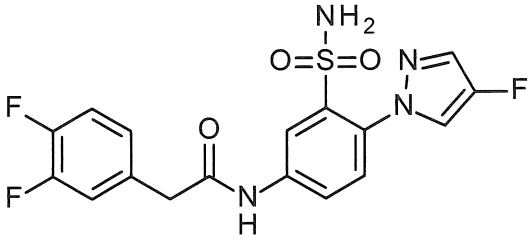


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,9 mg, 0,0328 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Ví dụ 145

2-(3,4-diflophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

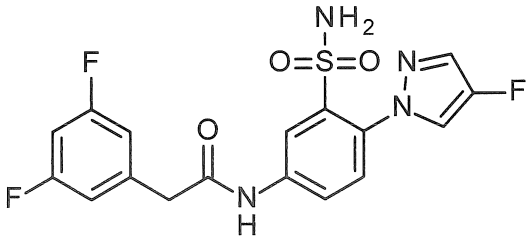


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,0 mg, 0,0390 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Ví dụ 146

2-(3,5-diflophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

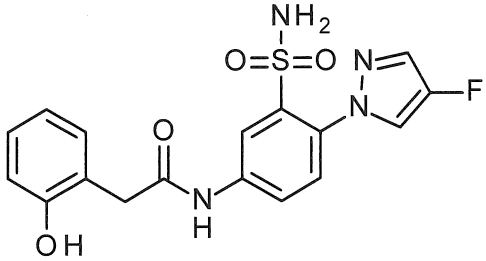


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,4 mg, 0,0278 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 81%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Ví dụ 147

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)axetamit

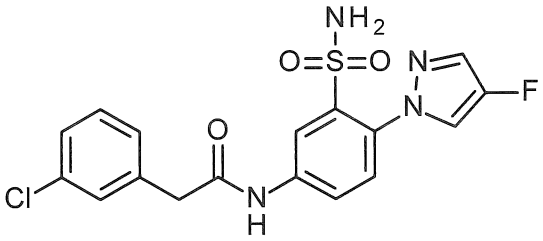


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-hydroxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,8 mg, 0,0225 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Ví dụ 148

2-(3-clophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

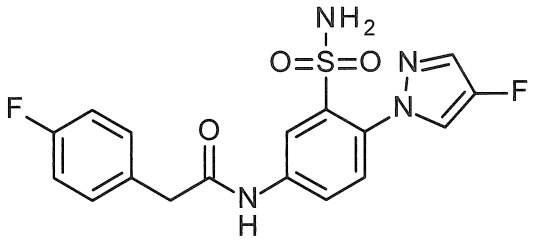


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,2 mg, 0,0372 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 86%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

Ví dụ 149

2-(4-flophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

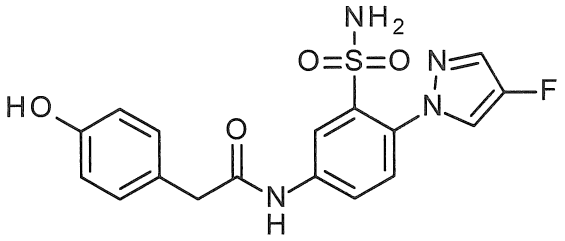


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,3 mg, 0,0517 mmol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Ví dụ 150

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)axetamit

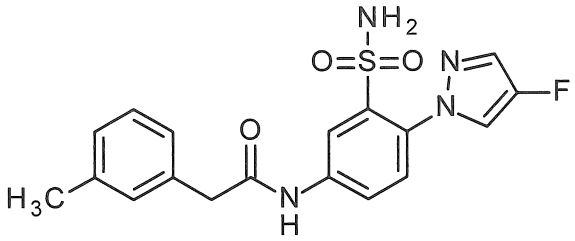


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-hydroxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,9 mg, 0,0356 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Ví dụ 151

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-metylphenyl)axetamit

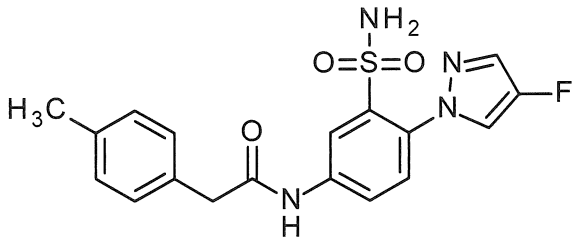


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,1 mg, 0,0157 mmol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút, MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ví dụ 152

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit

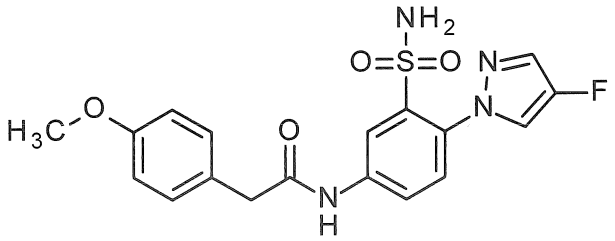


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,4 mg, 0,0293 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 91%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ví dụ 153

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit

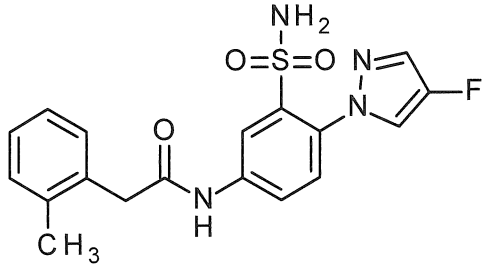


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,8 mg, 0,0539mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ví dụ 154

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit

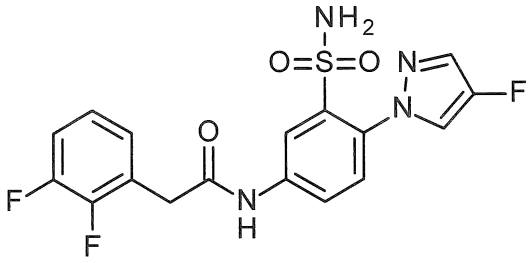


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,9 mg, 0,0487 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút, MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ví dụ 155

2-(2,3-diflophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

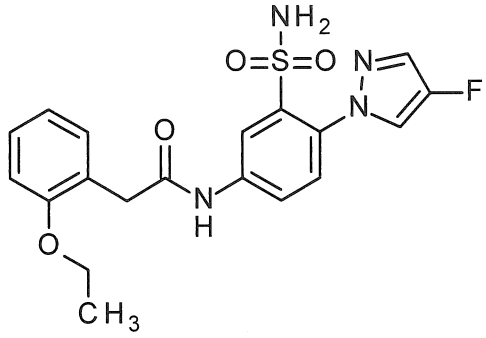


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,3-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,4 mg, 0,0253 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Ví dụ 156

2-(2-etoxyphenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

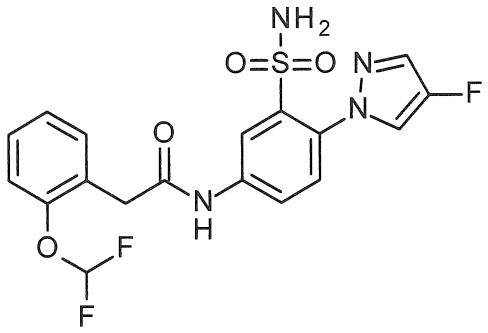


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-etoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,2 mg, 0,0483 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

Ví dụ 157

2-[2-(diflometoxy)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

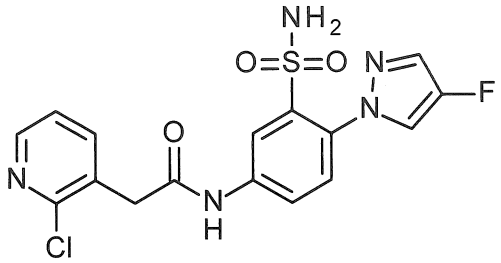


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(diflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,9 mg, 0,0338 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 88%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ví dụ 158

2-(2-clopyridin-3-yl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

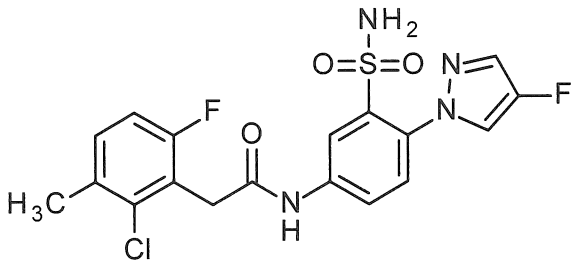


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clopyridin-3-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, 0,0173 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

Ví dụ 159

2-(2-Clo-6-flo-3-metylphenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

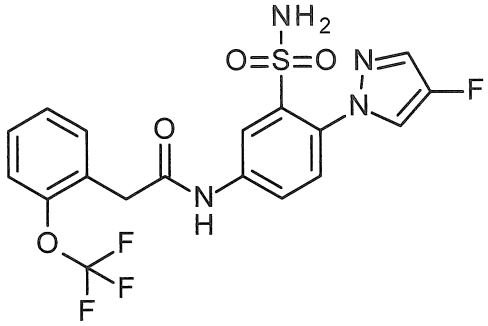


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flo-3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,7 mg, 0,0401 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ví dụ 160

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)phenyl]-axetamit

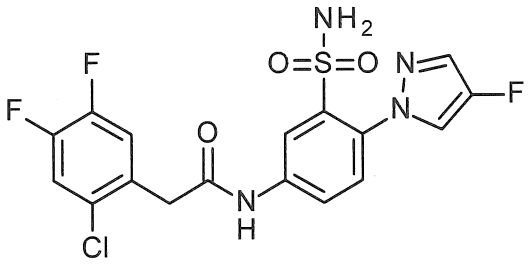


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,4 mg, 0,0358 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ví dụ 161

2-(2-Clo-4,5-diflophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]

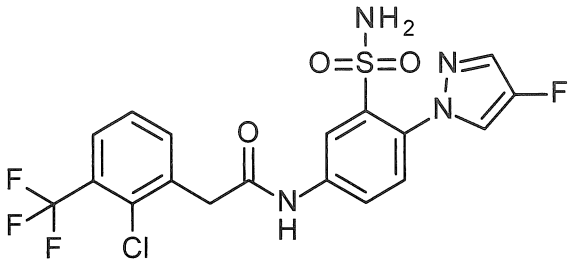


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,4 mg, 0,0144 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

Ví dụ 162

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

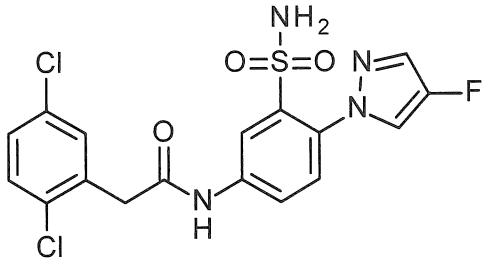


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-3-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,6 mg, 0,0285 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ví dụ 163

2-(2,5-diclophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

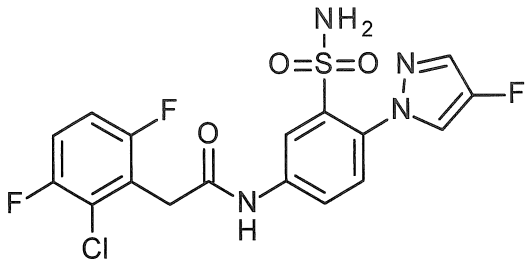


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,5-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,8 mg, 0,0311 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 164

2-(2-Clo-3,6-diflophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

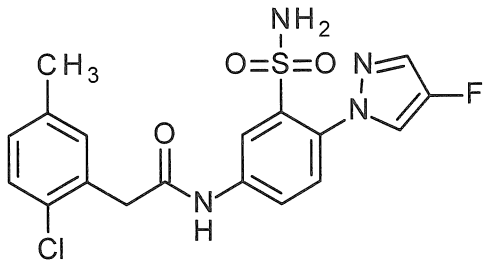


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-3,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,1 mg, 0,0429 mmol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

Ví dụ 165

2-(2-Clo-5-metylphenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

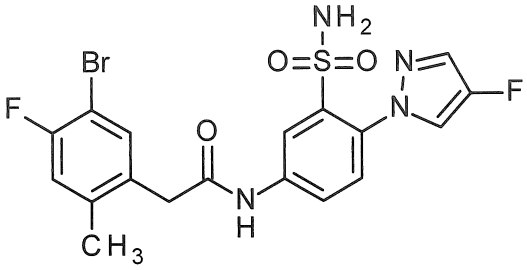


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,6 mg, 0,0487 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

Ví dụ 166

2-(5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

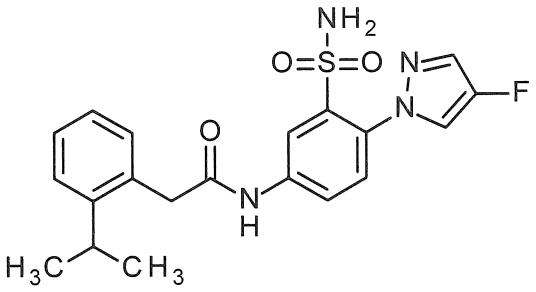


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,7 mg, 0,0282 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

Ví dụ 167

N-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)axetamit

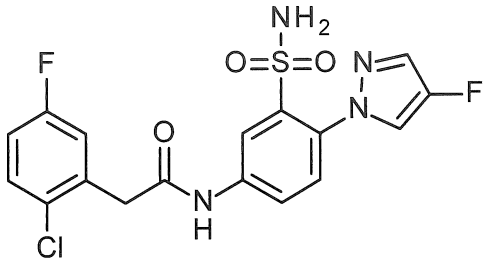


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-isopropylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,3 mg, 0,0511 mmol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ví dụ 168

2-(2-Clo-5-flophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

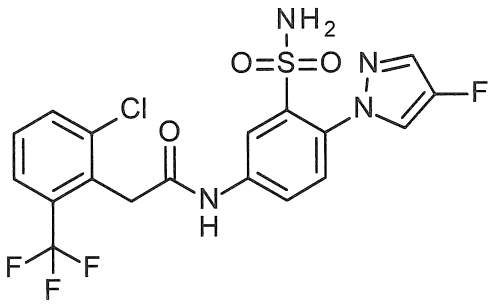


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,7 mg, 0,0391 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 84%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ví dụ 169

2-[2-Clo-6-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

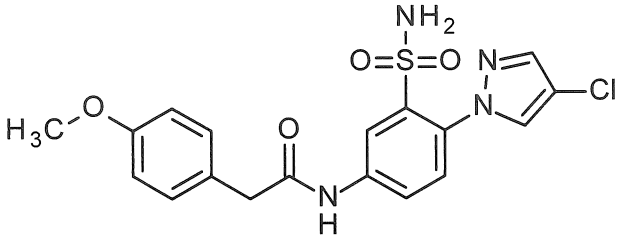


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-6-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,8 mg, 0,0226 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ví dụ 170

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit

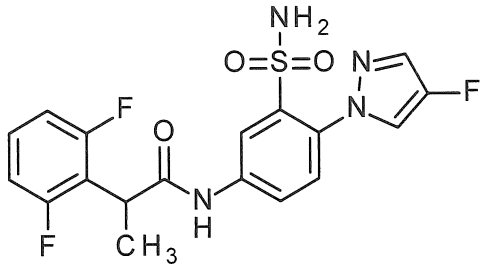


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,2 mg, 0,0290 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Ví dụ 171

2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-propanamit

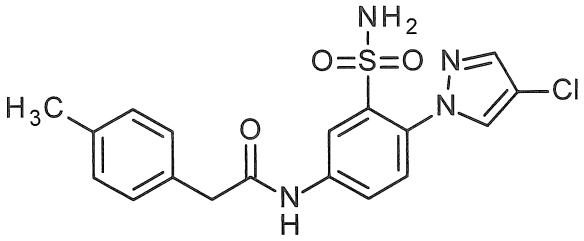


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,2 mg, 0,0287 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ví dụ 172

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit

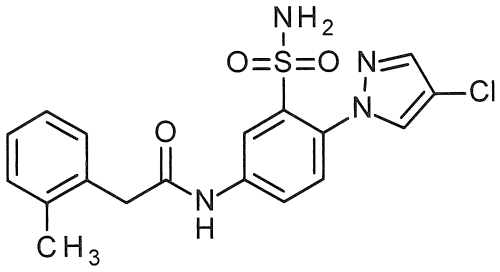


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,8 mg, 0,0217 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ví dụ 173

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit

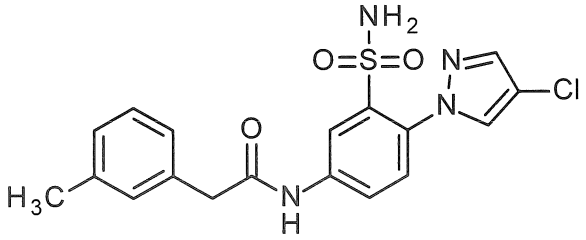


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,7 mg, 0,0338 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ví dụ 174

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-metylphenyl)axetamit

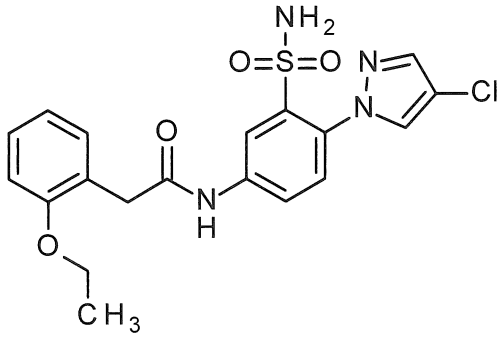


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,3 mg, 0,0674 mmol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ví dụ 175

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-etoxyphenyl)axetamit

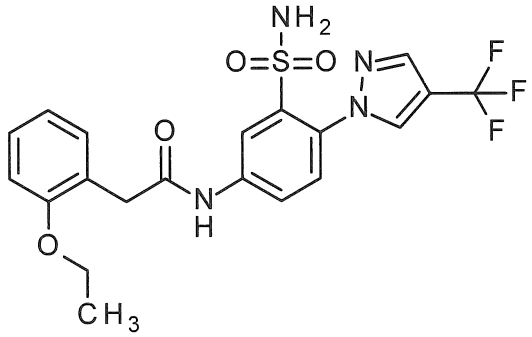


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-etoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,3 mg, 0,0651 mmol, hiệu suất 33%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$

Ví dụ 176

2-(2-etoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit

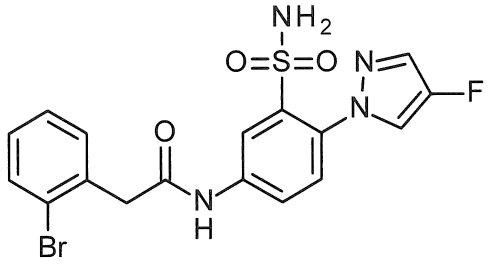


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-etoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, 0,0105 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

Ví dụ 177

2-(2-bromophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

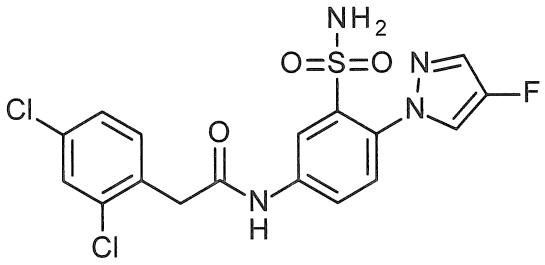


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-bromophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,9 mg, 0,0395 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 91%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

Ví dụ 178

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

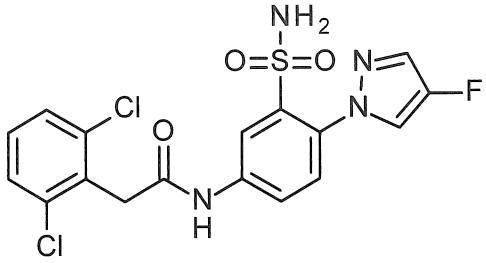


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,3 mg, 0,0187 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 179

2-(2,6-diclophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

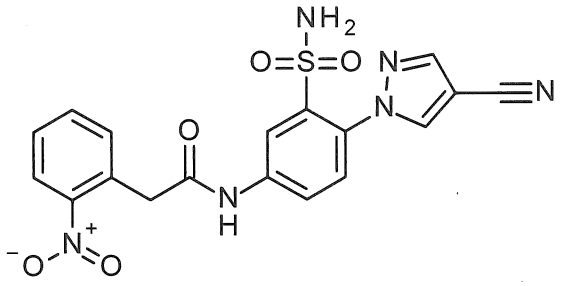


Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,6-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,0 mg, 0,0451 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ví dụ 180

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)axetamit

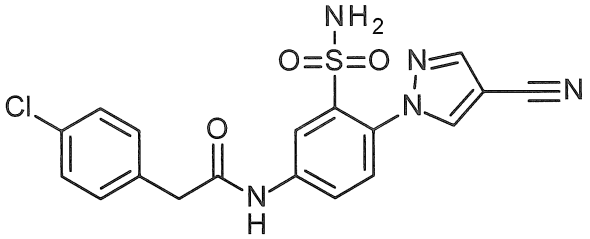


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-nitrophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,0 mg, 0,0446 mmol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ví dụ 181

2-(4-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

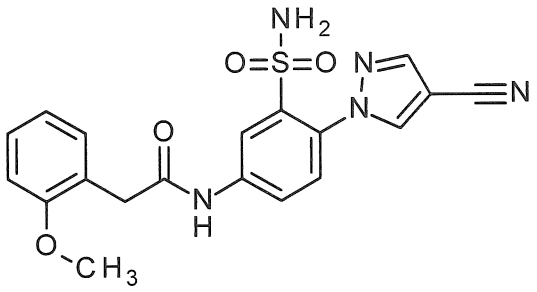


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit 4-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,8 mg, 0,0428 mmol, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

Ví dụ 182

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metoxyphenyl)axetamit

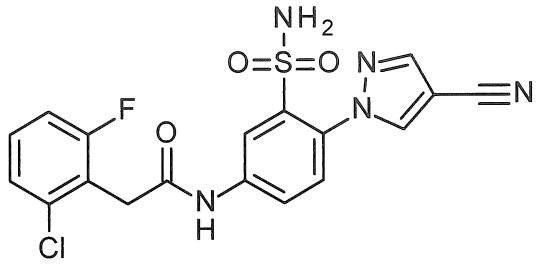


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (24,1 mg, 0,0586 mmol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Ví dụ 183

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

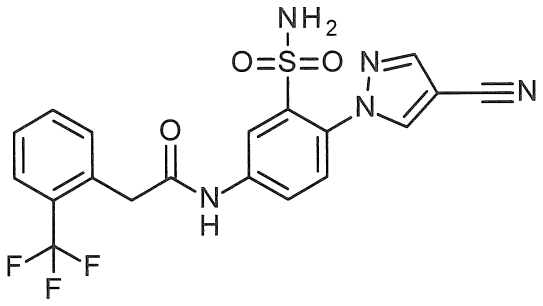


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (37,3 mg, 0,0860 mmol, hiệu suất 43%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ví dụ 184

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)-phenyl]axetamit

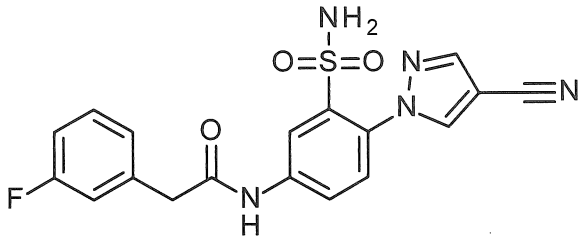


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,1 mg, 0,0625 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 185

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-flophenyl)axetamit

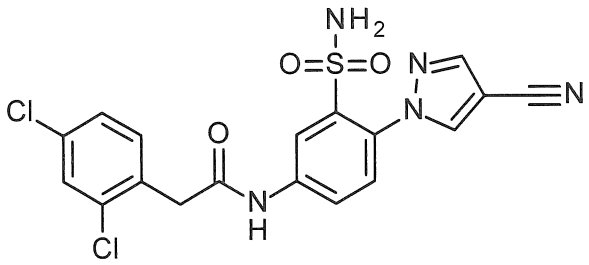


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (24,7 mg, 0,0618 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

Ví dụ 186

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diclophenyl)axetamit

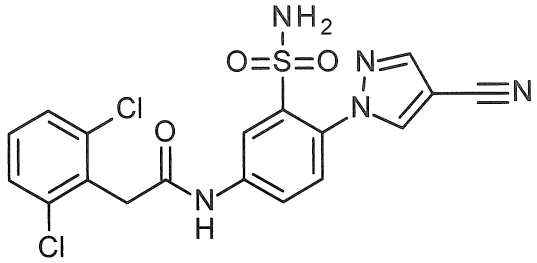


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,9 mg, 0,0575 mmol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 187

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-diclophenyl)axetamit

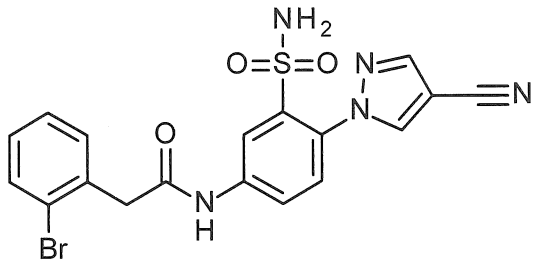


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,6-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,8 mg, 0,0617 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 188

2-(2-bromophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

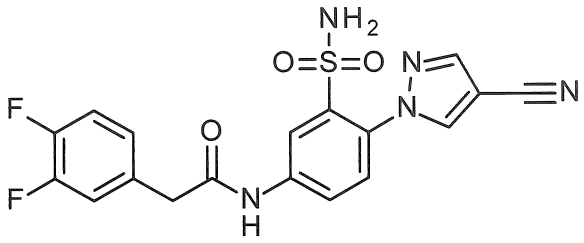


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-bromophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (32,0 mg, 0,0695 mmol, hiệu suất 35%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

Ví dụ 189

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-diflophenyl)axetamit

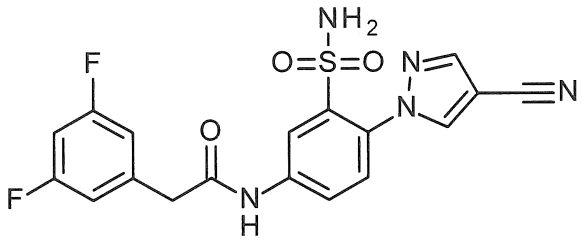


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,0 mg, 0,00958 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 86%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ví dụ 190

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-diflophenyl)axetamit

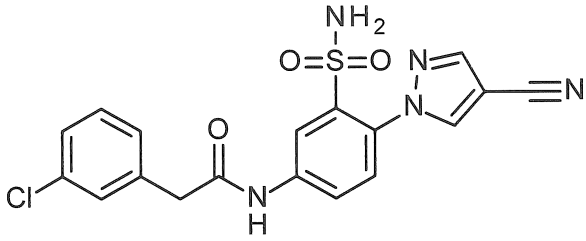


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,2 mg, 0,0149 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ví dụ 191

2-(3-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

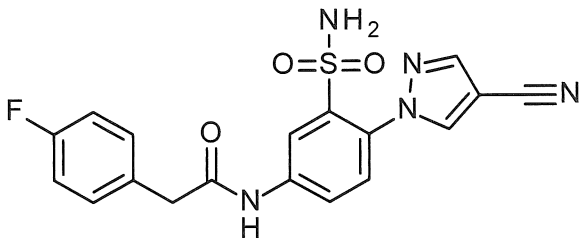


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,6 mg, 0,0688 mmol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

Ví dụ 192

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-flophenyl)axetamit

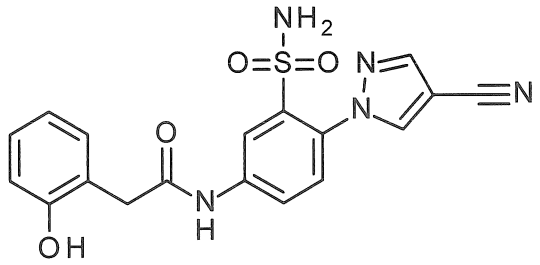


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (8:7 mg, 0,0218 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0:99 phút; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

Ví dụ 193

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)axetamit

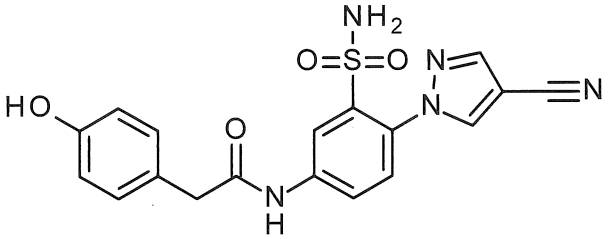


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-hydroxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18:5 mg, 0,0466 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0:88 phút; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Ví dụ 194

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)axetamit



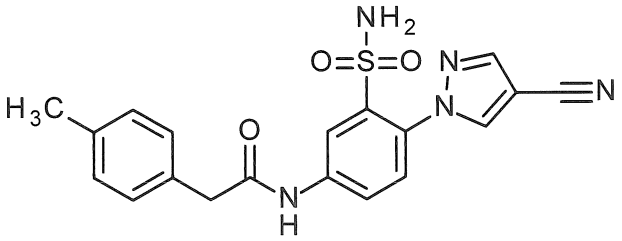
Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-hydroxyphenyl)axetic (0,40

mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,4 mg, 0,0362 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0:79 phút; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Ví dụ 195

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit

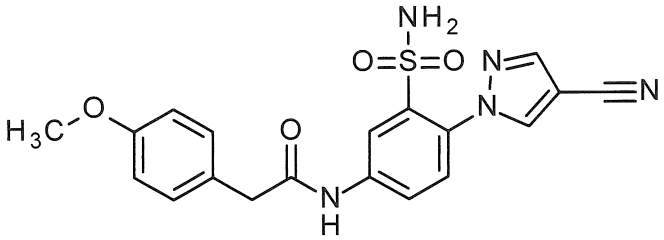


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,2 mg, 0,0688 mmol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Ví dụ 196

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit

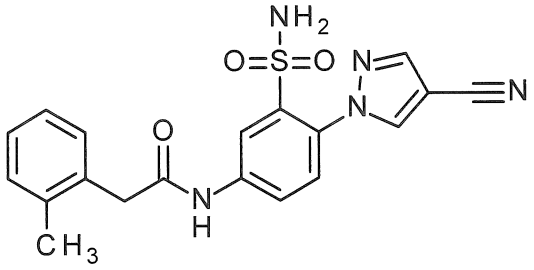


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,9 mg, 0,0629 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,96 phút; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Ví dụ 197

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit

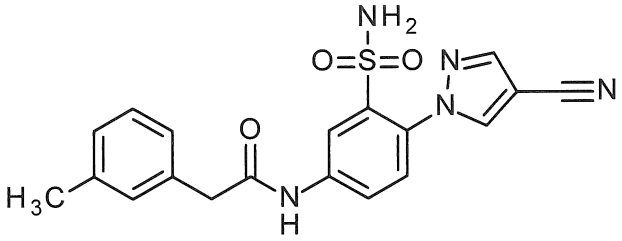


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,9 mg, 0,0377 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Ví dụ 198

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-metylphenyl)axetamit

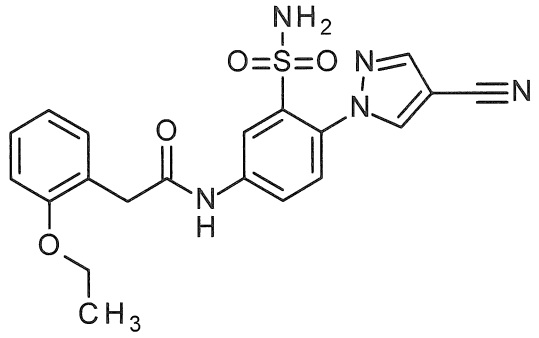


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (22,0 mg, 0,0556 mmol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Ví dụ 199

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-etoxyphenyl)axetamit

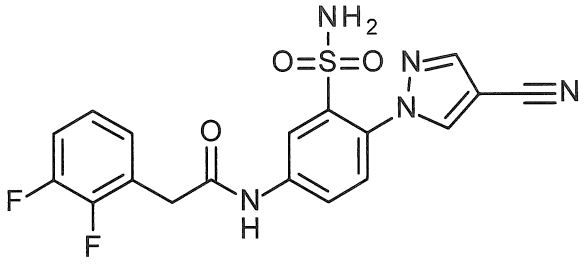


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-etoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,6 mg, 0,0649 mmol, hiệu suất 32%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Ví dụ 200

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-diflophenyl)axetamit

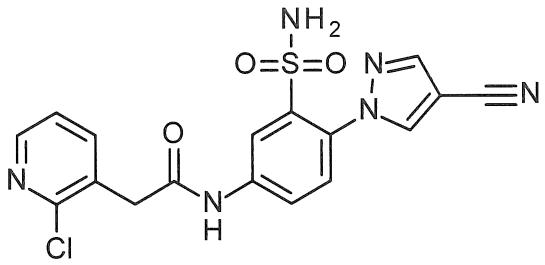


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,3-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,0 mg, 0,0671 mmol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ví dụ 201

2-(2-clopyridin-3-yl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

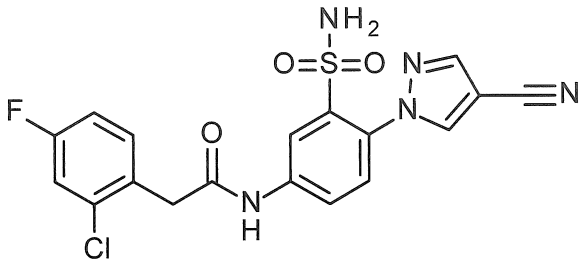


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clopyridin-3-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,7 mg, 0,0497 mmol, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,83 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ví dụ 202

2-(2-Clo-4-flophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

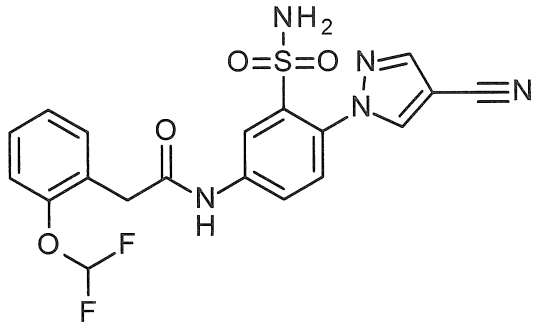


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,4 mg, 0,0539 mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ví dụ 203

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometoxy)phenyl]axetamit

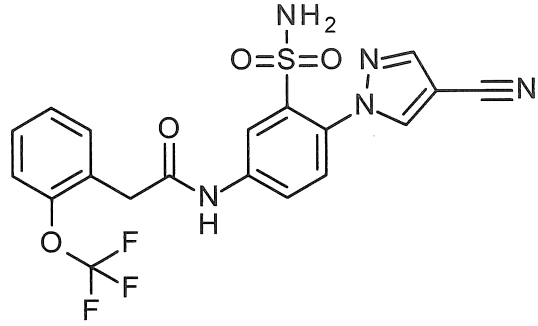


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(diflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,4 mg, 0,0635 mmol, hiệu suất 32%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

Ví dụ 204

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit

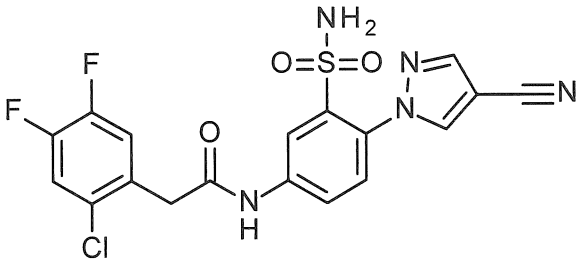


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-(triflometoxy)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,1 mg, 0,0539 mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Ví dụ 205

2-(2-Clo-4,5-diflophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

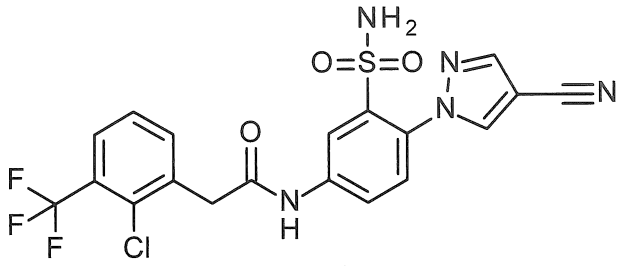


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,5-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,5 mg, 0,0365 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ví dụ 206

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

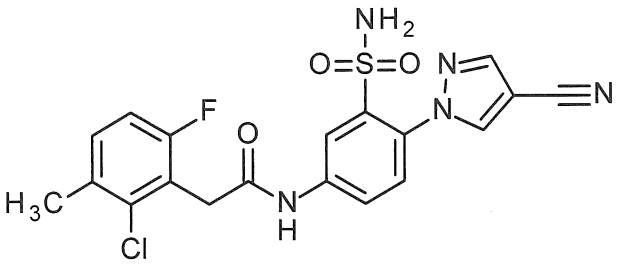


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-3-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,4 mg, 0,0298 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ví dụ 207

2-(2-Clo-6-flo-3-metylphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

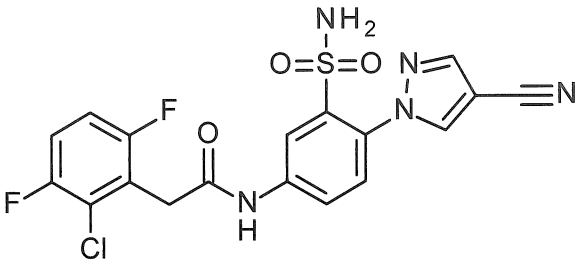


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flo-3-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,1 mg, 0,0627 mmol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

Ví dụ 208

2-(2-Clo-3,6-diflophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

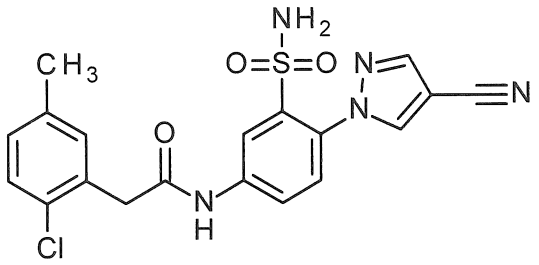


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-3,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,5 mg, 0,0144 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ví dụ 209

2-(2-Clo-5-metylphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

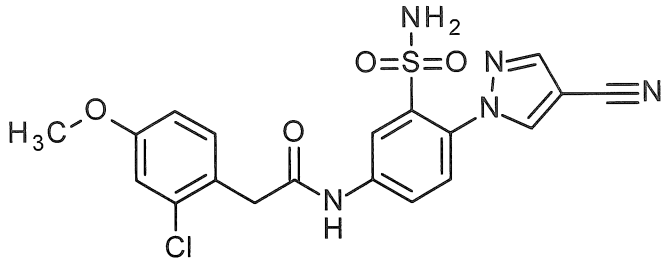


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-metylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,4 mg, 0,0451 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

Ví dụ 210

2-(2-Clo-4-metoxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

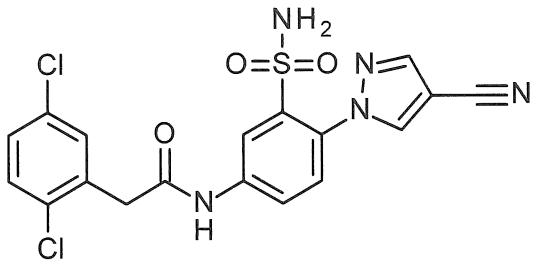


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,9 mg, 0,0334 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ví dụ 211

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-diclophenyl)axetamit

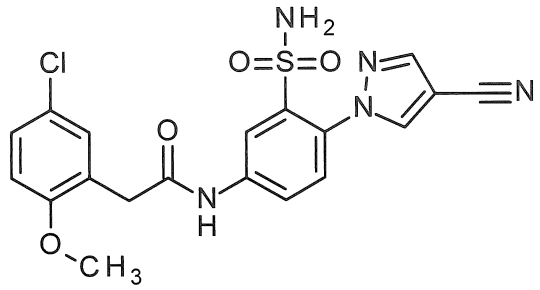


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,5-diclophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,1 mg, 0,0380 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 212

2-(5-Clo-2-metoxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

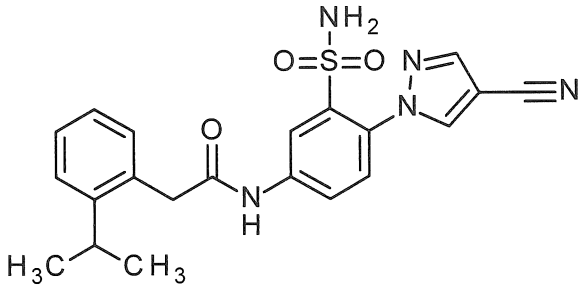


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (5-clo-2-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (26,8 mg, 0,0601 mmol, hiệu suất 30%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ví dụ 213

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(propan-2-yl)phenyl]axetamit

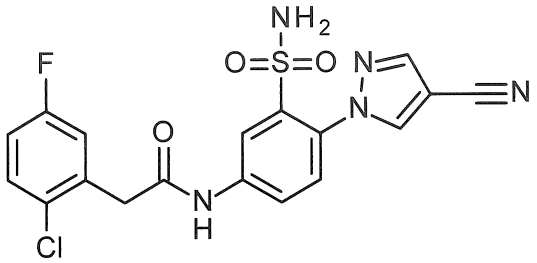


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-isopropylphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (33,3 mg, 0,0786 mmol, hiệu suất 39%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

Ví dụ 214

2-(2-Clo-5-flophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit

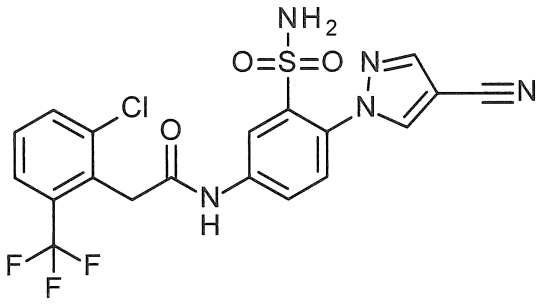


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-5-flophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,0 mg, 0,0530 mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút, MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ví dụ 215

2-[2-Clo-6-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

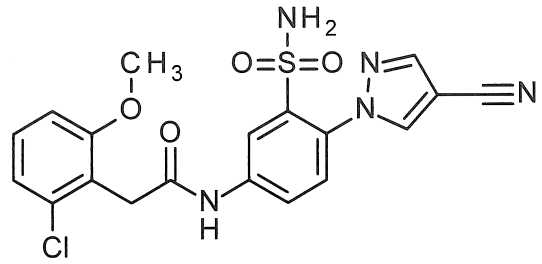


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [2-clo-6-(triflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,0 mg, 0,0517 mmol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ví dụ 216

2-(2-Clo-6-metoxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

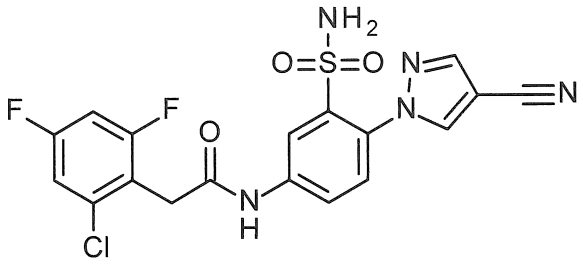


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-metoxyphenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,8 mg, 0,0175 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ví dụ 217

2-(2-Clo-4,6-diflophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

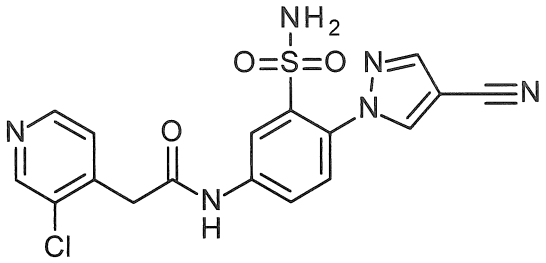


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-4,6-diflophenyl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,0 mg, 0,0398 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ví dụ 218

2-(3-clopyridin-4-yl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit

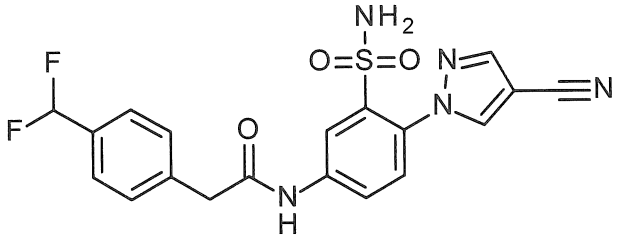


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clopyridin-4-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (31,2 mg, 0,0748 mmol, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ví dụ 219

N-[4-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)-phenyl]axetamit

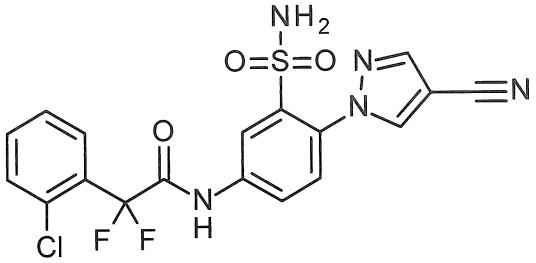


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,8 mg, 0,0505 mmol, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Ví dụ 220

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difloaxetamit

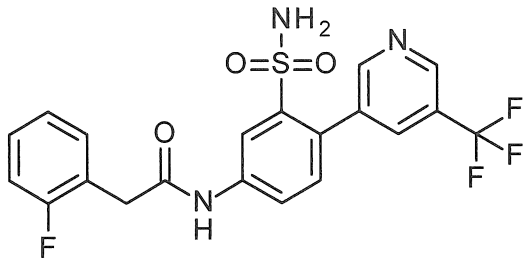


Theo quy trình chung GP5.2, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clophenyl)(diflo)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,9 mg, 0,0241 mmol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ví dụ 221

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit



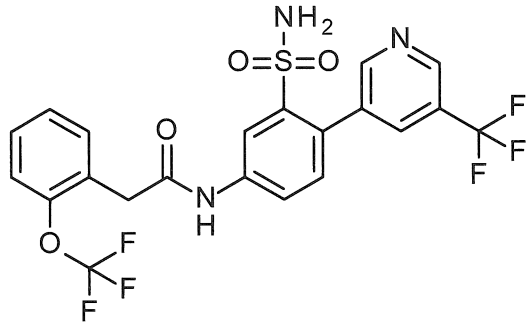
Theo quy trình chung GP6, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,126 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (29,2 mg, 0,189 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14 mg, 0,0309 mmol, hiệu suất 25% qua 2 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,52 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 222

N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(triflometoxy)-phenyl]axetamit



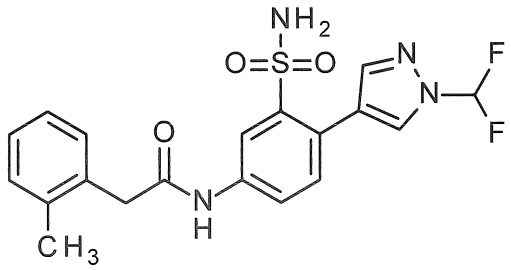
Theo quy trình chung GP6, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,126 mmol) và axit [2-(triflometoxy)phenyl]axetic (41,7 mg, 0,189 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14 mg, 0,0270 mmol, hiệu suất 21% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,34 - 7,49 (m, 6H), 7,51 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 223

N-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-metylphenyl)-axetamit



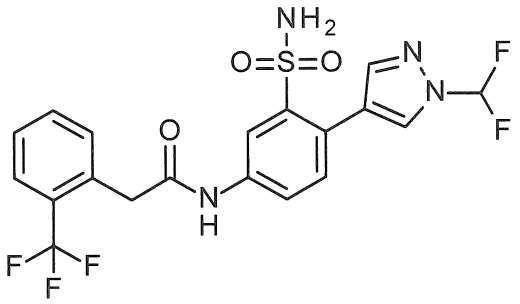
Theo quy trình chung GP6, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit (2-metylphenyl)axetic (30,8 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (13 mg, 0,0309 mmol, hiệu suất 23% qua 2 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,72 (s, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 224

N-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-[2-(triflometyl)-phenyl]axetamit



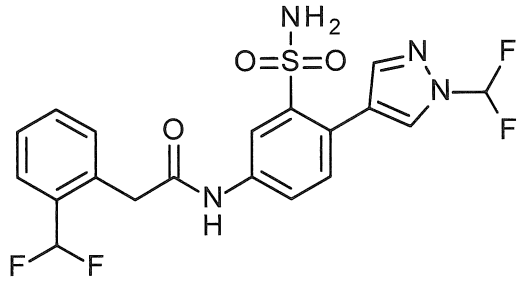
Theo quy trình chung GP6, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (42,0 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14 mg, 0,0295 mmol, hiệu suất 22% qua 2 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,63 - 7,74 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ví dụ 225

2-[2-(diflometyl)phenyl]-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



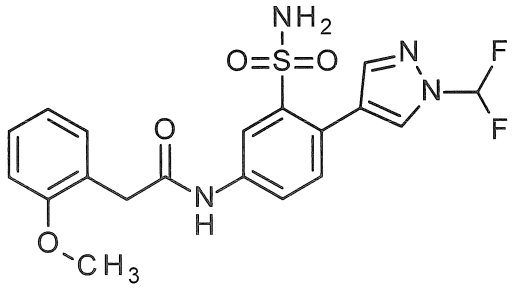
Theo quy trình chung GP6, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit [2-(diflometyl)phenyl]axetic (38,2 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14 mg, 0,0307 mmol, hiệu suất 22% qua 2 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,30 - 7,56 (m, 6H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ví dụ 226

N-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-metoxyphenyl)axetamit



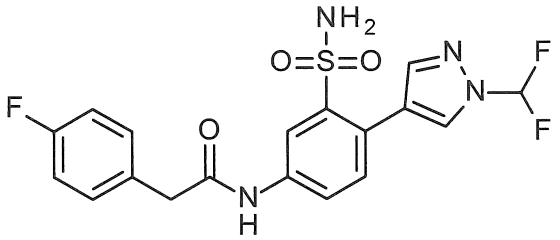
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit (2-metoxyphenyl)axetic (34,1 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (15 mg, 0,0344 mmol, hiệu suất 25% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,91 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ví dụ 227

N-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(4-flophenyl)-axetamit



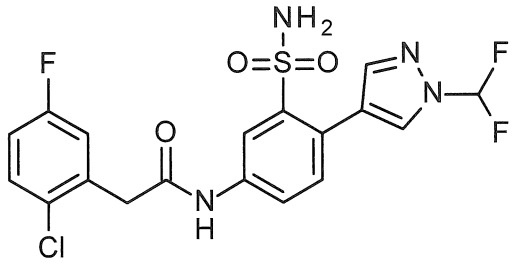
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit (4-flophenyl)axetic (31,6 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14 mg, 0,0330 mmol, hiệu suất 24% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,68 (s, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 228

2-(2-Clo-5-flophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



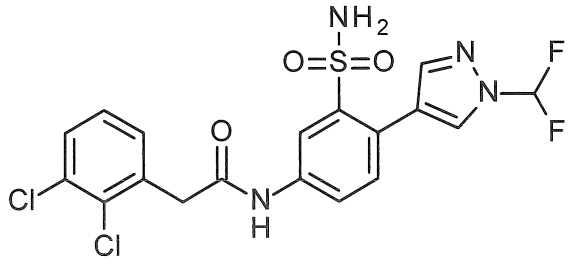
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit (2-clo-5-flophenyl)axetic (38,7 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (13 mg, 0,0283 mmol, hiệu suất 21% qua 2 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,20 (td, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 229

2-(2,3-diclophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



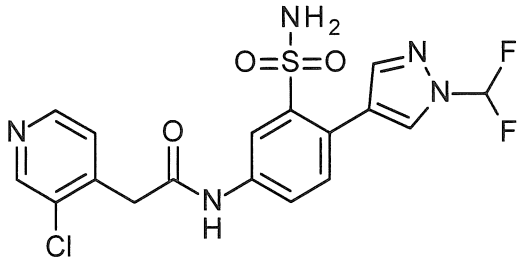
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit (2,3-diclophenyl)axetic (42,1 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (14 mg, 0,0295 mmol, hiệu suất 22% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ví dụ 230

2-(3-clopyridin-4-yl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



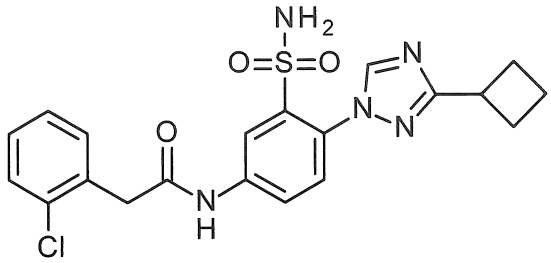
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (47,0 mg, 0,137 mmol) và axit (3-clopyridin-4-yl)axetic (35,2 mg, 0,205 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (11 mg, 0,0249 mmol, hiệu suất 18% qua 2 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,72 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,96 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 231

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyclobutyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



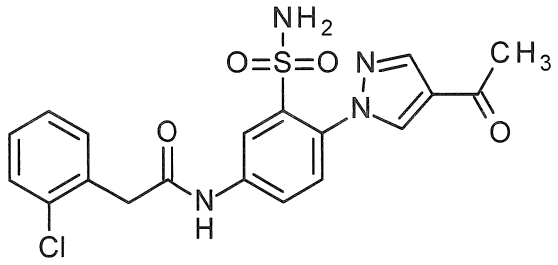
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (350 mg, 0,904 mmol), 3-xyclobutyl-1*H*-1,2,4-triazol (167 mg, 1,36 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (231 mg, 1,36 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Triart 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (8,8 mg, 0,0197 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,85 - 1,97 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 4H), 3,63 (quin, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,50 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 232

N-[4-(4-Axetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



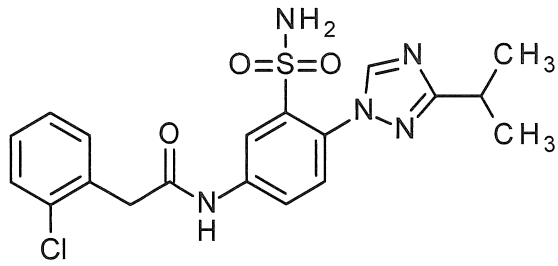
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (350 mg, 0,904 mmol), 1-(1*H*-pyrazol-4-yl)etanon (149 mg, 1,36 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (231 mg, 1,36 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Triart 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (5,4 mg, 0,0125 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 233

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-isopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (350 mg, 0,904 mmol), 3-isopropyl-1*H*-

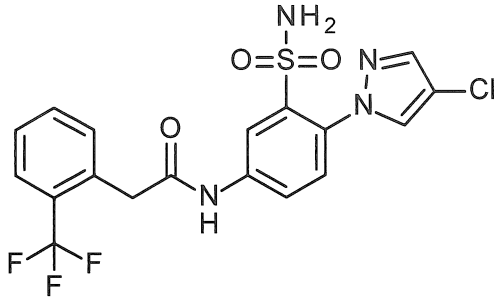
1,2,4-triazol (51 mg, 1,36 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (231 mg, 1,36 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Triart 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (16 mg, 0,0369 mmol, hiệu suất 4% qua 4 bước, độ tinh khiết 96%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút, MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,28 (d, 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 234

N-[4-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)-phenyl]axetamit



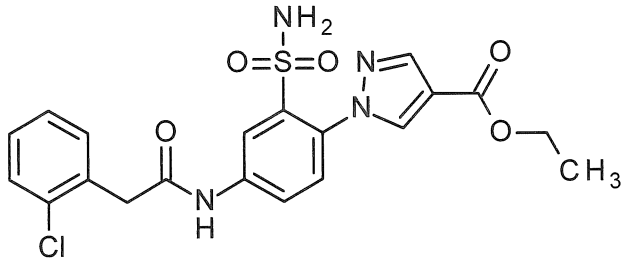
Theo các quy trình chung GP3.3 và GP4.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (500 mg, 1,18 mmol) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (362 mg, 1,77 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (70 mg, 0,153 mmol, hiệu suất 13% qua 2 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,99 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 2H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 235

Etyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



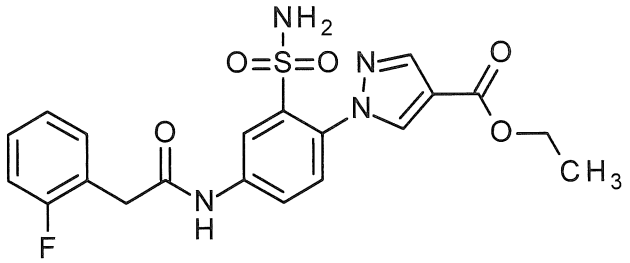
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 0,645 mmol), etyl 1*H*-pyrazol-4-carboxylat (544 mg, 3,88 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (661 mg, 3,88 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Triart 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (22 mg, 0,0475 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 236

Etyl 1-(4-{[(2-flophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 0,645 mmol), etyl 1*H*-pyrazol-4-

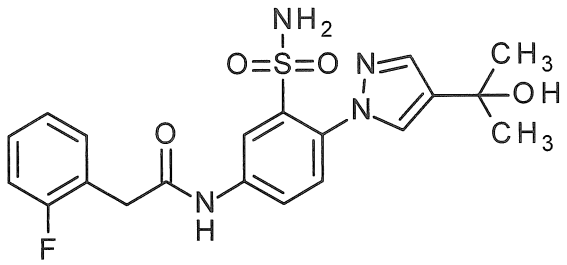
carboxylat (544 mg, 3,88 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (596 mg, 3,88 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (YMC Triart 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (28 mg, 0,0627 mmol, hiệu suất 10% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 237

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Dung dịch chứa metyl magie bromua 1,4M trong toluen/tetrahydrofuran (4,8 mL, 6,72 mmol) được bổ sung từ từ trong môi trường nitơ ở 0°C dung dịch chứa etyl 1-(4-{[(2-flophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (250mg, 0,600 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Việc khuấy ở 0°C được tiếp tục trong 2 giờ, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không.

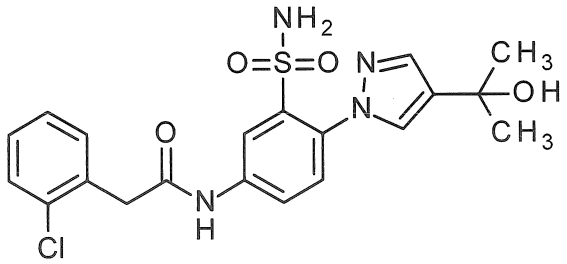
Tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, 0,0578 mmol, 10%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,45 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 238

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Dung dịch chứa metyl magie bromua 1,4M trong toluen/tetrahydrofuran (2,8 mL, 3,89 mmol) được bổ sung từ từ trong môi trường nitơ ở 0°C dung dịch chứa etyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (150 mg, 0,324 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Việc khuấy ở 0°C được tiếp tục trong 2 giờ, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không.

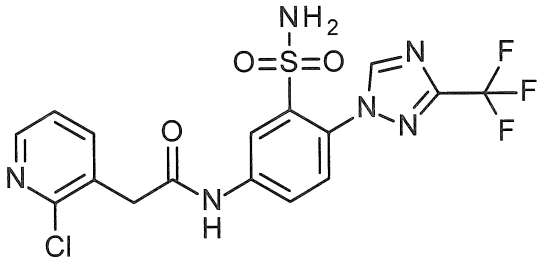
Tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, 0,0668 mmol, 21%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,45 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 239

2-(2-clopyridin-3-yl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



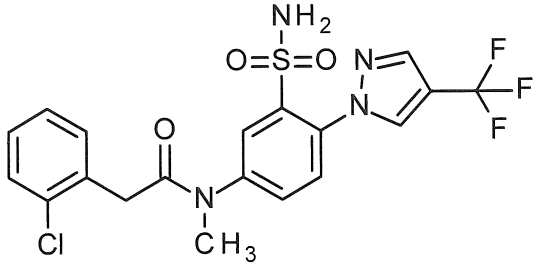
Theo quy trình chung GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clopyridin-3-yl)axetic (0,40 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,0 mg, 0,00868 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 3H), 7,91 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,04 - 9,06 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 240

2-(2-clophenyl)-*N*-metyl-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (200 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5 mL) và xử lý từng phần bằng natri hydrua (14,4 mg, 0,39 mmol, độ tinh khiết 65%). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, dung dịch iodometan 2M trong metyl *tert*-butyl ete được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước và etyl axetat và pha hữu cơ được

rửa bằng amoni clorua và dung dịch nước muối, tiếp đó sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong chân không tạo ra 2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)-*N*-metylaxetamit được hòa tan lại trong metanol (1 mL). Dung dịch amoniac (1 mL, 33%) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục qua đêm. Mẻ thứ hai của dung dịch amoniac (1 mL, 33%) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong các ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (28 mg, 0,0592 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: NMe bị che bởi tín hiệu nước, 3,55 - 3,90 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,39 – 7,44 (m, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 2H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,80 – 7,84 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Ví dụ 241 và Ví dụ 242

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (81,7 mg, 0,079 mmol) và di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (42,9 mg, 0,089 mmol) được hòa tan trong toluen (1,2 mL), hút chân không và nạp lại ba lần bằng argon và sau đó gia nhiệt đến hồi lưu (tạo ra màu nâu). Trong bình riêng biệt, 2-bromo-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (600 mg, 1,79 mmol) và 4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol (294 mg, 2,15 mmol) được hòa tan trong toluen (1,2 mL), hút chân không và nạp lại ba lần bằng argon và sau đó được bổ sung vào dung dịch chất xúc tác nóng. Kali phosphat (758 mg, 3,58 mmol) được bổ sung vào và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa hai lần bằng dung dịch nước muối, tiếp đó sấy khô bằng natri sulfat. Cô trong chân không tạo ra hỗn hợp thô gồm hai chất đồng phân vị trí được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian từ bước trước đó được hòa tan lại trong metanol (9 mL), paladi trên than (90 mg, 10% lượng nạp) được bổ sung vào và được khuấy 5h trong

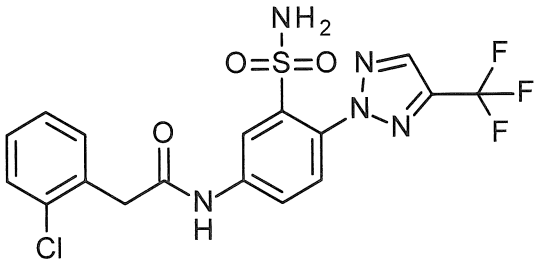
môi trường hydro. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, tiếp đó cô trong chân không.

Hợp chất trung gian thô được hòa tan lại trong DMF (10 mL). Axit (2-clophenyl)axetic (383 mg, 2,25 mmol), HATU (855 mg, 2,25 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (775 mg, 5,99 mmol) được bổ sung vào và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chiết bằng diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy khô bằng natri sulfat, tiếp đó lọc và cô trong chân không.

Hợp chất trung gian từ bước trước đó được hòa tan lại trong metanol (5 mL) và dung dịch amoniac (2,5 mL, 33%) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy qua đêm. Mẻ thứ hai của dung dịch amoniac (2 mL, 33%) được bổ sung vào và được khuấy lần nữa qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo ra hai chất đồng phân vị trí 2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit (17 mg, 0,0370 mmol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 85%) và 2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit (11 mg, 0,0239 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 90%), các chất này có thể được tách trong các điều kiện HPLC nêu trên.

Ví dụ 241

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]-phenyl}axetamit

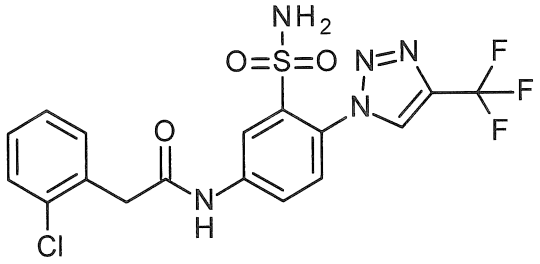


LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,48 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 242

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-phenyl}axetamit

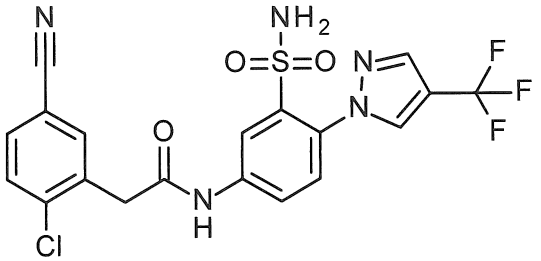


LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ví dụ 243

2-(2-Clo-5-xyanophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-phenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (50 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (0,25 mL) và xử lý từng phần bằng *N*-iodosucxinimit (111 mg, 0,28 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó ở 65°C trong 3,5 giờ. Etyl axetat (100 mL) được bổ sung vào và được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10%, tiếp đó trung hòa (đến độ pH=8) bằng dung dịch nước natri bicacbonat và bước rửa khác bằng nước. Sau đó, pha hữu cơ được sấy khô bằng natri sulfat và cô trong chân không.

Nó được hòa tan lại trong DMSO (0,5 mL) trong ống chịu áp, đồng(I) xyanua (14,6 mg, 0,16 mmol) và *N*,*N*-dimetyletylendiamin (14,4 mg, 0,16 mmol) được bổ

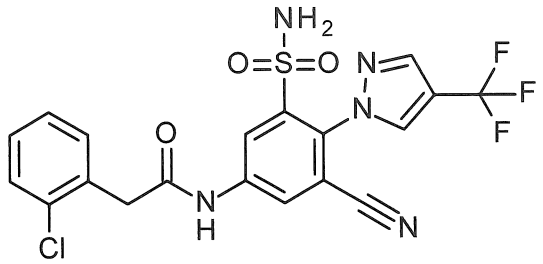
sung vào và ống chịu áp gắn kín được gia nhiệt đến 140°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)), tiếp đó HPLC điều chế thứ hai (Chiralpak IA 5µ 250x30mm, etanol/hexan + 0,1% thể tích dietylamin) và HPLC điều chế thứ ba (Chiralpak IE 5µ 250x30mm, etanol/hexan + 0,1% thể tích dietylamin) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, 0,0103 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, cloroform-d) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,61 – 7,64 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,96 – 7,98 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ví dụ 244

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-xyano-5-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-phenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (51,4 mg, 0,10 mmol), *N*-xyano-4-metyl-*N*-phenyl-benzensulfonamit, (54,5 mg, 0,20 mmol), tris(axetonitril)pentametylxyclo-pentadienylrodi(III) hexafloantimonat (8,3 mg, 0,01 mmol) và bạc cacbonat (11,0 mg, 0,04 mmol) được bổ sung vào ống chịu áp, nó được xối argon, tiếp đó bổ sung dioxan (0,5 mL). Ống được gắn kín và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130°C qua đêm. Nước được bổ sung vào và chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ được thu gom, cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%) để tạo ra 2-(2-clophenyl)-*N*-(3-xyano-5-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit.

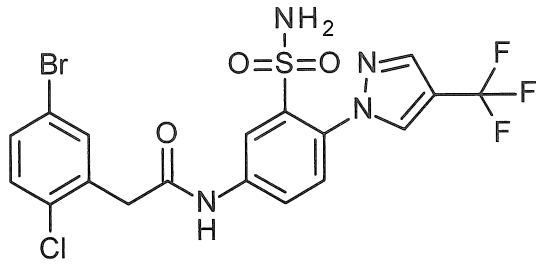
Hợp chất trung gian này được hòa tan lại trong metanol (2 mL) và dung dịch amoniac (1 mL, 25%) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở 50°C qua đêm, cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,3 mg, 0,0130 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, cloroform-d) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ví dụ 245

2-(5-bromo-2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



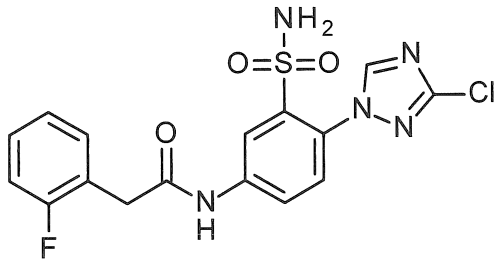
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (100 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic, *N*-bromosucxinimit (48,4 mg, 0,27 mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở 60°C qua đêm. Mẻ *N*-bromosucxinimit khác (19,4 mg, 0,11 mmol) được bổ sung vào và được khuấy lần nữa ở 60°C qua đêm. Nước (1 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1 mL) được bổ sung vào và chiết bằng etyl axetat ba lần. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Chiralpak ID 5µ 250x30mm, etanol/hexan + 0,1% axit trifloaxetic) và bước rửa khác bằng HCl 1M tạo ra 2-(5-bromo-2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (8,3 mg, 0,0154 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 246

N-[4-(3-Clo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



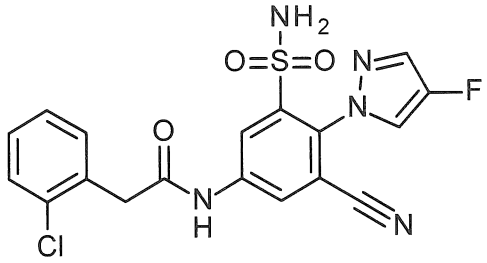
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.5, GP3.3 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (161 mg, 1,03 mmol), 3-clo-1*H*-1,2,4-triazol (201 mg, 1,56 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (273 mg, 1,77 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó HPLC điều chế thứ hai (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) và bằng HPLC điều chế thứ ba (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (13 mg, 0,0317 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,66 phút; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,82 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 247

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-xyano-4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-phenyl]axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]axetamit (51,4 mg, 0,11 mmol), *N*-xyano-4-metyl-*N*-phenylbenzensulfonamit, (58,7 mg, 0,22 mmol), tris(axetonitril)pentametylxyclopentadienylrodi(III) hexafloantimonat (8,3 mg, 0,01 mmol) và bạc cacbonat (11,9 mg, 0,04 mmol) được bổ sung vào ống chịu áp, nó được xối argon, tiếp đó bổ sung dioxan (0,5 mL). Ống được gắn kín và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130°C qua đêm. Nước được bổ sung vào và chiết hai lần bằng diclometan. Các pha hữu cơ được thu gom, cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-xyano-5-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]axetamit.

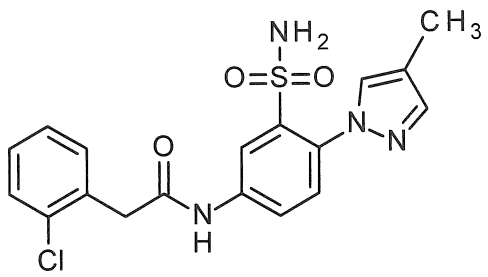
Hợp chất trung gian này được hòa tan lại trong metanol (2 mL) và dung dịch amoniac (2 mL) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở 50°C qua đêm. Nước được bổ sung vào và chiết ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, 0,0113 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, metanol-d_4) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ví dụ 248

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



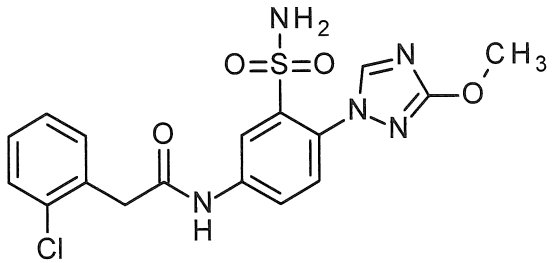
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit (170 mg, 306 µmol) được hòa tan trong diclometan (8 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (142 µL, 1,84 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Axit trifloaxetic (71 µL, 0,92 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,10 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 249

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-metoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-metoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl}axetamit (17 mg, 18 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (0,8 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (13,7 µL, 178 µmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong sáu giờ. Axit trifloaxetic nữa (13,7 µL, 178 µmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp

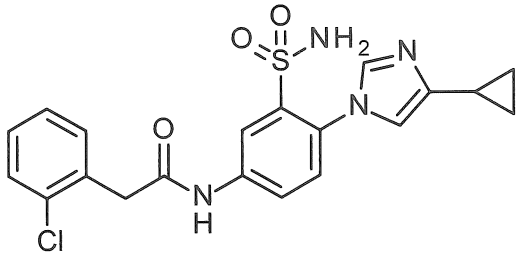
được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,3 mg, hiệu suất 47%, độ tinh khiết 82%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,26 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 250

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



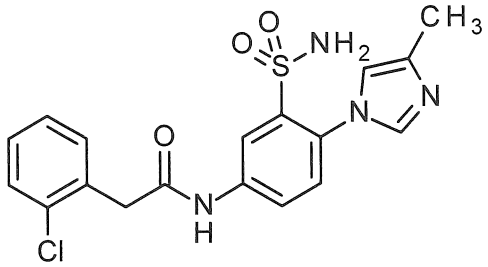
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit (35,0 mg, 60,2 µmol) được hòa tan trong diclometan (1,6 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (231 µL, 3,0 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Axit trifloaxetic nữa (13,7 µL, 178 µmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13,4 mg, hiệu suất 51%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp D): Rt = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 251

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



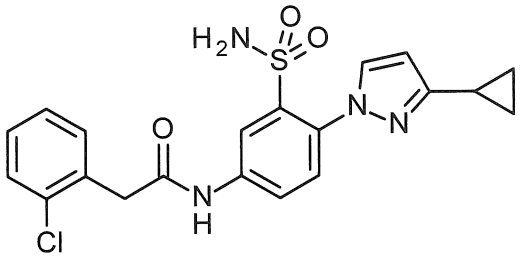
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)phenyl}axetamit (69,5 mg, 125 µmol) được hòa tan trong diclometan (4,0 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (480 µL, 6,3 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,14 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 252

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



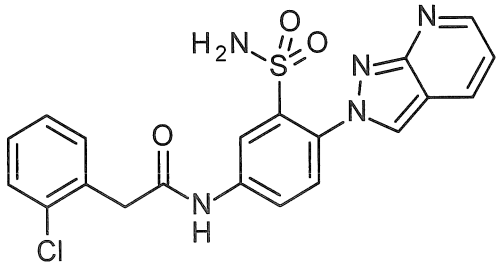
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit (306 mg, 527 µmol) được hòa tan trong diclometan (6,8 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (410 µL, 5,3 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,69 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 253

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



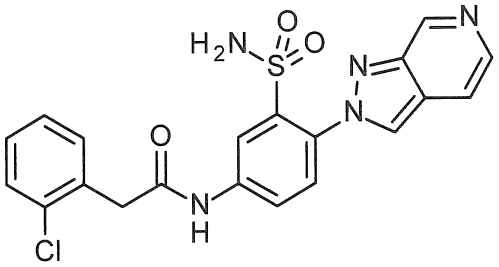
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit (751 mg, 863 µmol, độ tinh khiết 68%) được hòa tan trong diclometan (11 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (2,0 mL, 26 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Axit trifloaxetic nữa (2,66 mL, 34,5 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (41 mg, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 254

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



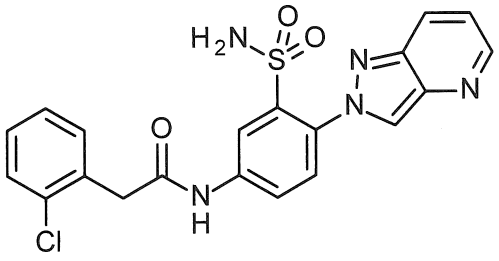
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit (1,09 g, 1,84 mmol) được hòa tan trong diclometan (24 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,4 mL, 18 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (210 mg, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 255

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



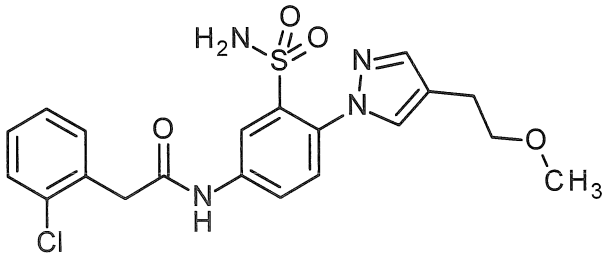
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit (405 mg, 171 µmol, độ tinh khiết 25%) được hòa tan trong diclometan (2,2 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (790 µL, 10 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 256

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



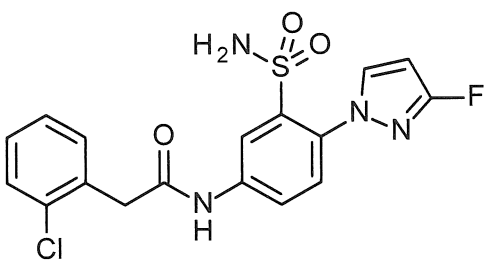
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (551 mg, 570 µmol, độ tinh khiết 62%) được hòa tan trong diclometan (7,3 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (2,2 mL, 28 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (203 mg, hiệu suất 74%, độ tinh khiết 94%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 257

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



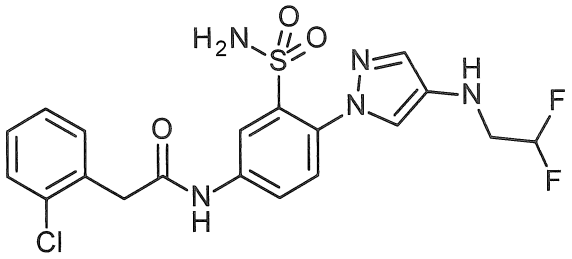
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit (840 mg, 601 µmol, độ tinh khiết 40%) được hòa tan trong diclometan (7,7 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (2,3 mL, 30 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (36 mg, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,90 (s, 2H), 6,26 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 258

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoyl-phenyl)axetamit



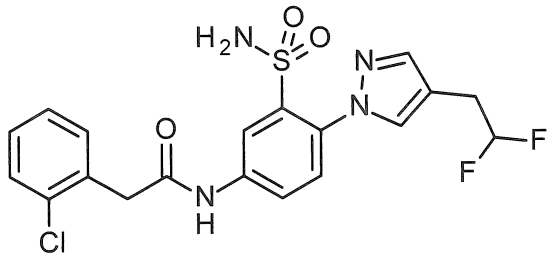
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)axetamit (190 mg, 184 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (2,4 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (710 µL, 9,2 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,34 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,18 (t, 1H), 6,12 (tt, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 259

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



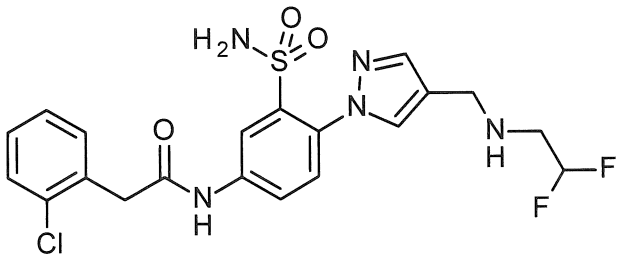
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit (336 mg, 222 µmol, độ tinh khiết 40%) được hòa tan trong diclometan (4,3 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (860 µL, 11 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (66 mg, hiệu suất 62%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,12 (td, 2H), 6,22 (tt, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 260

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-{[(2,2-difloetyl)amino]metyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



tert-butyl {[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]metyl}(2,2-difloetyl)carbamat (75,0 mg, 102 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,0 µL) và xử lý bằng axit

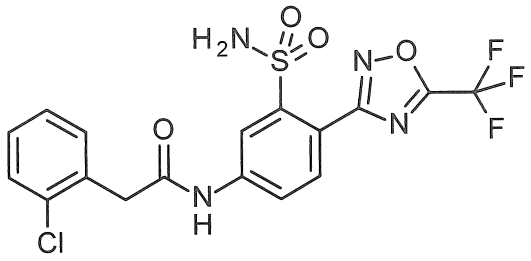
trifloaxetic (390 µL, 5,1 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9 mg, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,79 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,87 (td, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,01 (tt, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 261

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}axetamit



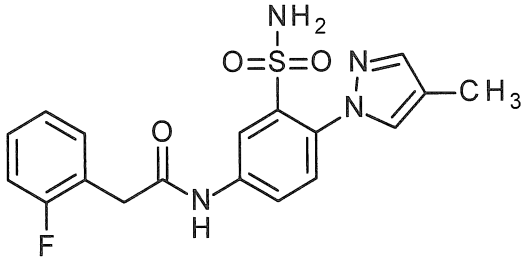
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}axetamit (112 mg, 156 µmol, độ tinh khiết 85%) được hòa tan trong diclometan (3,0 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (600 µL, 7,8 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 262

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



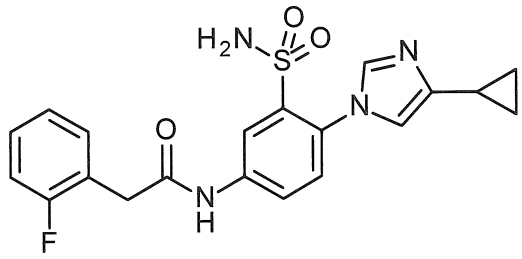
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (599 mg, độ tinh khiết 65%, 1,003 mmol) được hòa tan trong diclometan (29 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (514 µL, 6,67 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Axit trifloaxetic nữa (257 µL, 334 µmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (85 mg, độ tinh khiết 96%).

LC-MS (Phương pháp D): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 263

N-[4-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)-axetamit



N-{4-(4-xyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (50,0 mg, 44,3 µmol, độ tinh khiết 50%) được hòa tan trong diclometan (280 µL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (170 µL, 2,2 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô

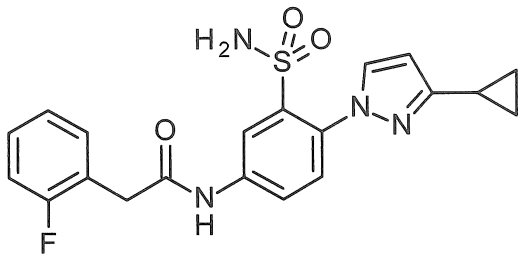
trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,3 mg, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 264

N-[4-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)-axetamit



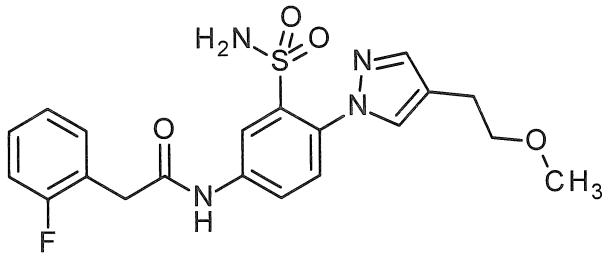
N-{4-(3-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamitaxetamit (507 mg, 494 µmol, độ tinh khiết 55%) được hòa tan trong diclometan (3,2 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (230 µL, 3,0 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Axit trifloaxetic nữa (799 µL, 10,4 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (115 mg, hiệu suất 53%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,69 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 265

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



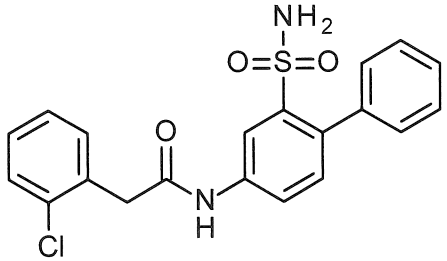
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (500 mg, 566 µmol, độ tinh khiết 66%) được hòa tan trong diclometan (7,3 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (2,2 mL, 28 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (197 mg, hiệu suất 72%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 266

2-(2-clophenyl)-*N*-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (300 mg, 776 µmol) và axit phenylboronic (113 mg, 931 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) tiếp đó bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (127 mg, 155 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng. Sau đó, etyl axetat được bổ sung vào và rửa bằng

nước. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan/ etyl axetat 1/1) để tạo thành *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamit 260 mg (độ tinh khiết 99%, hiệu suất 78%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,33 phút; MS (ESIneg): m/z = 427 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,62 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,28 - 6,37 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamit (260 mg, 607 µmol) được hòa tan trong THF (15 ml) và paladi trên than (10% lượng nạp, 6,46 mg, 60,7 µmol) được bổ sung vào. Bình thót cổ được hút chân không và sục bằng hydro (1 bar) và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

4-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit (90,0 mg, 226 µmol) được hòa tan trong DMF (4,0 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (46,2 mg, 271 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (190 µl, 1,1 mmol) và HATU (129 mg, 339 µmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 16h. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

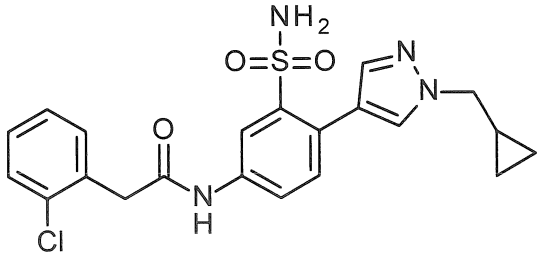
2-(2-clophenyl)-*N*-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}axetamit (490 mg, 889 µmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) và xử lý bằng axit triflic (2,0 ml, 26 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat và dung dịch nước NaOH/NaCl (30 g / 5 g trong 90 g nước) được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (43 mg, độ tinh khiết 97%, hiệu suất 12% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,89 (s, 2H), 7,04 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ví dụ 267

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 436 µmol), 1-(xyclopropylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (216 mg, 872 µmol), bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), kali florua (50,7 mg, 872 µmol) và triphenylphosphin (5,72 mg, 21,8 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (3,6 ml). Sau đó, kali florua (50,7 mg, 872 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào và dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 3h ở 80°C. Sản phẩm thô được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(xyclopropylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (240 mg, 480 µmol) được hòa tan trong metanol (4,9 ml) và dung dịch nước natri hydroxit 32% (210 µl, 7,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi kết thúc phản ứng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cho phân bố giữa diclometan và nước, các pha hữu cơ được kết hợp và sấy khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2%

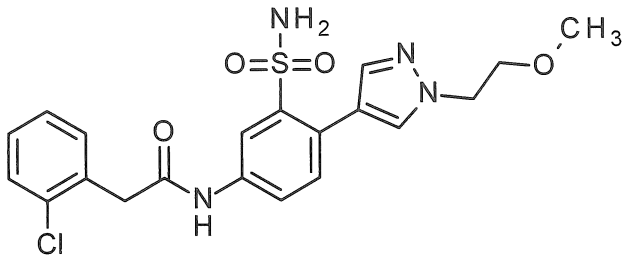
dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất cuối cùng (9,20 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 4% qua 2 bước)

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,50 - 0,59 (m, 2H), 1,21 - 1,34 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 268

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



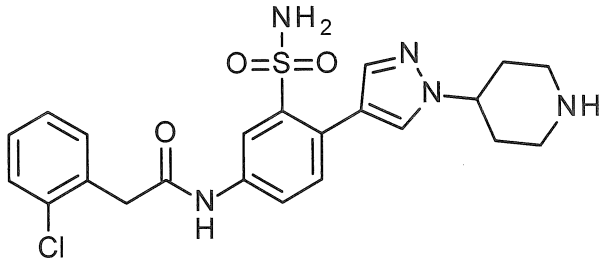
5-Amino-2-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (190 mg, 641 µmol) được hòa tan trong DMF (4,5 ml) và HATU (390 mg, 1,03 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (131 mg, 769 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18h ở 50°C. Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào, các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (70,0 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 23%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ví dụ 269

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (190 mg, 451 µmol) được hòa tan trong DMF (3,2 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (92,3 mg, 541 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (390 µl, 2,3 mmol) và HATU (274 mg, 721 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

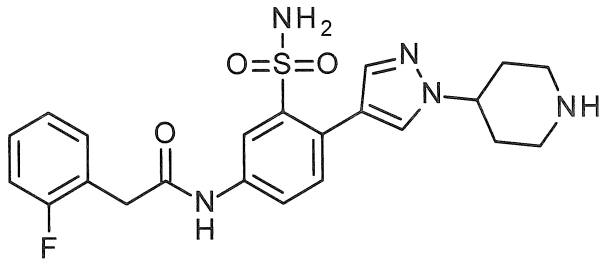
tert-butyl 4-[4-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (260 mg, 453 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,7 ml) và axit trifloaxetic (1,7 ml, 23 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô được cùng chưng cất hai lần bằng toluen. Hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết thu được sau khi tinh chế HPLC (đầu tiên: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%); sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (2,6 mg, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 2% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,87 phút; MS (ESIneg): m/z = 472 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,87 - 2,03 (m, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 2,73 - 2,86 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

Ví dụ 270

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl} axetamit



tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (190 mg, 451 µmol) được hòa tan trong DMF (3,7 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (83,4 mg, 541 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (390 µl, 2,3 mmol) và HATU (274 mg, 721 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

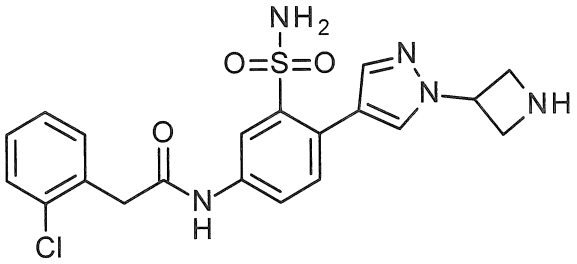
tert-butyl 4-[4-(4-{[(2-flophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (250 mg, 448 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,6 ml) và axit trifloaxetic (1,7 ml, 22 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với toluen hai lần. Hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết thu được sau khi HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (13,6 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 12% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,81 phút; MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,74 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,17 - 4,32 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 4H), 7,26 - 7,48 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H), 10,51 - 10,61 (m, 1H).

Ví dụ 271

N-{4-[1-(Azetidin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-clophenyl)-axetamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (170 mg, 583 µmol) và *tert*-butyl 3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat (305 mg, 874 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (7,8 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (20,5 mg, 29,1 µmol), triphenylphosphin (7,64 mg, 29,1 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (730 µl, 2,0 M, 1,5 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

tert-butyl 3-[4-(4-nitro-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat (250 mg, 590 µmol) được hòa tan trong THF (59 ml) / metanol (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 64,1 mg, 602 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

tert-butyl 3-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat (230 mg, 585 µmol) được hòa tan trong DMF (4,1 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (120 mg, 701 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (510 µl, 2,9 mmol) và HATU (356 mg, 935 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp

suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

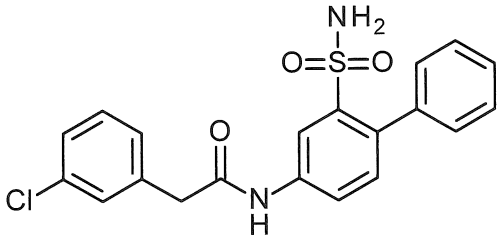
tert-butyl 3-[4-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-1-carboxylat (150 mg, 275 µmol) được hòa tan trong diclometan (1,6 ml) và axit trifloaxetic (1,1 ml, 14 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Diclometan và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với toluen và sản phẩm thô thu được sau khi tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (4,90 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 4% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,05 phút; MS (ESIneg): m/z = 444 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,87 (s, 2H), 3,94 - 4,04 (m, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 2H), 5,23 - 5,35 (m, 1H), 7,09 - 7,28 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,76 - 7,88 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

Ví dụ 272

2-(3-clophenyl)-*N*-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit



4-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit (75,0 mg, 188 µmol) được hòa tan trong DMF (1,5 ml) và axit (3-clophenyl)axetic (38,5 mg, 226 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (160 µl, 940 µmol) và HATU (107 mg, 282 µmol). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

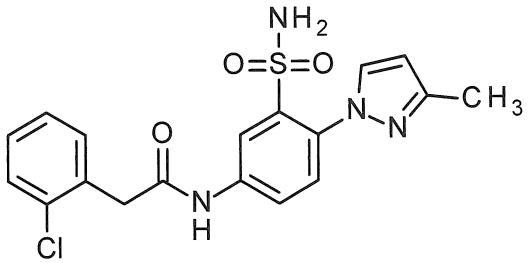
2-(3-clophenyl)-*N*-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}axetamit (340 mg, 617 µmol) được hòa tan trong diclometan (1,9 ml) và axit trifloaxetic (1,9 ml, 24 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit/ natri clorua (30 g / 5 g trong 90 g nước). Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (41,7 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 17% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIneg): m/z = 399 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,73 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 8H), 7,43 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 273

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazol (159 mg, 1,94 mmol) và kali cacbonat (536 mg, 3,88 mmol) được hòa tan trong axetonitril (15 ml) và phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,16 mmol) được hòa tan trong etyl axetat/etanol (1/1, 40 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 123 mg, 116 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit (410 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong DMF (30 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (209 mg, 1,22 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (890 µl, 5,1 mmol) và HATU (799 mg, 2,04 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 3h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan/ etyl axetat) để tạo thành 80 mg (hiệu suất 14% qua 3 bước).

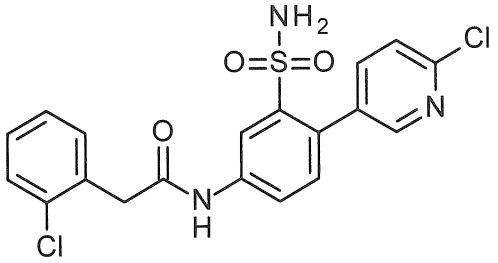
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit (80,0 mg, 144 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml) và axit trifloaxetic (1,5 ml, 19 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết thu được sau khi tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (9,00 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 15%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIneg): m/z = 403 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,27 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,86 - 8,08 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 274

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (632 mg, 1,88 mmol) và 2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (450 mg, 1,88 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (35 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (66,1 mg, 93,9 µmol) và triphenylphosphin (24,6 mg, 93,9 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (5,6 ml, 1,0 M, 5,6 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 3h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (660 mg, 1,79 mmol) được hòa tan trong THF (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Platin trên than (5% lượng nạp, 698 mg, 179 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Platin trên than (698 mg, 179 µmol) được bổ sung lần nữa và việc khuấy được tiếp tục trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

5-Amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (630 mg, 1,86 mmol) được hòa tan trong DMF (25 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (381 mg, 2,23 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,6 ml, 9,3 mmol) và HATU (1,41 g, 3,72 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 2% gradien etanol trong diclometan) để tạo thành 100 mg (hiệu suất 11% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^-$

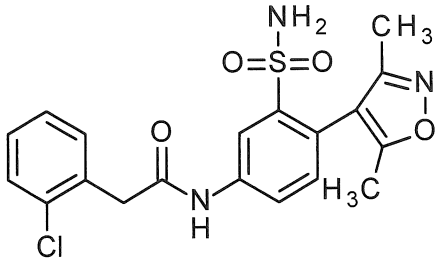
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]-sulfamoyl}phenyl]axetamit (100 mg, 204 µmol) được hòa tan trong metanol (30 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,90 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 5%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,01 phút; MS (ESIneg): m/z = 434 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (ddd, 2H), 8,36 (dd, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 275

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,19 mmol) và axit (3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)boronic (335 mg, 2,38 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (110 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), triphenylphosphin (21,6 mg, 59,5 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với metanol và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(3,5-Dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (450 mg, 1,51 mmol) được hòa tan trong metanol (69 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 164 mg, 1,54 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

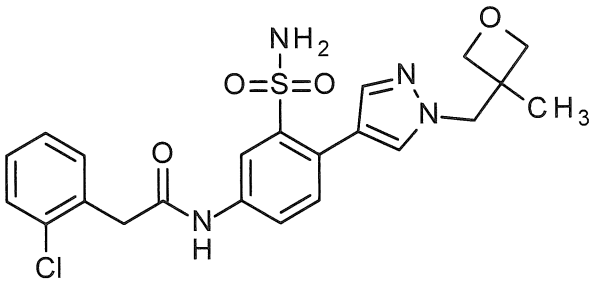
5-Amino-2-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)benzensulfonamit (200 mg, 748 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (153 mg, 898 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (620 µl, 3,7 mmol) và HATU (455 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 4h, Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được sau khi tinh chế HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (28,4 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 9% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 0,99 phút; MS (ESIneg): m/z = 418 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,94 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 4H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ví dụ 276

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (225 mg, 490 µmol) và 1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (273 mg, 981 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,0 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (17,3 mg, 24,5 µmol), triphenylphosphin (6,43 mg, 24,5 µmol) và kali florua (6,55 mg, 113 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (610 µl, 2,0 M, 1,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

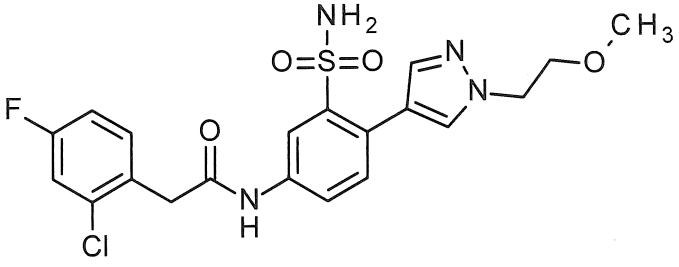
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-{1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit (270 mg, 509 µmol) được hòa tan trong metanol (5,2 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (300 µl) ở 50°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,8 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 8% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIneg): m/z = 473 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,17 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 277

2-(2-Clo-4-flophenyl)-*N*-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-phenyl}axetamit



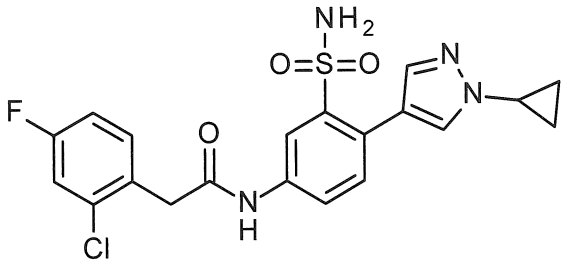
N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clo-4-flophenyl)axetamit (250 mg, 524 µmol) và 1-(2-metoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (264 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,6 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (18,5 mg, 26,2 µmol) và triphenylphosphin (6,88 mg, 26,2 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (660 µl, 2,0 M, 1,3 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h (5 bar / 25W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (37,8 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 15%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,25 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,23 (td, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 278

2-(2-Clo-4-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clo-4-flophenyl)axetamit (250 mg, 524 µmol) và 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (246 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,6 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (18,5 mg, 26,2 µmol) và triphenylphosphin (6,88 mg, 26,2 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (660 µl, 2,0 M, 1,3 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng

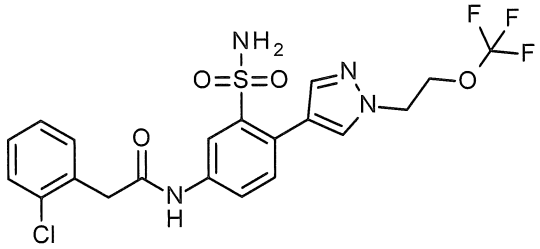
(2 bar / 25W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (5 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (38,2 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 15% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,11 (m, 2H), 3,74 (tt, 1H), 3,87 (s, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 279

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-sulfamoyl-4-{1-[2-(triflometoxy)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(triflometoxy)etyl]-1*H*-pyrazol (334 mg, 1,09 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) và triphenylphosphin (7,15 mg, 27,2 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (680 µl, 2,0 M, 1,4 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 18h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

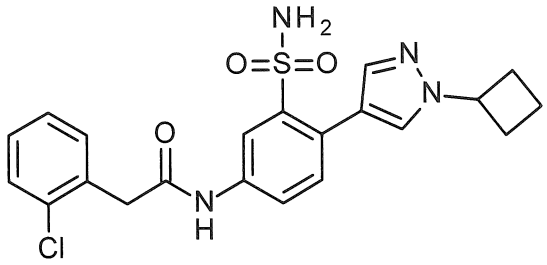
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-{1-[2-(triflometoxy)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit (250 mg, 448 µmol) được hòa tan trong metanol (4,6 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (1,60 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,06 phút; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 7,14 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ví dụ 280

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (225 mg, 490 µmol) và axit (1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic (163 mg, 981 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,0 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (17,3 mg, 24,5 µmol), triphenylphosphin (6,43 mg, 24,5 µmol) và kali florua (6,55 mg, 113 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (610 µl, 2,0 M, 1,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn

hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

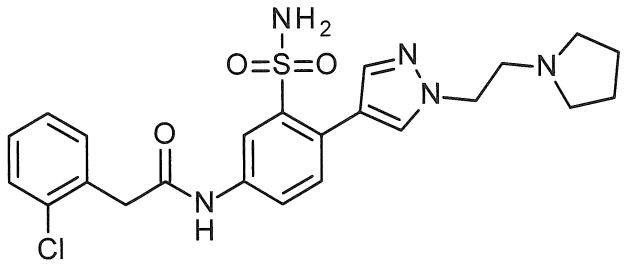
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (250 mg, 500 µmol) được hòa tan trong metanol (5,1 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (71,8 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 31% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIneg): m/z = 443 $[M-H]^-$.

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,74 - 1,84 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,85 (quin, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 281

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{1-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (90,0 mg, 196 µmol) và 1-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (114 mg, 392 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (3,6 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (6,90 mg, 9,81 µmol), triphenylphosphin (2,57 mg, 9,81 µmol) và kali florua (2,62 mg, 45,1 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút

và dung dịch nước kali cacbonat (250 µl, 2,0 M, 490 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

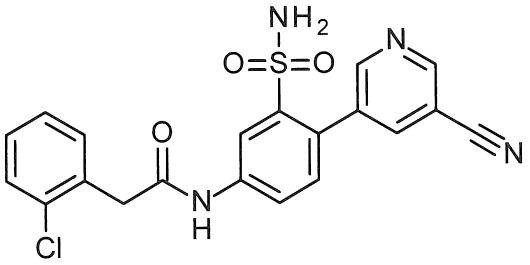
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-{1-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit (110 mg, 203 µmol) được hòa tan trong metanol (2,1 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (80 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,00 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 4%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,81 phút; MS (ESIneg): m/z = 486 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,69 (s, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 282

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyanopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-carbonitril (125 mg, 545 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) và triphenylphosphin (7,15 mg, 27,2 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol) được bổ

sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

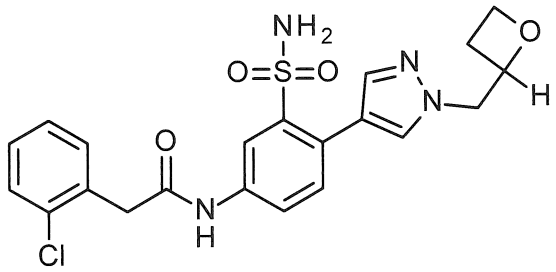
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyanopyridin-3-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden] sulfamoyl}phenyl]axetamit (270 mg, 560 µmol) được hòa tan trong metanol (25 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng hai lần chạy HPLC (đầu tiên là Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó là Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành sản phẩm cuối cùng (10,4 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 4% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,90 phút; MS (ESIneg): m/z = 425 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 283

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{1-[oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoyl-phenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol) và 1-[oxetan-2-ylmetyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (288 mg, 1,09 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2

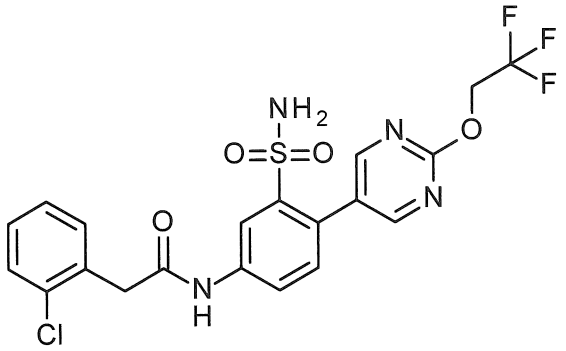
µmol), triphenylphosphin (7,15 mg, 27,2 µmol) và kali florua (7,28 mg, 125 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (680 µl, 2,0 M, 1,4 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành sản phẩm cuối cùng (16,7 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 6% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,88 phút; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 4,29 - 4,51 (m, 4H), 4,98 - 5,05 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 284

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (210 mg, 458 µmol) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin (251 mg, 824 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (6,2 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (16,1 mg, 22,9 µmol), triphenylphosphin (6,00 mg, 22,9 µmol), kali florua (53,2 mg, 915 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (690 µl, 2,0 M, 1,4 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó,

hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

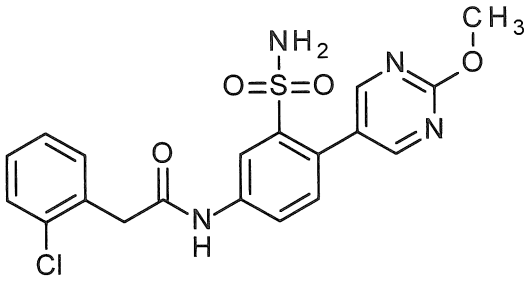
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (250 mg, 450 µmol) được hòa tan trong metanol (4,6 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (4,6 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 32% (50 µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (hai lần, Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,50 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,05 phút; MS (ESIneg): m/z = 499 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 5,09 (q, 2H), 7,30 - 7,48 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 285

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



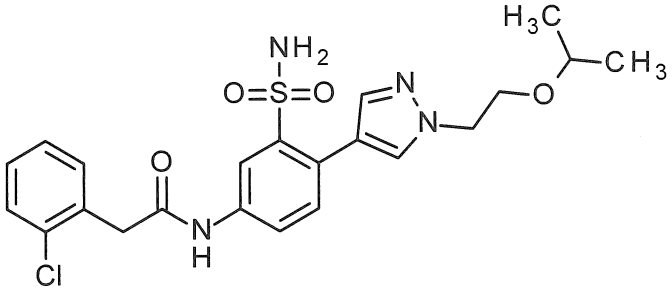
Hợp chất nêu ở đề mục này được tách ở dạng sản phẩm phụ trong quá trình khử bảo vệ 2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit (56,8 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 28%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,85 phút; MS (ESIneg): m/z = 431 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,28 - 7,41 (m, 5H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 286

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{1-[2-(propan-2-yloxy)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl) axetamit hydroclorua (1:1) (200 mg, 404 µmol), 1-[2-(propan-2-yloxy)etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (226 mg, 808 µmol) và kali florua (51,6 mg, 888 µmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (8,0 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (10,3 mg, 20,2 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 18h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

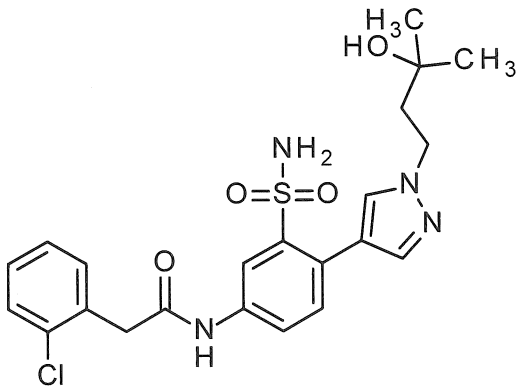
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-{1-[2-(propan-2-yloxy)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit (230 mg, 432 µmol) được hòa tan trong metanol (4,4 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (170 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,8 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 5% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,05 (d, 6H), 3,54 (spt, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 287

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit hydroclorua (1:1) (250 mg, 505 µmol), 2-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]butan-2-ol (283 mg, 1,01 mmol) và kali florua (64,5 mg, 1,11 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (14 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 18h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

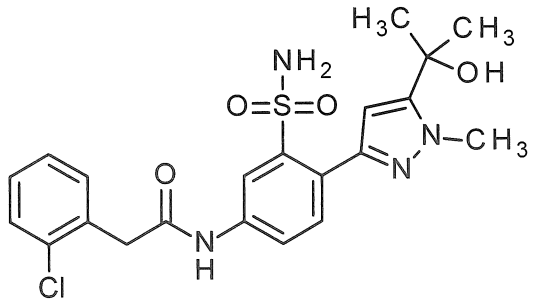
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (250 mg, 470 µmol) được hòa tan trong metanol (4,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (180 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (31,3 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 14% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,92 phút; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,88 - 1,99 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,16 - 4,23 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 288

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit hydroclorua (1:1) (500 mg, 1,01 mmol) và metyl 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (537 mg, 2,02 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (19 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (35,5 mg, 50,5 µmol), triphenylphosphin (13,2 mg, 50,5 µmol) và kali florua (13,5 mg, 232 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (1,3 ml, 2,0 M, 2,5 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) (260 mg, hiệu suất 47%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,10 phút; MS (ESIneg): m/z = 516 $[M-H]^-$

Propyl 3-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-{[(dimetylamino)metyliden] sulfamoyl}phenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (250 mg, 458 µmol) được hòa tan trong THF khô (8,3 ml) và metylmagie bromua trong THF (14 ml, 1,0 M, 14 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy trong 18h ở 22°C, sau đó dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô

bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

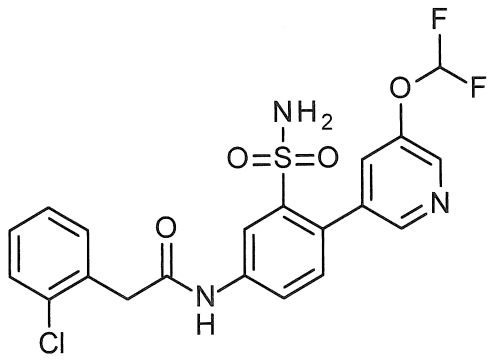
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl]phenyl)axetamit (250 mg, 483 µmol) được hòa tan trong metanol (5,0 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,6 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành sản phẩm cuối cùng (10,1 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 4% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,02 phút; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,55 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,78 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ví dụ 289

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit hydroclorua (1:1) (250 mg, 505 µmol) và kali [5-(diflometoxy)pyridin-3-yl](triflo)borat (380 mg, 1,51 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,3 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (17,8 mg, 25,2 µmol),

triphenylphosphin (6,62 mg, 25,2 µmol) và kali florua (7,33 mg, 126 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (760 µl, 2,0 M, 1,5 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 2h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

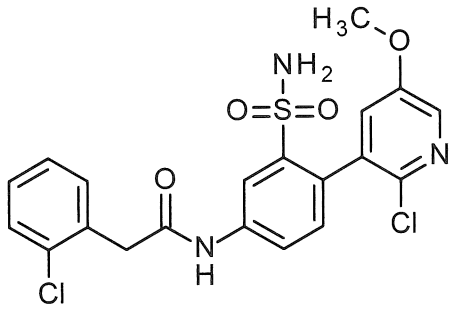
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[5-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-3-{[(dimetylamino)-metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (250 mg, 478 µmol) được hòa tan trong metanol (4,9 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,6 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (39,1 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 17% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIneg): m/z = 466 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,15 - 7,54 (m, 8H), 7,65 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 3H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 290

N-[4-(2-Clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit hydroclorua

(1:1) (250 mg, 505 µmol), axit (2-clo-5-metoxypyridin-3-yl)boronic (189 mg, 1,01 mmol) và kali florua (64,5 mg, 1,11 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (14 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung CataXCium A Pre Cat (18,4 mg, 25,2 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 18h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

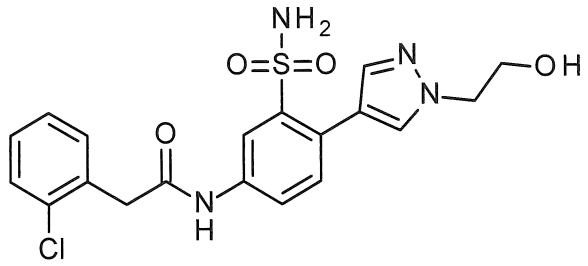
N-[4-(2-Clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit (350 mg, độ tinh khiết 25%, 168 µmol) được hòa tan trong metanol (1,7 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (25,5 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 29% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIneg): m/z = 464 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 5H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 291

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit hydroclorua (1:1) (250 mg, 505 µmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]etanol (240 mg, 1,01 mmol) và kali florua (65,0 mg, 1,1 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (6,6 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

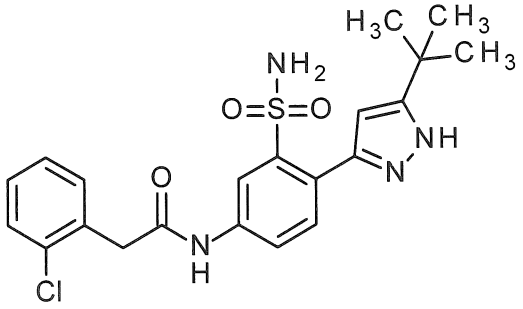
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (250 mg, 510 µmol) được hòa tan trong metanol (5,2 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,1 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 11% qua 2 bước). Ngoài ra, phân đoạn thứ hai được kết tinh từ dietylete (47,1 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 20% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,89 phút; MS (ESIneg): m/z = 433 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,75 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 292

N-[4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit hydroclorua (1:1) (250 mg, 505 µmol), kali (3-(*tert*-butyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)trifloborat (232 mg, 1,01 mmol) và kali florua (65,0 mg, 1,1 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (14 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 18h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua silicagel và rửa bằng etyl axetat. Sau khi loại bỏ dung môi, phản ứng được lặp lại. Sau khi lọc bằng Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

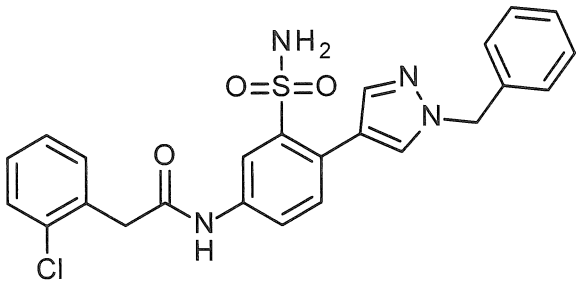
N-[4-(5-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit (270 mg, độ tinh khiết 30%, 161 µmol) được hòa tan trong metanol (1,7 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (63 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 12% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,33 (s, 9H), 3,88 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,86 - 7,97 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 10,64 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ví dụ 293

N-[4-(1-benzyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (200 mg, 436 µmol) và 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (248 mg, 872 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (8,0 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol) và triphenylphosphin (5,72 mg, 21,8 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

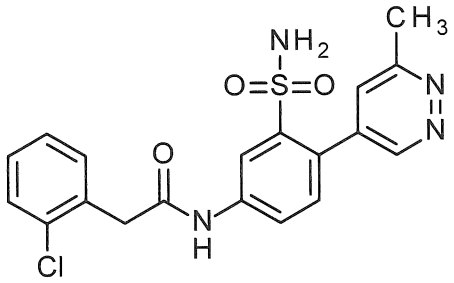
N-[4-(1-benzyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 466 µmol) được hòa tan trong metanol (4,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,6 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,50 mg, độ tinh khiết 80%, hiệu suất 2% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,29 phút; MS (ESIneg): m/z = 479 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,22 - 7,37 (m, 8H), 7,42 - 7,46 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ví dụ 294

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,19 mmol) và 3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridazin (524 mg, 2,38 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (110 ml) và bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), triphenylphosphin (21,6 mg, 59,5 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng (4 bar / 40W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(6-Metylpyridazin-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,36 mmol) được hòa tan trong THF (140 ml)/metanol (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (148 mg, 1,39 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

5-Amino-2-(6-metylpyridazin-4-yl)benzensulfonamit (200 mg, 757 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (155 mg, 908 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (630 µl, 3,8 mmol) và HATU (460 mg, 1,21 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế hai lần bằng HPLC (đầu tiên là Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic sau đó

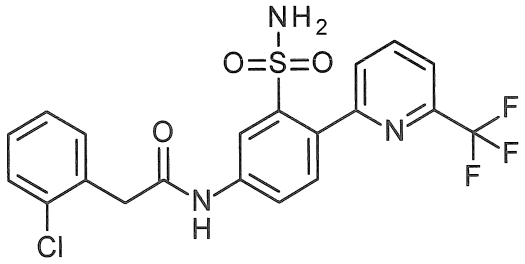
là Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,20 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,78 phút; MS (ESIneg): m/z = 415 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,66 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,43 - 7,55 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 295

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (150 mg, 327 µmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (208 mg, 817 µmol) và CataXCium A Pre Cat (11,9 mg, 16,3 µmol) được hòa tan trong metanol khô (20,0 ml) trong môi trường argon, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (140 µl, 820 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 2h ở 50°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, kali florua (38,0 mg, 654 µmol) và 2-bromo-6-(triflometyl)pyridin (148 mg, 654 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl)axetamit (56,0 mg, 107 µmol) được hòa tan trong metanol (25 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (1,6 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại

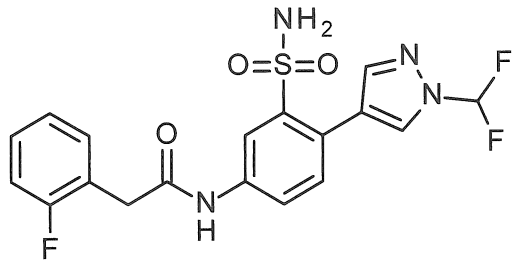
bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,50 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 10% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,16 phút; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,92 (s, 2H), 7,07 (br s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 3H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 296

N-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)-axetamit (250 mg, 565 µmol) và 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (276 mg, 1,13 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,9 mg, 28,3 µmol), triphenylphosphin (7,41 mg, 28,3 µmol) và kali florua (7,55 mg, 130 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (710 µl, 2,0 M, 1,4 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

N-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl} phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit (280 mg, 584 µmol) được hòa tan trong metanol (2,4 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ

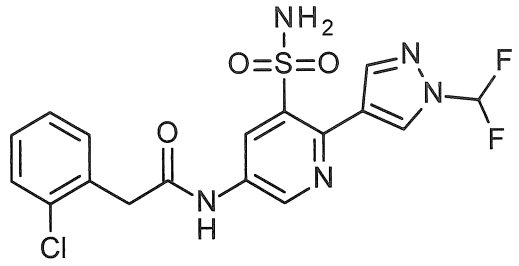
trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,8 mg, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 8% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^1H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,77 (s, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,66 - 7,96 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ví dụ 297

2-(2-clophenyl)-*N*-{6-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}axetamit



5-Amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden]pyridin-3-sulfonamit (750 mg, 2,18 mmol) được hòa tan trong DMF (43 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (372 mg, 2,18 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,9 ml, 11 mmol) và HATU (994 mg, 2,61 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành 160 mg (hiệu suất 15% qua 4 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,00 phút; MS (ESIneg): m/z = 495 $[M-H]^-$

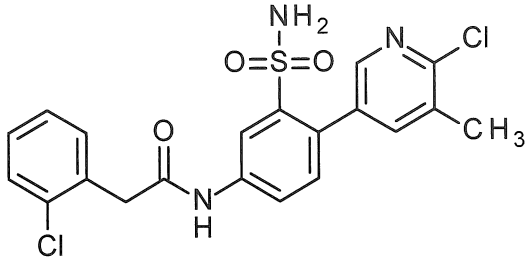
2-(2-clophenyl)-*N*-(6-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimetylamino)-metyliden]sulfamoyl}pyridin-3-yl)axetamit (160 mg, 322 µmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (hai lần, Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,9 mg, độ tinh khiết 92%, hiệu suất 13%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,71 phút; MS (ESIneg): m/z = 440 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,71 - 8,08 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 298

N-[4-(6-Clo-5-metylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit hydroclorua (1:1) (300 mg, 606 µmol), axit (6-clo-5-metylpyridin-3-yl)boronic (208 mg, 1,21 mmol) và kali florua (77,4 mg, 1,33 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (9,3 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (15,5 mg, 30,3 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô được xử lý lần nữa bằng các điều kiện phản ứng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

N-[4-(6-Clo-5-metylpyridin-3-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 495

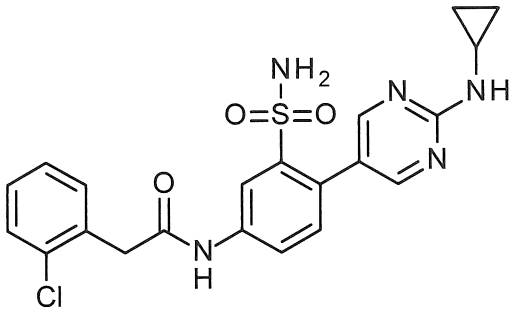
µmol) được hòa tan trong metanol (2,0 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) và bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 35% etyl axetat trong hexan) và hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết thu được sau khi tái kết tinh từ diclometan/ dietyl ete (6,30 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 3% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,05 phút; MS (ESIneg): m/z = 448 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,36 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 5H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 299

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit hydroclorua (1:1) (250 mg, 505 µmol), *N-xyclo*propyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (264 mg, 1,01 mmol) và kali florua (64,5 mg, 1,11 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (7,7 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8)

(12,9 mg, 25,2 µmol) và dung dịch được sục lại bằng argon. Phản ứng được gia nhiệt trong 2h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

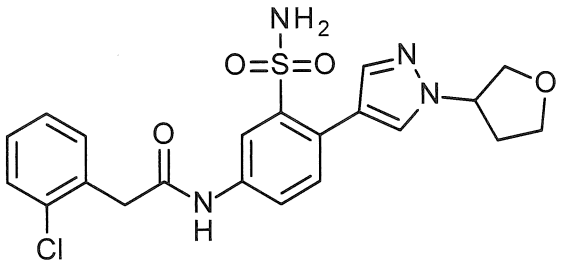
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (250 mg, 487 µmol) được hòa tan trong metanol (2,0 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (34,0 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 14% qua 2 bước)

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,91 phút; MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,48 - 0,53 (m, 2H), 0,65 - 0,71 (m, 2H), 2,73 (tq, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 300

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl}axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 545 µmol), 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-

pyrazol (288 mg, 1,09 mmol) và kali florua (69,6 mg, 1,20 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (7,7 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (13,9 mg, 27,2 µmol). Phản ứng được sục lần nữa trong 1 phút bằng argon và gia nhiệt trong 18h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô được xử lý lần nữa bằng các điều kiện phản ứng. Sau khi lọc và loại bỏ dung môi, sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

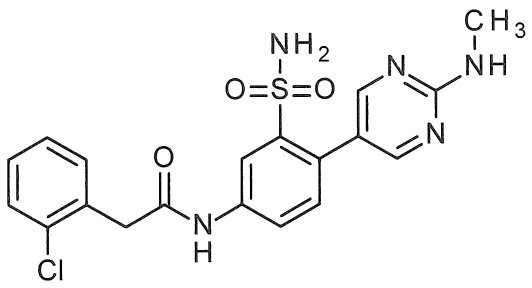
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (300 mg, độ tinh khiết 20%, 116 µmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (45 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) và hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết thu được sau khi kết tinh từ diclometan / dietyl ete (4,70 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 8% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,36 - 2,42 (m, 1H), 3,76 - 3,91 (m, 4H), 3,92 - 4,04 (m, 3H), 4,99 - 5,11 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 301

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol) và *N*-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (256 mg, 1,1 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (8,1 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), triphenylphosphin (5,4 µl, 27 µmol), kali florua (7,91 mg, 136 µmol) và dung dịch nước kali phosphat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

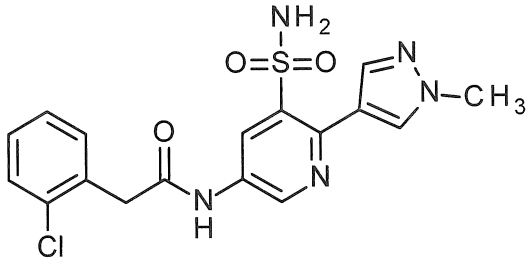
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (300 mg, 616 µmol) được hòa tan trong metanol (2,5 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (240 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat), chất rắn được nghiền trong dietyl ete / etyl axetat và sau đó nước lọc được xử lý bằng tinh chế HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (36,0 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 13% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,84 phút; MS (ESIneg): m/z = 430 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,84 (d, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,18 (q, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ví dụ 302

2-(2-clophenyl)-*N*-[6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit



5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit (500 mg, 1,62 mmol) được hòa tan trong DMF (15 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (277 mg, 1,62 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,4 ml, 8,1 mmol) và HATU (925 mg, 2,43 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 2% gradien etanol trong diclometan) để tạo thành 120,0 mg (hiệu suất 16% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

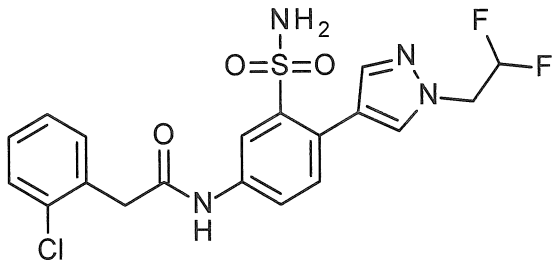
2-(2-clophenyl)-*N*-[5-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]axetamit (120 mg, 260 µmol) được hòa tan trong metanol (20 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,60 mg, độ tinh khiết 97%, hiệu suất 2%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,65 phút; MS (ESIneg): m/z = 404 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,81 - 3,98 (m, 5H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 303

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



DMF được sấy khô bằng rây phân tử và sục bằng argon. Sau đó, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 545 µmol), 1-(2,2-difloetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (281 mg, 1,09 mmol) và kali florua (69,6 mg, 1,20 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (8,3 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (13,9 mg, 27,2 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan trong DMF khô (8,0 ml). 1-(2,2-Difloetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (281 mg, 1,09 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) và dung dịch nước kali phosphat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 100 mg (hiệu suất 36%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,07 phút; MS (ESIneg): m/z = 508 $[M-H]^-$

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(2,2-difloetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)-metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (100 mg, 196 µmol) được hòa tan trong metanol (0,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (280 µl) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri hydroxit 32% (280 µl) được bổ sung vào và phản ứng được đun nóng ở 50°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô

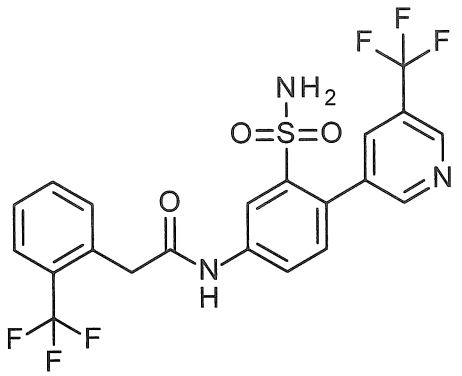
bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,20 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 10%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIneg): m/z = 453 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 4,65 (td, 2H), 6,19 - 6,59 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ví dụ 304

N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit



5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit (185 mg, 497 µmol) được hòa tan trong DMF (3,5 ml) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic (122 mg, 596 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (410 µl, 2,5 mmol) và HATU (302 mg, 795 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan/ etyl axetat) để tạo thành 200 mg (độ tinh khiết 41%, hiệu suất 72% qua 2 bước) .

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút; MS (ESIneg): m/z = 557 $[M-H]^-$

N-(3-{[(Dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl)-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit (200 mg, 358 µmol) được hòa tan trong

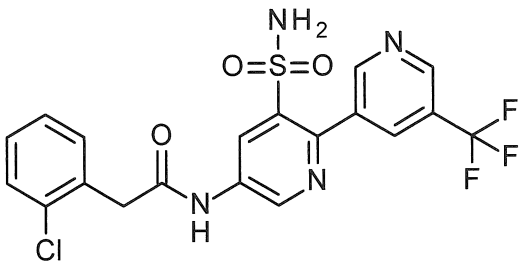
metanol (1,5 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở 50°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 40% etyl axetat trong hexan) và sau đó bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 5%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIneg): m/z = 502 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): Shift [ppm]= 4,00 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,48 - 7,59 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,08 - 8,23 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 305

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]axetamit



5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit (250 mg, 670 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (126 mg, 737 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (580 µl, 3,3 mmol) và HATU (306 mg, 804 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 3h. Sau đó, một lượng axit giống như trên được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được

tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) để tạo thành 160 mg (hiệu suất 45% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 524 $[M-H]^-$

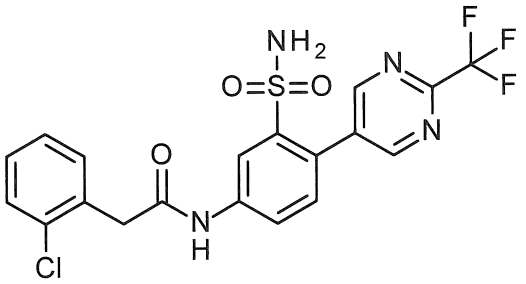
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]axetamit (160 mg, 304 µmol) được hòa tan trong metanol (20 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (11,6 mg, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 8%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,81 phút; MS (ESIneg): m/z = 469 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,96 (s, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,02 (dd, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 306

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (250 mg, 494 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-(triflometyl)pyrimidin (224 mg, 988 µmol) và kali florua (57,4 mg, 988 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (12,6 mg, 24,7 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều

kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

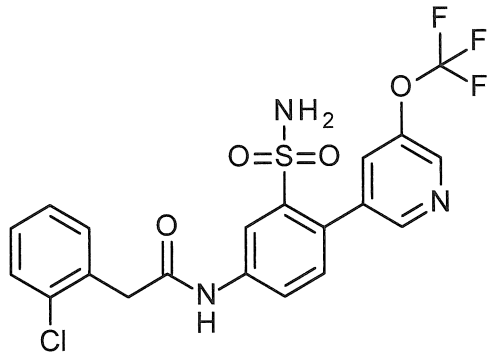
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (300 mg, 570 µmol) được hòa tan trong metanol (2,3 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac (810 µl, 7,0 M, 5,7 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,1 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 7% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIneg): m/z = 469 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,92 (s, 2H), 7,24 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,55 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,03 (s, 2H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 307

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometoxy)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 197 µmol) được bổ sung 3-bromo-5-(triflometoxy)pyridin (95,7 mg, 395 µmol) và kali florua (23,0 mg, 395 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol)

được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 81,3 mg (hiệu suất 76%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút; MS (ESIneg): m/z = 539 $[M-H]^-$

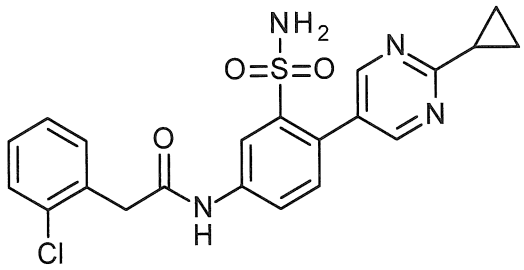
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[5-(triflometoxy)pyridin-3-yl]phenyl)axetamit (190 mg, 351 µmol) được hòa tan trong metanol (1,4 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac (500 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18h, dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,3 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 15% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,11 phút; MS (ESIneg): m/z = 484 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 3H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,80 - 7,97 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 308

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-xyclopropylpyrimidin (78,7 mg, 395 µmol) và kali florua (23,0 mg, 395 µmol) trong

môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 50,0 mg (hiệu suất 51%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 496 $[M-H]^-$

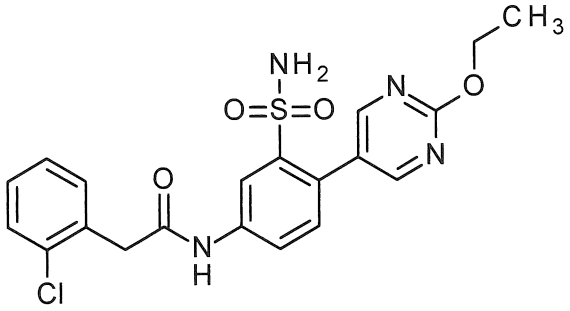
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (50,0 mg, 100 µmol) được hòa tan trong metanol (0,4 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac (140 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18h, dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,30 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 13%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIneg): m/z = 441 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,93 - 1,17 (m, 4H), 2,11 - 2,28 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,19 - 7,40 (m, 3H), 7,42 - 7,59 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,57 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 309

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-etoxypyrimidin (80,3 mg, 395 µmol) và kali florua (23,0 mg, 395 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 50,0 mg (hiệu suất 50%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 500 $[M-H]^-$

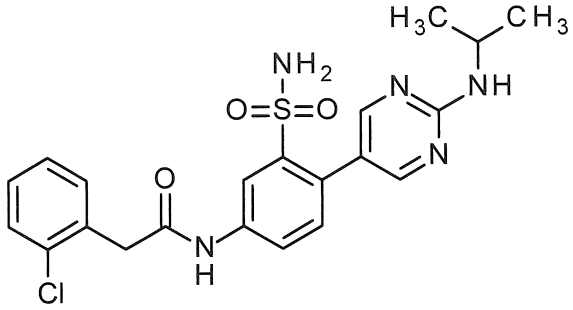
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(2-etoxypyrimidin-5-yl)phenyl]axetamit (50,0 mg, 99,6 µmol) được hòa tan trong metanol (0,4 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac (140 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18h, dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (1,00 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 2%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,96 phút; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 7,09 - 7,63 (m, 7H), 7,87 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,68 (s, 1H).

Ví dụ 310

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 5-bromo-*N*-(propan-2-yl)pyrimidin-2-amin (85,4 mg, 395 µmol) và kali florua (23,0 mg, 395 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 50,0 mg (hiệu suất 49%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,17 phút; MS (ESIneg): m/z = 513 $[M-H]^-$

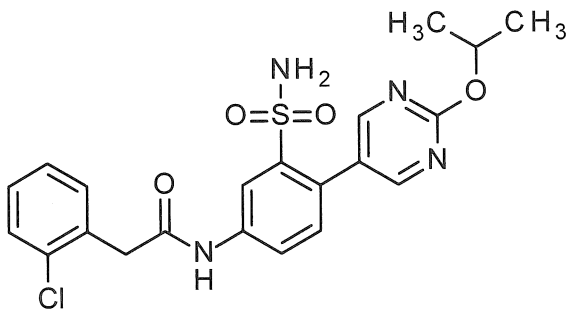
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (50,0 mg, 97,1 µmol) được hòa tan trong metanol (0,4 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac (140 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18h, dung dịch nước natri hydroxit 32% (200µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,70 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 6%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,03 phút; MS (ESIneg): m/z = 458 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,18 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,07 (spt, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 4H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ví dụ 311

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-(propan-2-yloxy)pyrimidin (94,6 mg, 436 µmol) và kali florua (25,3 mg, 436 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và paladi-tri-*tert*-butylphosphan (1:2) (5,57 mg, 10,9 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

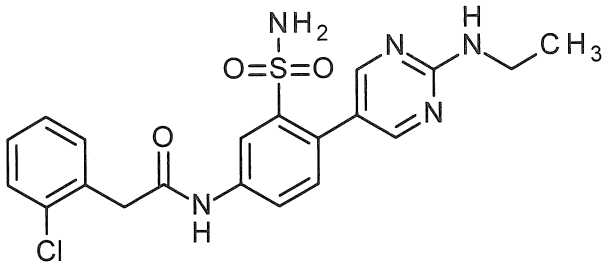
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (150 mg, 291 µmol) được hòa tan trong metanol (1,1 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (140 µl) ở 50°C trong 4h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,7 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 17% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,02 phút; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^+$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,24 (quin, 1H), 6,99 - 7,67 (m, 7H), 7,85 - 8,04 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,51 (s, 2H), 10,68 (s, 1H).

Ví dụ 312

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(etylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 5-bromo-*N*-etylpyrimidin-2-amin (88,1 mg, 436 µmol) và kali florua (25,3 mg, 436 µmol) vào trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (5,57 mg, 10,9 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

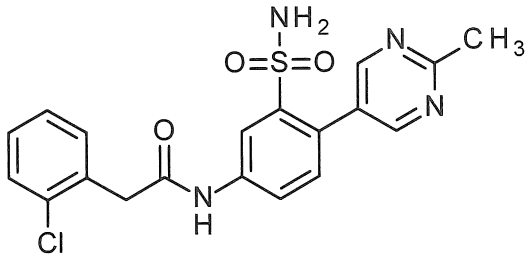
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(etylamino)-pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (150 mg, 299 µmol) được hòa tan trong metanol (1,2 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (140 µl) ở 50°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành sản phẩm cuối cùng 25,1 mg (độ tinh khiết 95%, hiệu suất 18% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,15 (t, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,14 - 7,41 (m, 6H), 7,42 - 7,56 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ví dụ 313

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-metylpyrimidin (75,4 mg, 436 µmol) và kali florua (25,3 mg, 436 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (5,57 mg, 10,9 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

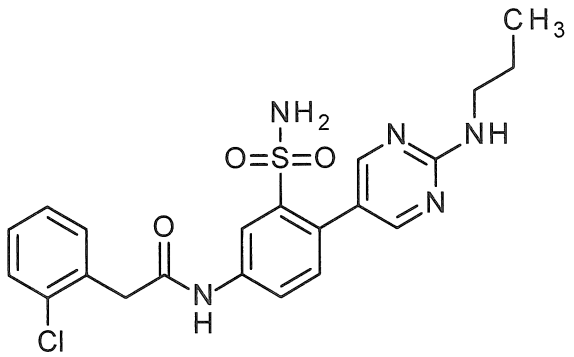
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(2-metylpyrimidin-5-yl)phenyl]axetamit (150 mg, 318 µmol) được hòa tan trong metanol (1,3 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%), sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, độ tinh khiết 93%, hiệu suất 7% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,67 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,41 - 7,58 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,63 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 314

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(propylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (150 mg, 297 µmol) được bổ sung 5-bromo-*N*-propylpyrimidin-2-amin (141 mg, 654 µmol) và kali florua (38,0 mg, 654 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 90,0 mg (hiệu suất 53%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 515 [$M+H^+$]

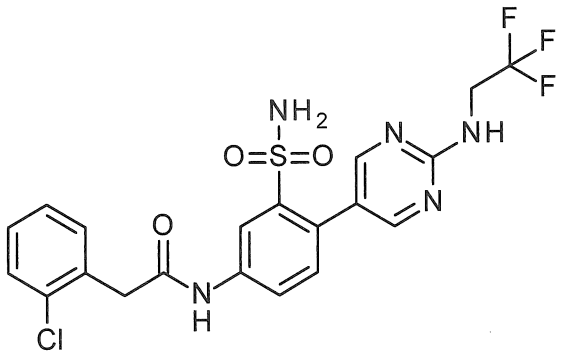
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(propylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)axetamit (90,0 mg, 175 µmol) được hòa tan trong metanol (1,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (30,3 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 36%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 [$M+H^+$]

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,91 (t, 3H), 1,56 (sxt, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 6H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ví dụ 315

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-sulfamoyl-4-{2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenyl)axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (150 mg, 297 µmol) được bổ sung 5-bromo-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrimidin-2-amin (167 mg, 654 µmol) và kali florua (38,0 mg, 654 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 150 mg (độ tinh khiết 80%, hiệu suất 66%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 555 [$M+H^+$]

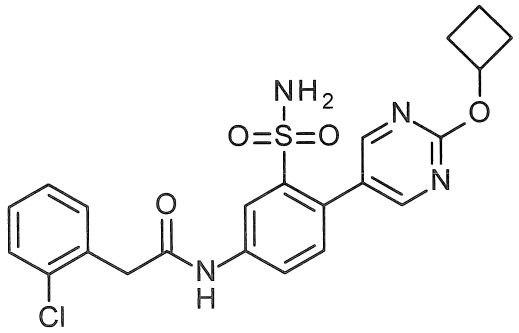
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-{2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenyl)axetamit (150 mg, độ tinh khiết 80%, 216 µmol) được hòa tan trong metanol (2,2 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (41,3 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 36%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 500 [$M+H^+$]

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,81 - 7,92 (m, 2H), 8,32 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 316

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(xyclobutyloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (150 mg, 297 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-(xyclobutyloxy)pyrimidin (150 mg, 654 µmol) và kali florua (38,0 mg, 654 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 110 mg (hiệu suất 64%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 528 [$M+H^+$]

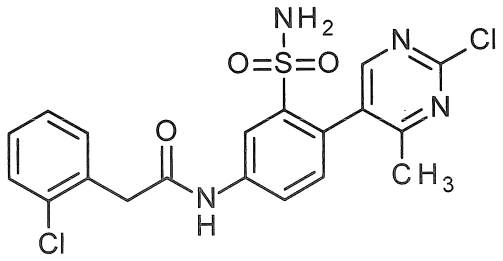
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[2-(xyclobutyloxy)pyrimidin-5-yl]-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (110 mg, 208 µmol) được hòa tan trong metanol (2,3 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 10%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 [$M+H^+$]

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,71 (m, 1H), 1,81 (q, 1H), 2,06 - 2,24 (m, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,08 - 5,26 (m, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,50 (s, 2H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 317

N-[4-(2-Clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (400 mg, 792 µmol) được bổ sung 5-bromo-2-clo-4-metylpyrimidin (362 mg, 1,74 mmol) và kali florua (101 mg, 1,74 mmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (22,3 mg, 43,6 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 124 mg (hiệu suất 28%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,12 phút; MS (ESIneg): m/z = 504 [$M-H^+$]

N-[4-(2-Clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit (124 mg, 245 µmol) được hòa tan trong metanol (2,5 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1%

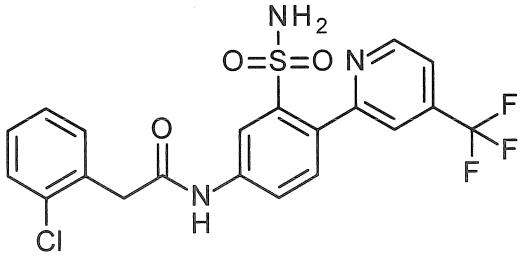
axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,60 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 2%).

LC-MS (Phương pháp A): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H^+]$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,56 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 8,31 - 8,45 (m, 2H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 318

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl}axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (300 mg, 594 µmol) được bổ sung 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin (296 mg, 1,31 mmol) và kali florua (76,0 mg, 1,31 mmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (16,7 mg, 32,7 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 3h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 150 mg (hiệu suất 44%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

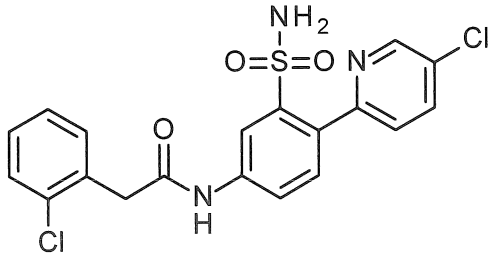
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl)axetamit (50,0 mg, 95,2 µmol) được hòa tan trong metanol (1,2 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,90 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 21%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 6,90 - 7,22 (s, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 3H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 319

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-clopyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (300 mg, 594 µmol) được bổ sung 2-bromo-5-clopyridin (252 mg, 1,31 mmol) và kali florua (76,0 mg, 1,31 mmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (16,7 mg, 32,7 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 3h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 100 mg (hiệu suất 31%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,11 phút; MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^+$

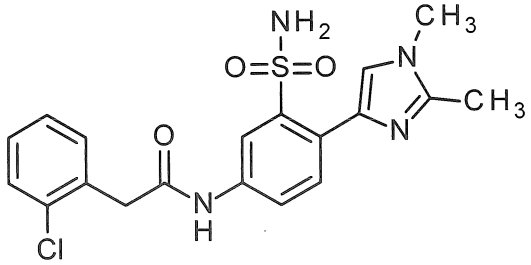
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-clopyridin-2-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-phenyl]axetamit (68,8 mg, 140 µmol) được hòa tan trong metanol (0,6 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) ở nhiệt độ trong phòng trong 1h tiếp đó khuấy ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,20 mg, độ tinh khiết 93%, hiệu suất 11%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 434 $[M-H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 320

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Dung dịch chứa hợp chất trung gian este của axit boronic 2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit (100 mg, 198 µmol) được bổ sung 4-bromo-1,2-dimetyl-1*H*-imidazol (76,3 mg, 436 µmol) và kali florua (25,3 mg, 436 µmol) trong môi trường argon. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (7,67 mg, 10,9 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan / etyl axetat) để tạo thành 11,6 mg (hiệu suất 11%).

LC-MS (Phương pháp A): R_t = 0,8 phút; MS (ESInes): m/z = 472 $[M-H]^+$

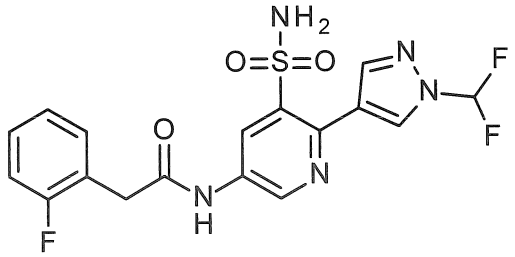
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1,2-dimetyl-1*H*-imidazol-4-yl)phenyl]axetamit (11,6 mg, 24,5 µmol) được hòa tan trong amoniac trong metanol (1,2 ml, 7M, 10 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (1,80 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 17%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,34 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 3H), 7,87 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,31 (s, 2H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 321

N-{6-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}-2-(2-flophenyl)axetamit



5-Amino-2-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-[(dimetylamino)metyliden]pyridin-3-sulfonamit (400 mg, 1,16 mmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (179 mg, 1,16 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N*,*N*-diisopropyletylamin (1,0 ml, 5,8 mmol) và HATU (530 mg, 1,39 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành 30,0 mg (hiệu suất 5%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

N-(6-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}pyridin-3-yl)-2-(2-flophenyl)axetamit (30,0 mg, 62,4 µmol) được hòa tan trong amoniac trong metanol (10 ml, 7 M) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm,

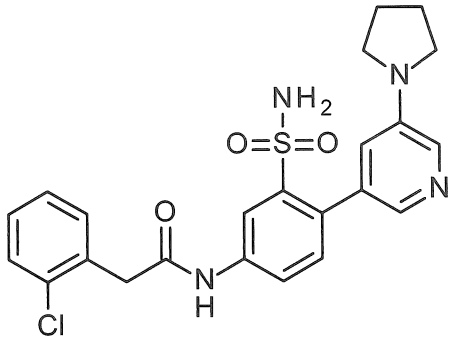
axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 38%).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 0,66 phút; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,71 - 8,07 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 322

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol) và axit [5-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]boronic (209 mg, 1,09 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (8,1 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), triphenylphosphin (7,16 mg, 27 µmol) và kali florua (7,91 mg, 136 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali phosphat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 3h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[5-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]phenyl)axetamit (190 mg, 361 µmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl, 3,6 mmol) trong 1h ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó khuấy ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi

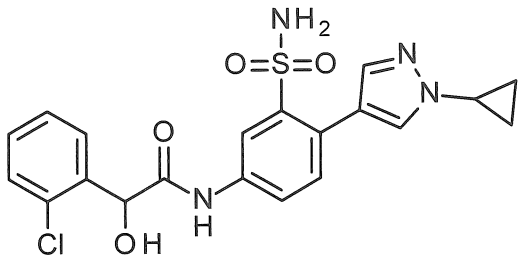
được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (79,1 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 44% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,87 - 2,06 (m, 4H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 6,86 - 6,97 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 3H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 323

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyetanamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (1,45 g, 3,16 mmol), 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (740 mg, 3,16 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (111 mg, 158 µmol) và triphenylphosphin (41,5 mg, 158 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (40 ml) và dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút. Sau đó, dung dịch nước kali cacbonat (9,5 ml, 1,0 M, 9,5 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1h ở 80°C. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage Isolera, gradient hexan / etyl axetat) để tạo thành 310 mg (hiệu suất 20%).

Hợp chất trung gian amit này (310 mg, 638 µmol) được hòa tan trong metanol (30 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (30 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt

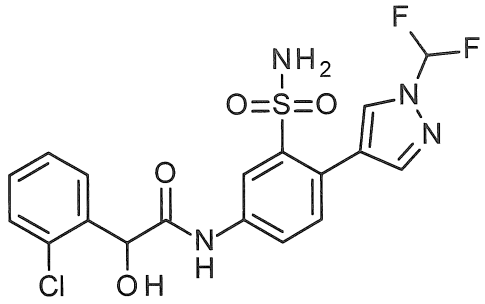
độ trong phòng trong 16h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (43,3 mg, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 15%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,98 (dd, 2H), 1,04 - 1,14 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,42 (s, 1H).

Ví dụ 324

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-hydroxyetanamit



Hợp chất này được tách ở dạng sản phẩm phụ được tạo ra trong quá trình phản ứng Suzuki (được thấy khi sử dụng kali cacbonat làm bazơ):

N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (1,10 g, 2,40 mmol), 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (585 mg, 2,40 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (84,4 mg, 120 µmol) và triphenylphosphin (31,4 mg, 120 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (40 ml) và dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút. Sau đó, dung dịch nước kali cacbonat (7,2 ml, 1,0 M, 7,2 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1h ở 100°C. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage Isolera, gradient hexan / etyl axetat) để tạo thành 460 mg (hiệu suất 39%).

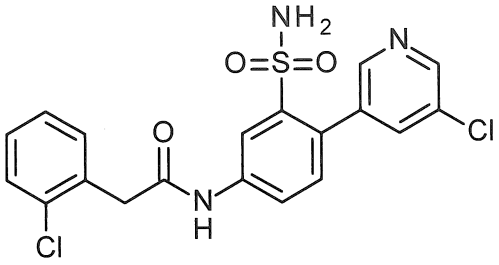
Hợp chất trung gian amit này (460 mg, 928 µmol) được hòa tan trong metanol (40 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (40 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,7 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 5,52 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,67 - 8,06 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ví dụ 325

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 2,59 mmol) và axit (5-clopyridin-3-yl)boronic (814 mg, 5,17 mmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) tiếp đó bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (273 mg, 388 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (6,2 ml, 1,0 M, 6,2 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, hexan/ etyl axetat 1/1) để tạo thành 700 mg (hiệu suất 58%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Sắt (421 mg, 7,54 mmol) và amoni axetat (404 mg, 7,54 mmol) được tạo huyền phù trong nước (20 ml). 2-(5-clopyridin-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-

sulfonamit (700 mg, 1,51 mmol) được hòa tan trong THF/metanol (10 ml/10 ml) và bổ sung vào huyền phù chứa nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 2h ở 80°C và sau khi kết thúc phản ứng được lọc qua Celite. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat và nước. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

5-Amino-2-(5-clopyridin-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit (690 mg, 1,59 mmol) được hòa tan trong diclometan (9,4 ml) và dung dịch được làm lạnh đến 0°C. (2-clophenyl)axetyl clorua (110 µl, 800 µmol) và trietylamin (1,3 ml, 9,5 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 4h ở 0°C. (2-clophenyl)axetyl clorua (110 µl, 800 µmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Sau đó, nước được bổ sung vào và các pha được phân tách. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (Biotage, 10% gradien etyl axetat trong hexan) để tạo thành 179 mg (hiệu suất 19%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,32 phút; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

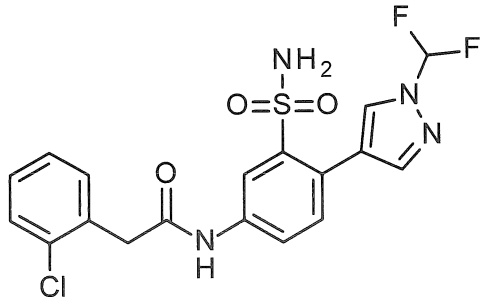
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(5-clopyridin-3-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-phenyl}axetamit (179 mg, 305 µmol) được hòa tan trong diclometan (3,9 ml) và axit trifloaxetic (3,9 ml, 50 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,0 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 9%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,82 - 7,94 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 326

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (1,50 g, 3,27 mmol), 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (958 mg, 3,92 mmol) và kali florua (418 mg, 7,19 mmol) được hòa tan trong DMF (36 ml). Hỗn hợp được sục bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (83,5 mg, 163 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C, lọc bằng bộ lọc sợi thủy tinh và quy trình được lặp lại. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,78 g).

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)-metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (2,78 g, 5,61 mmol) được hòa tan trong metanol (90 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (90 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 8% etanol trong diclometan) và sau đó bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm,

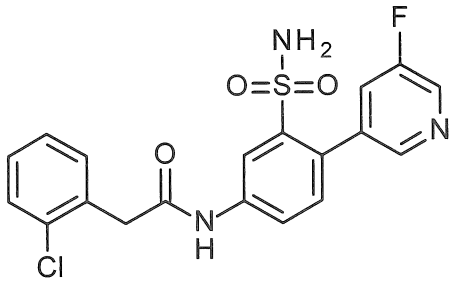
axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (1,09 g, độ tinh khiết 99%, 34% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,89 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 8,00 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 327

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,19 mmol) và axit (5-flopyridin-3-yl)boronic (335 mg, 2,38 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (110 ml, 1,5 mol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), triphenylphosphin (21,6 mg, 59,5 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h (4 bar / 40W). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(5-Flopyridin-3-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,35 mmol) được hòa tan trong metanol (37 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Platin trên than (5% lượng nạp, 71,4 mg, 366 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (400 mg).

5-Amino-2-(5-flopyridin-3-yl)benzensulfonamit (200 mg, 748 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (153 mg, 898 µmol) được bổ sung

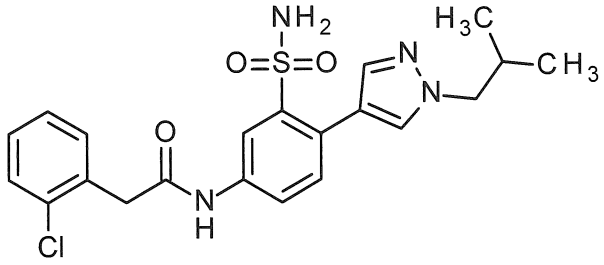
vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (620 µl, 3,7 mmol) và HATU (455 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy trong 18h ở 50°C. Sau đó, diclometan và nước được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha nước được rửa bằng diclometan và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,70 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 328

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(2-metylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 436 µmol) và 1-(2-metylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (220 µl, 870 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (5,9 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), triphenylphosphin (5,72 mg, 21,8 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt ở 80°C trong 3h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm.

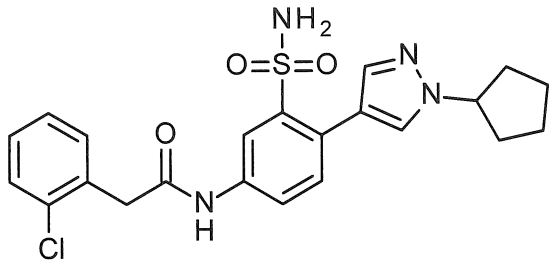
Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (51 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (100 ml) ở 40°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung HCl 2N. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và diclometan và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,9 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 5% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,09 phút; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,86 (d, 6H), 2,01 - 2,22 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 329

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 436 µmol) và 1-xyclopentyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (229 mg, 872 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (5,9 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), triphenylphosphin (5,72 mg, 21,8 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (540 µl, 2M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và sau đó khuấy trong 2h ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (250 mg).

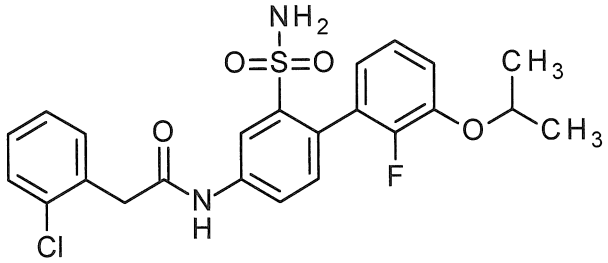
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (250 mg, 486 µmol) được hòa tan trong metanol (5,0 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (300 µl) ở 65°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Diclometan và nước được bổ sung vào và các pha được phân tách. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,80 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 3%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,56 - 1,71 (m, 2H), 1,74 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 2,17 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,63 - 4,77 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ví dụ 330

2-(2-clophenyl)-*N*-[2'-flo-3'-(propan-2-yloxy)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]-axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (250 mg, 545 µmol) và axit [2-flo-3-(propan-2-yloxy)phenyl]boronic (108 mg, 545 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) và triphenylphosphin (7,15 mg, 27,2 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp

được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (630 mg).

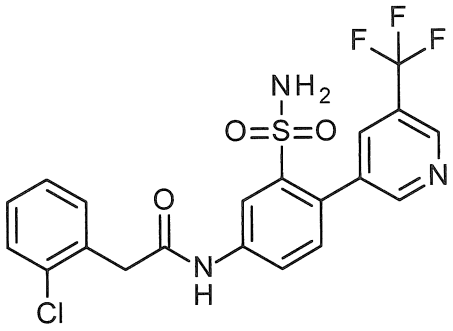
2-(2-clophenyl)-*N*-[2-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-2'-flo-3'-(propan-2-yloxy)biphenyl-4-yl]axetamit (630 mg, 1,18 mmol) được hòa tan trong metanol (25 ml) và xử lý bằng 33% dung dịch amoniac (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành sản phẩm cuối cùng (37,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 6% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,24 phút; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,24 - 1,34 (m, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 6,77 - 6,90 (m, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 331

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (500 mg, 1,09 mmol) và axit [5-(triflometyl)pyridin-3-yl]boronic (520 mg, 2,72 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (15 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (38,4 mg, 54,5 µmol), triphenylphosphin (14,3 mg, 54,5 µmol), kali florua (23,1 mg, 270 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (1,4 ml, 2,0 M, 2,7 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng (1 bar / 15W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

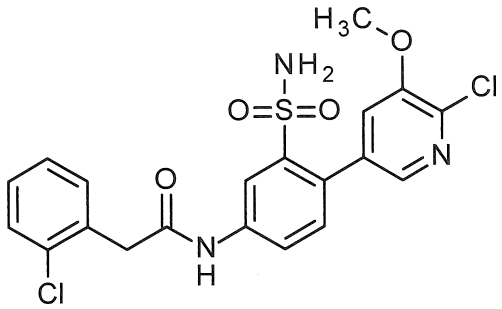
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl)axetamit (1,50 g, 2,86 mmol) được hòa tan trong metanol (29 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (1,6 ml) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 40% etyl axetat trong hexan) và sau đó bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (562 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 40% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ví dụ 332

N-[4-(6-Clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)-axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit hydroclorua (1:1) (250 mg, độ tinh khiết 50%, 252 µmol) và 2-clo-3-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (81,6 mg, 303 µmol) được hòa tan trong DMF (7 ml) và kali florua (32,3 mg, 555 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (6,45 mg, 12,6 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục lại bằng argon trong 1 phút và sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 18h. Sau đó, hỗn hợp được

lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (270 mg).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

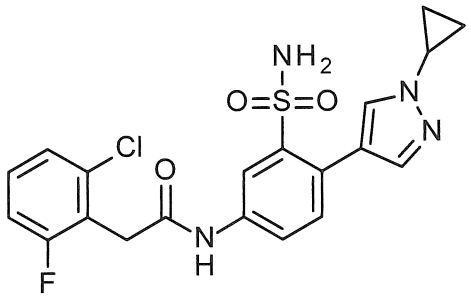
N-[4-(6-Clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit (270 mg, 259 µmol) được hòa tan trong metanol (2,7 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (100 µl, 850 µmol) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (24,2 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 19% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

1*H*-NMR (400MHz, DMSO-d6): Shift [ppm]= 3,86 - 3,91 (m, 5H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ví dụ 333

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



5-Amino-2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (200 mg, 600 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic (136 mg, 720 µmol) được bổ sung vào,

tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (520 µl, 3,0 mmol) và HATU (456 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 16h. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (750 mg).

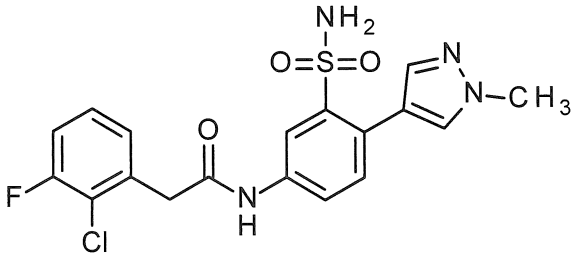
2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (302 mg, 600 µmol) được hòa tan trong metanol (5,0 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,5 mg, độ tinh khiết 94%, hiệu suất 8% qua 5 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,91 - 1,00 (m, 2H), 1,04 - 1,12 (m, 2H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 334

2-(2-Clo-3-flophenyl)-*N*-[4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



5-Amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (200 mg, 793 µmol) được hòa tan trong DMF (6,6 ml) và axit (2-clo-3-flophenyl)axetic (179 mg, 951 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (690 µl, 4,0 mmol) và HATU (482 mg, 1,27 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Sau đó,

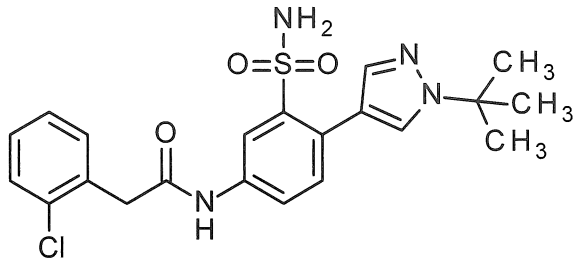
nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (111 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 32% qua 4 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,90 phút; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,86 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,27 - 7,45 (m, 4H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ví dụ 335

N-[4-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



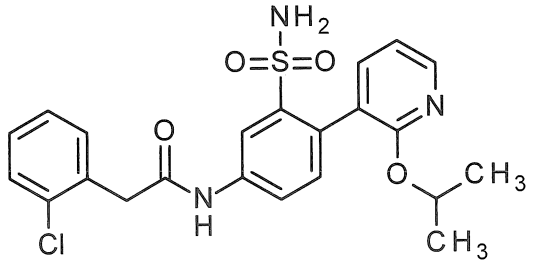
5-Amino-2-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (125 mg, 425 µmol) được hòa tan trong DMF (3,0 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (86,9 mg, 510 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (370 µl, 2,1 mmol) và HATU (258 mg, 679 µmol). Phản ứng được khuấy trong 18h ở 50°C. Nước và diclometan được bổ sung vào và các pha được phân tách. Pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (5,60 mg, độ tinh khiết 80%, hiệu suất 2% qua 4 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,07 phút; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 3,87 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ví dụ 336

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (200 mg, 436 µmol) và axit [2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]boronic (78,9 mg, 436 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), triphenylphosphin (5,72 mg, 21,8 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được sục bằng nitơ trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (1,3 ml, 1,0 M, 1,3 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (590 mg).

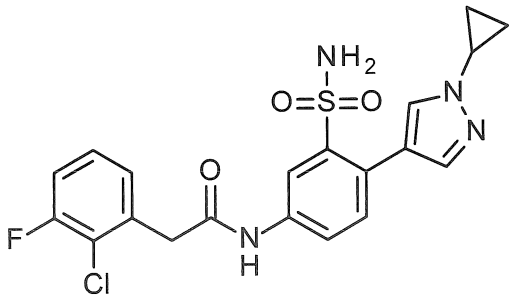
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]phenyl)axetamit (590 mg, 1,15 mmol) được hòa tan trong metanol (51 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (51 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,5 mg, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 4% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 458 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,15 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,15 - 5,28 (m, 1H), 6,86 - 6,99 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,75 - 7,85 (m, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ví dụ 337

2-(2-Clo-3-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



5-Amino-2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-benzensulfonamit (200 mg, 600 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và axit (2-clo-3-flophenyl)axetic (136 mg, 720 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (520 µl, 3,0 mmol) và HATU (456 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Sau đó, etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (810 mg).

2-(2-Clo-3-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (302 mg, 600 µmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16h, sau đó lượng dung dịch amoniac giống như trên được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để

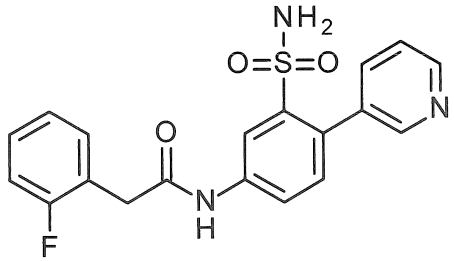
tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,7 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 7% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,06 phút; MS (ESIneg): m/z = 502 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,90 - 1,00 (m, 2H), 1,03 - 1,14 (m, 2H), 3,68 - 3,81 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,28 - 7,49 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ví dụ 338

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 2,59 mmol) và axit pyridin-3-ylboronic (477 mg, 3,88 mmol) được hòa tan trong DMF (8,0 ml) tiếp đó bổ sung dung dịch nước kali cacbonat (4,1 ml, 1,0 M, 4,1 mmol). Phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và sau đó bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (273 mg, 388 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat / hexan) để tạo thành 390 mg (hiệu suất 35%).

N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(pyridin-3-yl)benzensulfonamit (390 mg, 908 µmol) được hòa tan trong THF (20 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 966 mg, 908 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau đó, lượng paladi trên than giống như trên được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản

ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (490 mg).

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(pyridin-3-yl)benzensulfonamit (245 mg, 613 µmol) được hòa tan trong DMF (5,0 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (113 mg, 736 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (530 µl, 3,1 mmol) và HATU (303 mg, 797 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (490 mg).

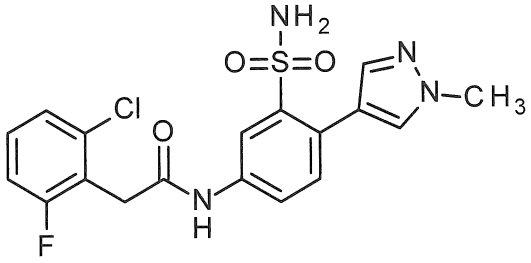
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(pyridin-3-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (328 mg, 613 µmol) được hòa tan trong diclometan (2,0 ml) và axit trifloaxetic (2,0 ml, 26 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Diclometan được bổ sung vào và các pha được phân tách. Pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (49,2 mg, độ tinh khiết 97%, hiệu suất 21% qua 4 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,75 phút; MS (ESIneg): m/z = 384 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,79 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,49 - 8,58 (m, 2H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 339

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



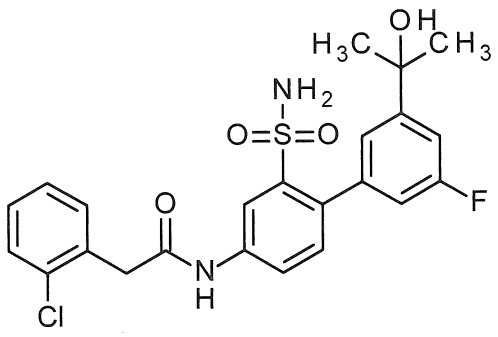
5-Amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (200 mg, 793 µmol) được hòa tan trong DMF (6,6 ml) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic (179 mg, 951 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (690 µl, 4,0 mmol) và HATU (482 mg, 1,27 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào và các pha được phân tách. Pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (67,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 19% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,89 phút; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,86 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 340

2-(2-clophenyl)-*N*-[3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]axetamit



2-Clo-5-nitrobenzensulfonamit (330 mg, 1,39 mmol) và axit [3-flo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]boronic (552 mg, 2,79 mmol) được hòa tan trong *n*-

propanol (130 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (49,1 mg, 69,7 µmol), triphenylphosphin (18,3 mg, 69,7 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được sục bằng argon trong 5 phút và sau đó gia nhiệt ở 120°C trong 2h trong lò vi sóng (4 bar / 40W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (550 mg).

3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamit (330 mg, 931 µmol) được hòa tan trong THF (93 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Platin trên than (5% lượng nạp, 185 mg, 950 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Sau đó, bình thót cổ được hút chân không và sục bằng hydro ba lần và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (350 mg).

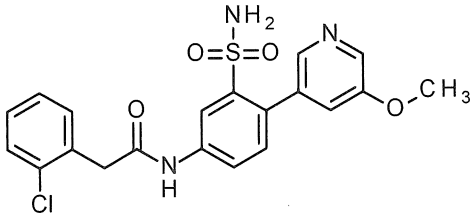
4-Amino-3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)biphenyl-2-sulfonamit (175 mg, 539 µmol) được hòa tan trong DMF (3,8 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (110 mg, 647 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (470 µl, 2,7 mmol) và HATU (328 mg, 863 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (hai lần Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 4% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,28 phút; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,99 - 7,08 (m, 1H), 7,12 - 7,22 (s, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,76 - 7,90 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 341

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 545 µmol) và 3-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (192 mg, 817 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) và triphenylphosphin (7,15 mg, 27,2 µmol) được bổ sung vào và dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút. Sau đó dung dịch nước kali cacbonat (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 2h ở 100°C. Hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, 5% etanol trong diclometan) để tạo thành 60 mg (hiệu suất 23%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,05 phút; MS (ESIneg): m/z = 485 $[M-H]^-$

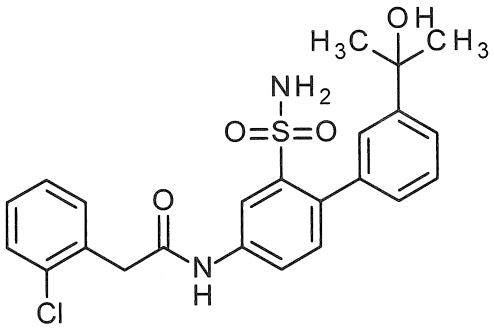
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(5-metoxypyridin-3-yl)phenyl]axetamit (60,0 mg, 123 µmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (4,2 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 8% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,92 phút; MS (ESIneg): m/z = 430 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, CD_3OD): δ [ppm]= 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,31 (d, 3H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 1H), 8,12 - 8,35 (m, 2H), 8,41 - 8,53 (m, 1H).

Ví dụ 342

2-(2-clophenyl)-*N*-[3'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (200 mg, 436 µmol) và axit [3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]boronic (157 mg, 872 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (12 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), triphenylphosphin (7,90 mg, 21,8 µmol) và kali florua (50,7 mg, 872 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục trong 5 phút bằng argon và dung dịch nước kali cacbonat (650 µl, 2,0 M, 1,3 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (250 mg).

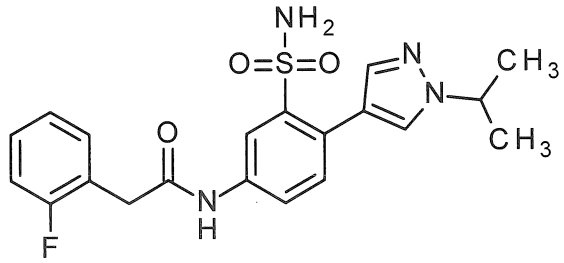
2-(2-clophenyl)-*N*-[2-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-3'-(2-hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]axetamit (250 mg, 486 µmol) được hòa tan trong metanol (1,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (140 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC ((Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,70 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 3% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,02 phút; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,18 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ví dụ 343

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit (250 mg, 565 µmol) và 1-(propan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (267 mg, 1,13 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,9 mg, 28,3 µmol), triphenylphosphin (7,41 mg, 28,3 µmol) và kali florua (7,55 mg, 130 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (710 µl, 2,0 M, 1,4 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng (4 bar / 25W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (270 mg).

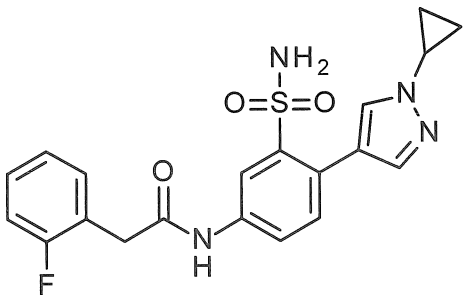
N-(3-{[(Dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit (250 mg, 530 µmol) được hòa tan trong metanol (15 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (470 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (47,5 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 20% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút; MS (ESIneg): m/z = 415 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,44 (d, 6H), 3,76 (s, 2H), 4,43 - 4,56 (m, 1H), 7,09 - 7,24 (m, 4H), 7,27 - 7,51 (m, 3H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ví dụ 344

N-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)-axetamit



5-Amino-2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (200 mg, 600 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (111 mg, 720 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (520 µl, 3,0 mmol) và HATU (456 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

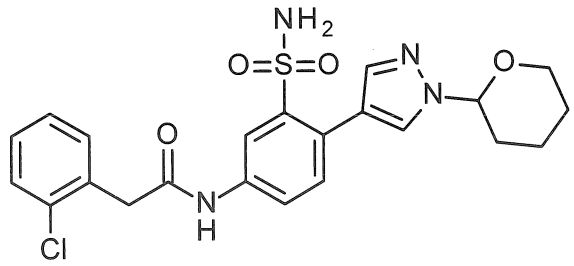
N-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit (282 mg, 600 µmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (5 + 5 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,2 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 11% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,91 phút; MS (ESIneg): m/z = 413 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,91 - 1,01 (m, 2H), 1,04 - 1,13 (m, 2H), 3,67 - 3,82 (m, 3H), 7,13 - 7,26 (m, 4H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ví dụ 345

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl}axetamit



5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (3,40 g, 9,01 mmol) được hòa tan trong DMF (63 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (1,84 g, 10,8 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (7,8 ml, 45 mmol) và HATU (5,48 g, 14,4 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và diclometan và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel được phủ amoniac (10% gradien etyl axetat trong hexan) để tạo thành 2,1 g (độ tinh khiết 50%, hiệu suất 43%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIneg): m/z = 528 $[M-H]^-$

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (350 mg, 660 µmol) được hòa tan trong metanol (15 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (190 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung dịch nước HCl (100 µl, 6,0 M) được bổ sung vào để điều chỉnh đến độ pH = 7. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung

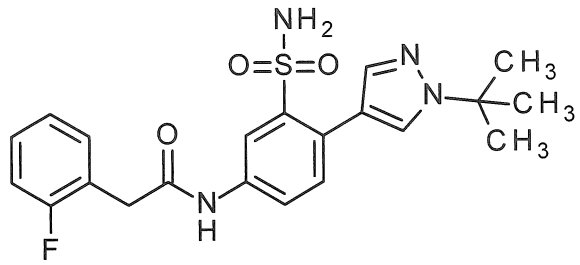
môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (31 mg, độ tinh khiết 80%, hiệu suất 8% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,02 phút; MS (ESIneg): m/z = 473 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,45 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,74 (m, 1H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 2,02 - 2,17 (m, 1H), 3,60 - 3,71 (m, 1H), 3,81 - 3,98 (m, 3H), 5,42 (dd, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ví dụ 346

N-[4-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



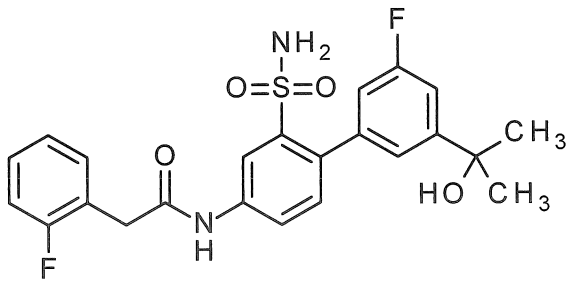
5-Amino-2-(1-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (125 mg, 425 µmol) được hòa tan trong DMF (3,5 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (78,5 mg, 510 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (370 µl, 2,1 mmol) và HATU (258 mg, 679 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h và nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,8 mg, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 7% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,03 phút; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 3,77 (s, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 4H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ví dụ 347

N-[3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit (500 mg, 1,13 mmol) và axit [3-(etoxycarbonyl)-5-flophenyl]boronic (479 mg, 2,26 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (21 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (39,8 mg, 56,5 µmol), triphenylphosphin (14,8 mg, 56,5 µmol) và kali florua (15,1 mg, 260 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon và dung dịch nước kali cacbonat (1,4 ml, 2,0 M, 2,8 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat / hexan) để tạo thành 220 mg (hiệu suất 37%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,28 phút; MS (ESIneg): m/z = 528 $[M-H]^-$

Etyl 2'-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-5-flo-4'-{[(2-flophenyl)axetyl]amino}biphenyl-3-carboxylat (220 mg, 415 µmol) được hòa tan trong THF khô (7,6 ml) và dung dịch metyl magie bromua trong THF (12 ml, 1,0 M, 12 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 18h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, etyl axetat được bổ sung vào, tiếp đó là dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Kết tủa được lọc ra, các pha được phân tách và pha hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (430 mg).

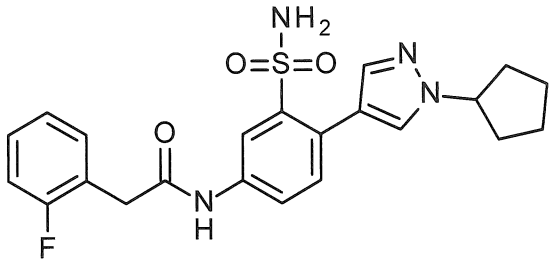
N-[2-{[(Dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit (250 mg, 485 µmol) được hòa tan trong metanol (1,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (430 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (50,2 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 21% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,01 phút; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,98 - 7,10 (m, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 8H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ví dụ 348

N-[4-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)-axetamit



5-Amino-2-(1-xyclopentyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (290 mg, 947 µmol) được hòa tan trong DMF (7,8 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (175 mg, 1,14 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (820 µl, 4,7 mmol) và HATU (576 mg, 1,51 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (2 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (210 µl) ở 80°C

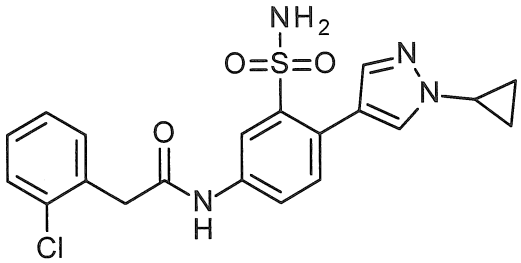
trong 2h. Độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 6N. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (37,1 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 8% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,26 phút; MS (ESIneg): m/z = 441 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,57 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,63 - 4,79 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 4H), 7,28 - 7,49 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ví dụ 349

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (500 mg, 1,09 mmol), 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (510 mg, 2,18 mmol) và kali florua (139 mg, 2,4 mmol) được hòa tan trong DMF khan và đã khử khí (30 ml) và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút, tiếp đó bổ sung bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 µmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 2h ở 100°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (560 mg, 1,15 mmol) được

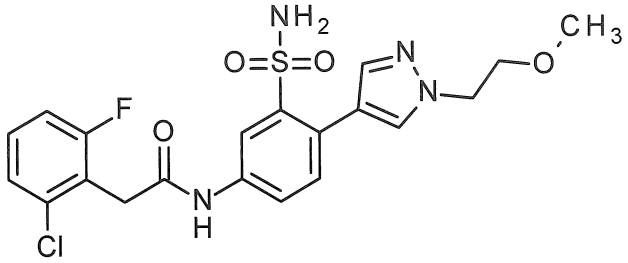
hòa tan trong metanol (54 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (560 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat / hexan) và sau đó bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (192 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 37% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,96 phút; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,10 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 350

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



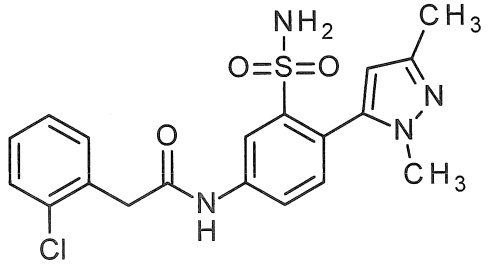
5-Amino-2-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (190 mg, 641 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic (145 mg, 769 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) và HATU (390 mg, 1,03 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (53,8 mg, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 18% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,17 phút; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 7,72 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 351

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



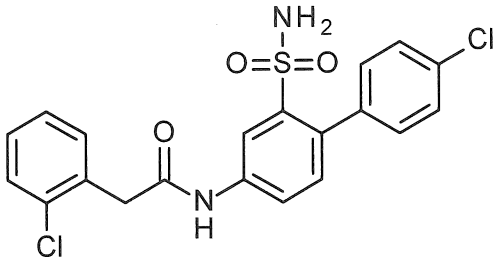
5-Amino-2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzensulfonamit (200 mg, 751 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (154 mg, 901 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (620 µl, 3,8 mmol) và HATU (457 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 5h. Nước và diclometan được bổ sung vào và các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel được phủ amoniac (Biotage, hexan / etyl axetat) và sau đó xử lý bằng tinh chế HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 4% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,87 phút; MS (ESIneg): m/z = 417 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 352

2-(2-clophenyl)-*N*-(4'-clo-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,03 mmol) và axit (4-clophenyl)boronic (243 mg, 1,55 mmol) được hòa tan trong DMF (50 ml) tiếp đó bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (109 mg, 155 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,5 ml, 1,0 M, 2,5 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng (2 bar, 50W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat / hexan) để tạo thành 467 mg (độ tinh khiết 82%, hiệu suất 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,39 phút; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

4'-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamit (467 mg, 1,01 mmol) được hòa tan trong dioxan (4,8 ml) và thiếc(II) clorua dihydrat (1,14 g, 5,04 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy trong 2h ở 70°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua silicagel, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tạo huyền phù trong diclometan và lọc lần nữa. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (230 mg).

4-Amino-4'-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit (110 mg, 254 µmol) được hòa tan trong DMF (1,8 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (52,0 mg, 305 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (210 µl, 1,3 mmol) và HATU (155 mg, 407 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 4h và nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (150 mg).

N-{4'-Clo-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}-2-(2-clophenyl)axetamit (150 mg, 256 µmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) và

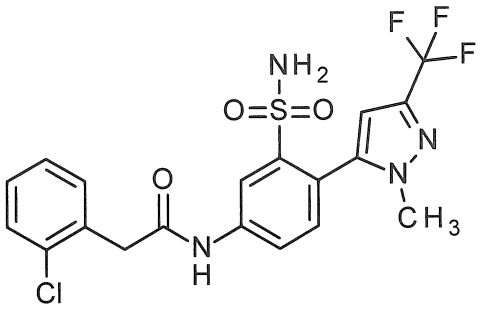
axit trifloaxetic (990 µl, 13 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất thô được cùng chưng cất với toluen. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (29,8 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 25% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,20 phút; MS (ESIneg): m/z = 432 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,89 (s, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 3H), 7,30 - 7,39 (m, 4H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ví dụ 353

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



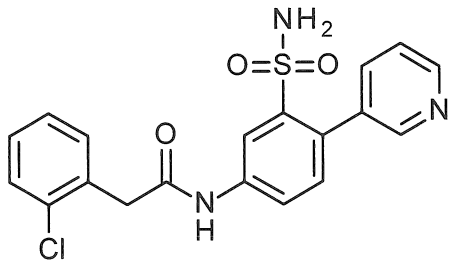
5-Amino-2-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzensulfonamit (300 mg, 937 µmol) được hòa tan trong DMF (6,6 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (192 mg, 1,12 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (820 µl, 4,7 mmol) và HATU (570 mg, 1,50 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,2 mg, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 6% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIneg): m/z = 471 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,59 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 354

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 451 µmol) và axit pyridin-3-ylboronic (83,2 mg, 677 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) tiếp đó bổ sung dung dịch nước kali cacbonat (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (47,7 mg, 67,7 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt trong 30 phút ở 120°C trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (740 mg).

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(pyridin-3-yl)phenyl}axetamit (347 mg, 628 µmol) được hòa tan trong diclometan (5,0 ml) và axit trifloaxetic (5,0 ml, 65 mmol) được bổ sung vào. Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2%

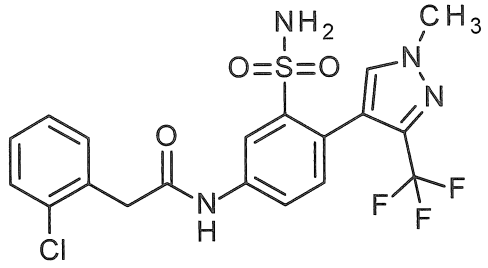
dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (49,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 19% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,85 phút; MS (ESIneg): m/z = 400 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 5H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 2H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49 - 8,59 (m, 2H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 355

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (200 mg, 436 µmol) và axit [1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]boronic (169 mg, 872 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (8,0 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol) và triphenylphosphin (5,72 mg, 21,8 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (250 mg).

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (250 mg, 474 µmol) được hòa tan trong metanol (4,9 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (130 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC

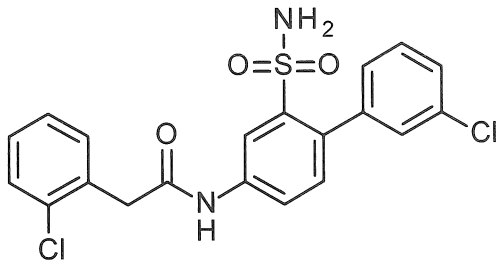
(Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (3,60 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 2% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,20 phút; MS (ESIneg): m/z = 471 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 356

2-(2-clophenyl)-*N*-(3'-clo-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit



2-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (400 mg, 1,03 mmol) và axit (3-clophenyl)boronic (243 mg, 1,55 mmol) được hòa tan trong DMF (20 ml) tiếp đó bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (109 mg, 155 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,5 ml, 1,0 M, 2,5 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng (2 bar, 50W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage, etyl axetat/ hexan) để tạo thành 702 mg.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,39 phút; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

3'-Clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamit (470 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong dioxan (4,9 ml) và thiếc(II)clorua dihydrat (1,15 g, 5,08 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy trong 2h ở 70°C. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua silicagel, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tạo huyền phù trong diclometan và lọc lần nữa. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (652 mg).

4-Amino-3'-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit (200 mg, độ tinh khiết 60%, 277 µmol) được hòa tan trong DMF (2,0 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (56,7 mg, 333 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (230 µl, 1,4 mmol) và HATU (169 mg, 443 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 4h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (170 mg).

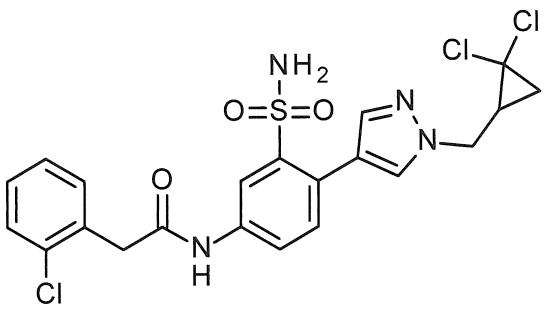
N-{3'-Clo-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}-2-(2-clophenyl)-axetamit (170 mg, 290 µmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) và axit trifloaxetic (1,1 ml) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với toluen. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (22,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 17% qua 4 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,15 phút; MS (ESIneg): m/z = 433 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,35 (m, 3H), 7,38 - 7,42 (m, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 357

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{1-[(2,2-dicloxyclopropyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit (200 mg, 448 µmol) được hòa tan trong DMF (3 ml) và xesi cacbonat (292 mg, 897 µmol), kali iodua (74,5 mg, 448 µmol) và 2-(bromometyl)-1,1-dicloxyclopropan (101 mg, 493 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy trong 18h ở 100°C. Một lượng chất phản ứng giống như vậy được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 24h ở 100°C. Sau đó, nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

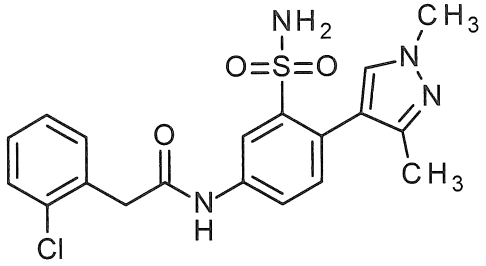
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{1-[(2,2-dicloxyclopropyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)axetamit (302 mg, 531 µmol) được hòa tan trong metanol (4,4 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (4,4 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16h, dung dịch nước natri hydroxit 32% (200 µl) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (6,80 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 2% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,11 phút; MS (ESIneg): m/z = 511 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,57 - 1,71 (m, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ví dụ 358

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



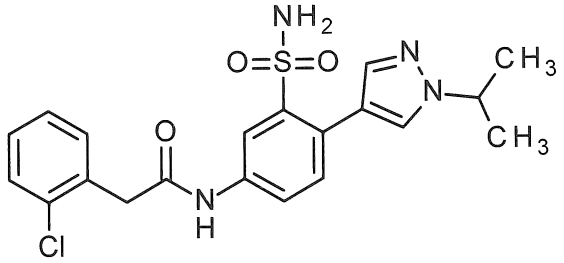
5-Amino-2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (250 mg, 939 µmol) được hòa tan trong DMF (6,6 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (192 mg, 1,13 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (820 µl, 4,7 mmol) và HATU (571 mg, 1,50 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (4 ml) và dung dịch nước natri hydroxit 32% (210 µl) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2h. Sau đó, phản ứng được trung hòa bằng HCl 6Nvà nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách, pha hữu cơ được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất cuối cùng (19,6 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 4% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIneg): m/z = 417 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,99 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 359

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



2-Clo-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 2,11 mmol) và 1-(propan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (998 mg, 4,23 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (28 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (74,4 mg, 106 µmol), triphenylphosphin (27,7 mg, 106 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (3,2 ml, 2,0 M, 6,3 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 120°C trong lò vi sóng (4 bar / 40W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với metanol và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (700 mg).

5-Nitro-2-[1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (700 mg, 2,26 mmol) được hòa tan trong THF (230 ml) và metanol (50 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 245 mg, 2,30 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (600 mg).

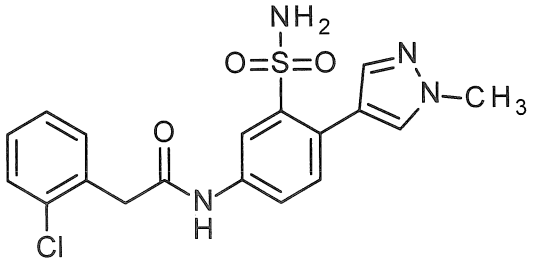
5-Amino-2-[1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (300 mg, 1,07 mmol) được hòa tan trong DMF (7,5 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (219 mg, 1,28 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (880 µl, 5,4 mmol) và HATU (651 mg, 1,71 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (66,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 14% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,27 phút; MS (ESIneg): m/z = 431 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,45 (d, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 360

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (900 mg, 1,96 mmol) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (490 mg, 2,35 mmol) được hòa tan trong DMF (25 ml) tiếp đó bổ sung kali florua (251 mg, 4,32 mmol). Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (CAS 53199-31-8) (50,1 mg, 98,1 µmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C. Hỗn hợp được lọc qua bộ lọc sợi thủy tinh và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được xử lý một hoặc nhiều lần bằng quy trình phản ứng nêu trên. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,39 g).

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit (2,39 g, 5,20 mmol) được hòa tan trong metanol (80 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (80 ml) ở nhiệt độ trong phòng. UPLC chỉ ra phản ứng chưa kết thúc, dung dịch amoniac 25% (80 ml) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (Biotage,

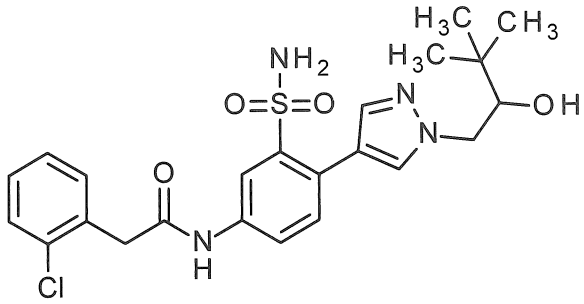
10% etanol trong diclometan) tiếp đó HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (327 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 15% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,86 phút; MS (ESIneg): m/z = 403 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,78 - 3,96 (m, 5H), 7,17 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 361

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(2-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit (250 mg, 561 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và 2-*tert*-butyloxiran (1,68 g, 16,8 mmol) và xesi cacbonat (365 mg, 1,12 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 130°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (306 mg).

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-{1-[2-hydroxy-3,3-dimetylbutyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit (306 mg, 560 µmol) được hòa tan trong metanol (5,8 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (480 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch

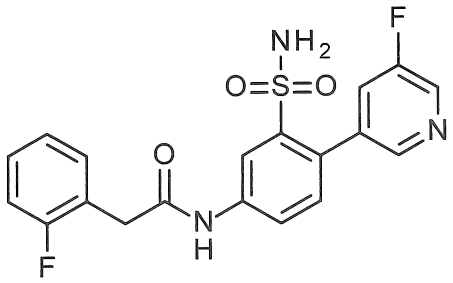
amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (8,80 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 3% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,28 phút; MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,93 (s, 9H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 3,85 - 3,93 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 362

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)-axetamit (750 mg, 1,70 mmol) và axit (5-flopyridin-3-yl)boronic (478 mg, 3,39 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (15 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (59,7 mg, 84,8 µmol) và triphenylphosphin (22,2 mg, 84,8 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (970 mg).

N-[3-{[(Dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(5-flopyridin-3-yl)phenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit (970 mg, 2,12 mmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. UPLC chỉ ra phản ứng chưa kết thúc, và dung dịch amoniac 25% (50 ml) được bổ sung lần nữa. Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng

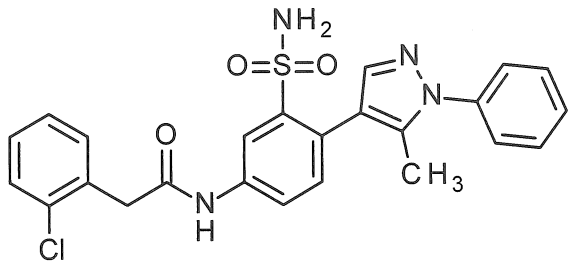
HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (126 mg, độ tinh khiết 99%, hiệu suất 15% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,83 phút; MS (ESIneg): m/z = 402 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,80 (s, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 5H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,33 - 8,44 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 363

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (170 mg, 583 µmol) và 5-metyl-1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (248 mg, 874 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (7,8 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (20,5 mg, 29,1 µmol), triphenylphosphin (7,64 mg, 29,1 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (730 µl, 2,0 M, 1,5 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (210 mg). Nhóm bảo vệ được loại bỏ một phần trong các điều kiện phản ứng. Hỗn hợp được xử lý bằng bước tiếp theo.

2-(5-Metyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (210 mg, 586 µmol) được hòa tan trong metanol (30 ml) và THF (59 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 63,6 mg, 598 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua

Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (190 mg).

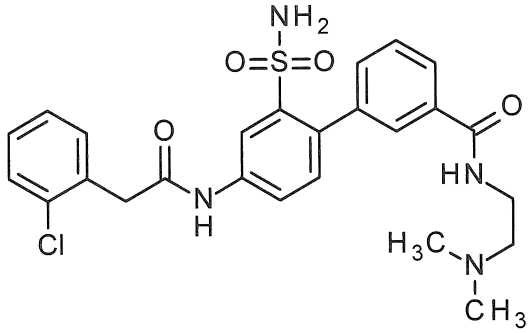
5-Amino-2-(5-metyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (190 mg, 579 µmol) được hòa tan trong DMF (4,1 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (118 mg, 694 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (500 µl, 2,9 mmol) và HATU (352 mg, 926 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (5 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (130 µl) ở 45°C cho đến khi việc khử bảo vệ kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 3% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,35 phút; MS (ESIneg): m/z = 479 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,62 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ví dụ 364

4'-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-*N*-[2-(dimetylamino)etyl]-2'-sulfamoylbiphenyl-3-carboxamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (300 mg, 654 µmol) và *N*-[2-(dimetylamino)etyl]-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit (229 mg, 719 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (13 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (23,0 mg, 32,7 µmol) và triphenylphosphin (8,58 mg, 32,7 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (2,0 ml, 1,0 M, 2,0 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 2h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (350 mg).

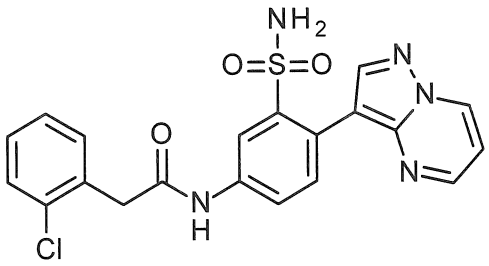
4'-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-*N*-[2-(dimetylamino)etyl]-2'-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}biphenyl-3-carboxamit (350 mg, 614 µmol) được hòa tan trong metanol (40 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (40 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (19,5 mg, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 6% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIneg): m/z = 513 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (600MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,20 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 10,63 (s, 1H).

Ví dụ 365

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (229 mg, 680 µmol) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (250 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (9,1 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (23,9 mg, 34,0 µmol), triphenylphosphin (8,92 mg, 34,0 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (850 µl, 2,0 M, 1,7 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 4h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cho phân bố giữa diclometan và nước. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (260 mg).

N-[(Dimetylamino)metyliden]-5-nitro-2-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzensulfonamit (260 mg, 694 µmol) được hòa tan trong metanol (30 ml) và THF (70 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 75,4 mg, 708 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzensulfonamit (330 mg, 958 µmol) được hòa tan trong DMF (6,7 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (196 mg, 1,15 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-

diisopropyletylamin (830 µl, 4,8 mmol) và HATU (583 mg, 1,53 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (480 mg).

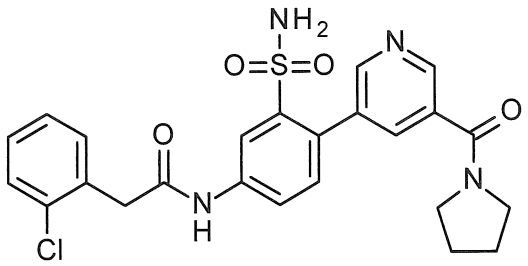
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenyl]axetamit (450 mg, 905 µmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (100 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,60 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 2% qua 4 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,90 phút; MS (ESIneg): m/z = 440 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,51 - 8,61 (m, 1H), 9,11 - 9,21 (m, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ví dụ 366

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (250 mg, 545 µmol) và pyrolidin-1-yl[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]metanon (165 mg, 545 µmol) được hòa tan trong DMF

(10 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), triphenylphosphin (7,15 mg, 27,2 µmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và dung dịch nước kali cacbonat (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (280 mg).

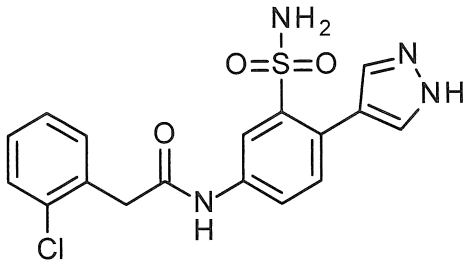
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)pyridin-3-yl]phenyl)axetamit (280 mg, 505 µmol) được hòa tan trong metanol (25 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (67,3 mg, độ tinh khiết 97%, hiệu suất 26% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,89 phút; MS (ESIneg): m/z = 497 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,73 - 1,99 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 3H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,82 - 7,89 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 367

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl}axetamit (197 mg, 414 µmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) và axit trifloaxetic (950 µl, 12 mmol) được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục ở

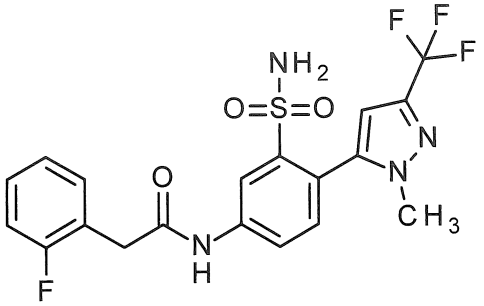
nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (30,9 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 18%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,89 phút; MS (ESIneg): m/z = 389 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,70 - 7,91 (m, 2H), 7,91 - 8,11 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ví dụ 368

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



2-Clo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (550 mg, 1,89 mmol) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol (1,04 g, 3,77 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (25 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), triphenylphosphin (24,7 mg, 94,3 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (660 mg).

2-[1-Metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-5-nitrobenzensulfonamit (660 mg, 1,88 mmol) được hòa tan trong metanol (30 ml) và THF (30 ml) và bình thót cổ được

xối sạch bằng nitơ. Platin trên than (5% lượng nạp, 375 mg, 1,92 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (600 mg). Việc khử bảo vệ một phần được quan sát trong các điều kiện phản ứng, hỗn hợp được xử lý bằng bước tiếp theo.

5-Amino-2-[1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzensulfonamit (300 mg, 937 µmol) được hòa tan trong DMF (7,8 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (173 mg, 1,12 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (820 µl, 4,7 mmol) và HATU (570 mg, 1,50 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm.

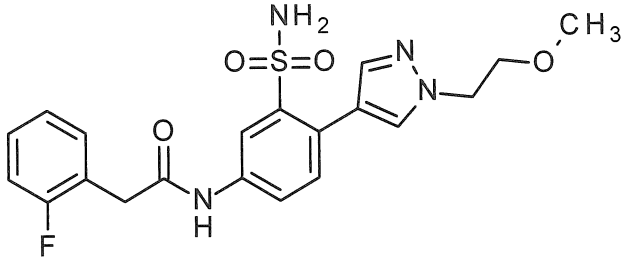
Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol (20 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (1,6 ml) ở 80°C trong 2h. Phản ứng được trung hòa và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,2 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 2% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIneg): m/z = 455 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 5H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 369

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



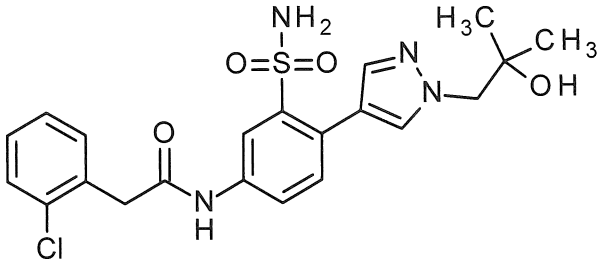
5-Amino-2-[1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (190 mg, 641 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (119 mg, 769 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) và HATU (390 mg, 1,03 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h, Sau đó, nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (66,4 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 23%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,96 phút; MS (ESIneg): m/z = 529 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ví dụ 370

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit (180 mg, 404 µmol) được hòa tan trong DMF (4 ml), 2,2-dimetyloxiran (1,3 ml, 14 mmol) và xesi cacbonat (263 mg, 807 µmol) được bổ sung

vào và phản ứng được gia nhiệt trong 30 phút ở 130°C trong lò vi sóng (2 bar / 35W). Sau đó, hỗn hợp được lọc, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (250 mg).

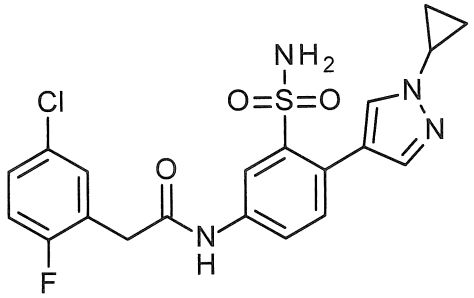
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]phenyl)axetamit (250 mg, 483 µmol) được hòa tan trong metanol (5,0 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (270 µl) ở 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, sản phẩm thô được hòa tan trong diclometan và rửa bằng nước. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%) sau đó Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (2,60 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,88 phút; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,09 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ví dụ 371

2-(5-Clo-2-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



5-Amino-2-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzen-sulfonamit (200 mg, 600 µmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và axit (5-clo-2-flophenyl)axetic (136 mg, 720 µmol) được bổ sung vào,

tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (520 µl, 3,0 mmol) và HATU (456 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và etyl axetat được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

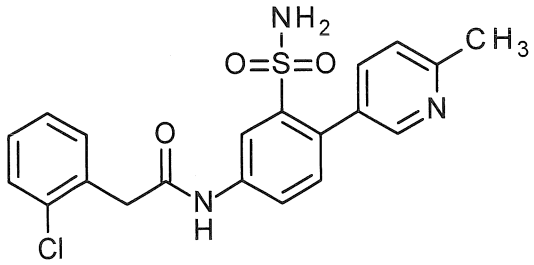
2-(5-Clo-2-flophenyl)-*N*-[4-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (302 mg, 600 µmol) được hòa tan trong metanol (5,0 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (5,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16h, một lượng amoniac giống như vậy được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục cho đến khi phản ứng kết thúc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,6 mg, độ tinh khiết 96%, hiệu suất 10% qua các bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,99 phút; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (600MHz, CD_3OD): δ [ppm]= 1,03 - 1,08 (m, 2H), 1,13 - 1,19 (m, 2H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ví dụ 372

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(6-metylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-Bromo-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit (200 mg, 595 µmol) và 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (261 mg, 1,19 mmol) được hòa tan trong *n*-propanol (55 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (20,9 mg, 29,7 µmol), triphenylphosphin (10,8 mg, 29,7 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (890 µl, 2,0 M, 1,8 mmol) được bổ sung vào.

Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. Việc khử bảo vệ được quan sát trong các điều kiện phản ứng và sulfonamit tự do được xử lý bằng bước tiếp theo.

2-(6-Metylpyridin-3-yl)-5-nitrobenzensulfonamit (450 mg, 1,53 mmol) được hòa tan trong metanol (70 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 167 mg, 1,56 mmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được cùng chưng cất với THF và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (400 mg).

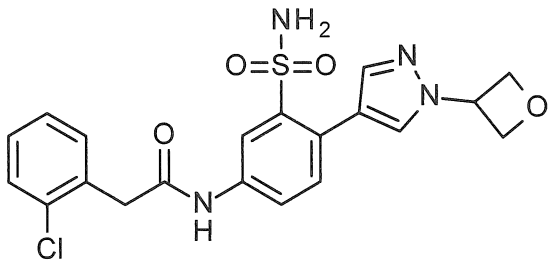
5-Amino-2-(6-metylpyridin-3-yl)benzensulfonamit (200 mg, 760 µmol) được hòa tan trong DMF (5,3 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (155 mg, 911 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (630 µl, 3,8 mmol) và HATU (462 mg, 1,22 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (33,3 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 10% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIneg): m/z = 414 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,11 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,20 - 7,39 (m, 6H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 373

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-axetamit



2-Bromo-5-nitrobenzensulfonamit (100 mg, 356 µmol) và 1-(oxetan-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (107 mg, 427 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (4,8 ml) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (12,5 mg, 17,8 µmol), triphenylphosphin (4,67 mg, 17,8 µmol) và dung dịch nước kali cacbonat (530 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được sục bằng argon trong 5 phút và phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trong lò vi sóng (4 bar / 40W). Sau đó, hỗn hợp được lọc qua Celite, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được cùng chưng cất với metanol và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (120 mg).

5-Nitro-2-[1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (120 mg, 370 µmol) được hòa tan trong THF (37 ml) và bình thót cổ được xối sạch bằng nitơ. Paladi trên than (10% lượng nạp, 40,2 mg, 377 µmol) được bổ sung vào và bình thót cổ được hút chân không và sau đó xối sạch bằng hydro (1 bar). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (110 mg).

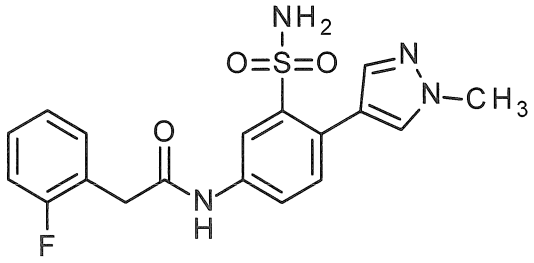
5-Amino-2-[1-(oxetan-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit (110 mg, 374 µmol) được hòa tan trong DMF (2,6 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (76,5 mg, 448 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (330 µl, 1,9 mmol) và HATU (227 mg, 598 µmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (38,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 22% qua 3 bước).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,09 phút; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 4,86 - 5,00 (m, 4H), 5,54 - 5,68 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,51 (m, 3H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,27 - 8,35 (m, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ví dụ 374

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



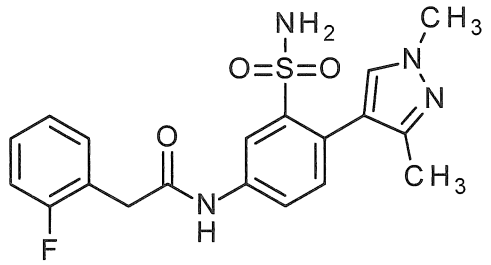
5-Amino-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (200 mg, 793 µmol) được hòa tan trong DMF (6,6 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (147 mg, 951 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (350 µl, 4,0 mmol) và HATU (482 mg, 1,27 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (75,6 mg, độ tinh khiết 95%, hiệu suất 23%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,90 phút; MS (ESIneg): m/z = 387 $[M-H]^-$

^1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,76 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,12 - 7,27 (m, 4H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ví dụ 375

N-[4-(1,3-Dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



Hỗn hợp gồm nguyên liệu ban đầu (dimetylamino)metylen được bảo vệ / không được bảo vệ được sử dụng:

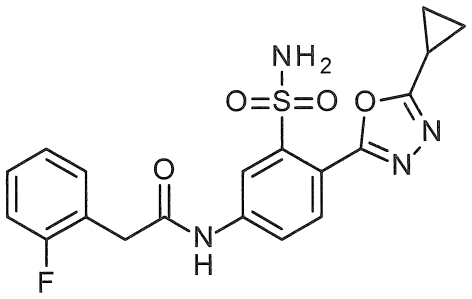
5-Amino-2-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit (250 mg, 939 µmol) được hòa tan trong DMF (7,8 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (174 mg, 1,13 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (820 µl, 4,7 mmol) và HATU (571 mg, 1,50 mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18h. Diclometan và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan lại trong metanol (10 ml) và xử lý bằng dung dịch nước natri hydroxit 32% (0,2 ml) ở 80°C trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa và nước và diclometan được bổ sung vào. Các pha được phân tách và các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (28,0 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 7%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,99 (s, 3H), 3,77 (s, 5H), 6,91 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ví dụ 376

N-[4-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)-axetamit



5-Amino-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-benzensulfonamit (100 mg, 298 µmol) được hòa tan trong DMF (5,0 ml) và axit (2-flophenyl)axetic (55,2 mg, 358 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (260 µl, 1,5 mmol) và HATU (227 mg, 596 µmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (290 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

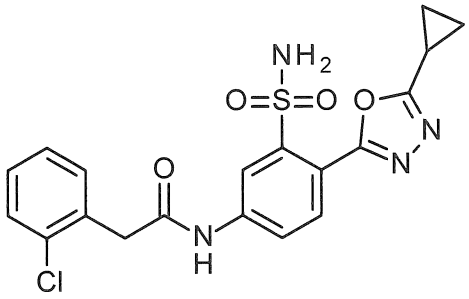
N-[4-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit (290 mg, 615 µmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac đặc (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất nêu ở đề mục dạng tinh khiết thu được sau khi tinh chế HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (56,8 mg, độ tinh khiết 98%, hiệu suất 22% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}*H*-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,07 - 1,22 (m, 4H), 2,34 (tt, 1H), 3,82 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 377

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-axetamit



5-Amino-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N*-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit (100 mg, 298 µmol) được hòa tan trong DMF (5,0 ml) và axit (2-clophenyl)axetic (61,0 mg, 358 µmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (260 µl, 1,5 mmol) và HATU (227 mg, 596 µmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau đó, 0,5 đương lượng tất cả các chất phản ứng được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 16h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng giấy lọc Whatman và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (340 mg).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

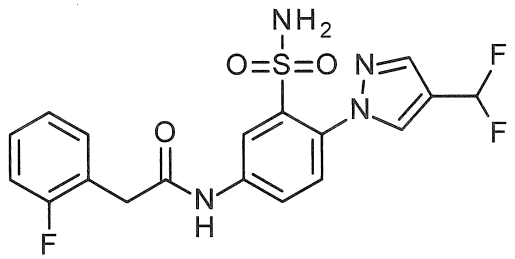
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-{[(dimetylamino)-metyliden]sulfamoyl}phenyl]axetamit (340 mg, 697 µmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac đặc (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô thu được sau khi tinh chế HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (56,6 mg, độ tinh khiết 93%, hiệu suất 17% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,06 - 1,22 (m, 4H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 378

N-{4-[4-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



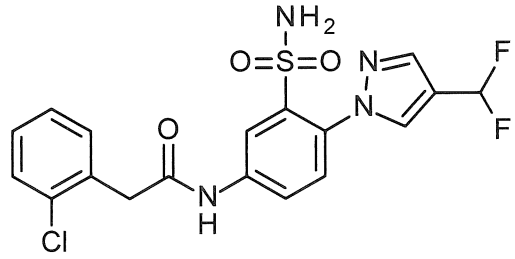
Theo các quy trình chung GP2.3 và GP6.1, 2-[4-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 0,670 mmol), và axit (2-flophenyl)axetic (154 mg, 1,00 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,41 - 8,44 (m, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 379

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP2.3 và GP6.1, 2-[4-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-*N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 0,670 mmol), và axit (2-clophenyl)axetic (154 mg, 1,00 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng

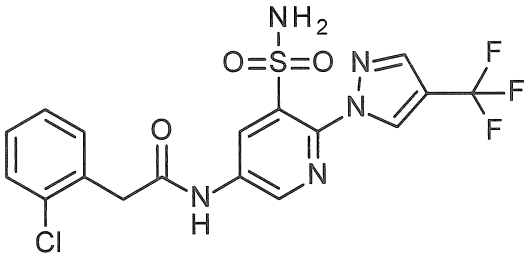
HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút, MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 – 8,44 (m, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ví dụ 380

2-(2-clophenyl)-*N*-{5-sulfamoyl-6-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}axetamit



5-Amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-sulfonamit (250 mg, 690 µmol) và axit (2-clophenyl)axetic (177 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong DMF (10 ml) và *N,N*-diisopropyletylamin (600 µl, 3,4 mmol) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (310 µl, 1,0 mmol) được bổ sung lần lượt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và etyl axetat và nước được bổ sung vào. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được làm khô bằng giấy lọc Whatman. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (400 mg).

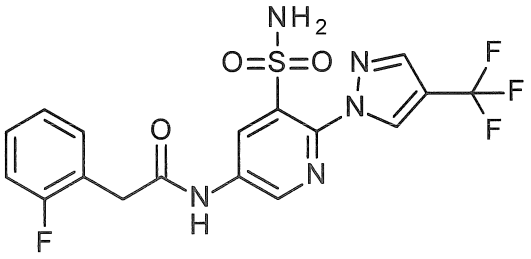
2-(2-clophenyl)-*N*-(5-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-6-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl)axetamit (400 mg, 777 µmol) được hòa tan trong metanol (37 ml) và xử lý bằng 40% dung dịch nước natri hydroxit (24 µl, 1,9 mmol) trong 1h ở 50°C. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) để tạo thành 3,8 mg hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết 95%, hiệu suất 1% qua 2 bước).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,95 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ví dụ 381

2-(2-flophenyl)-*N*-{5-sulfamoyl-6-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}axetamit



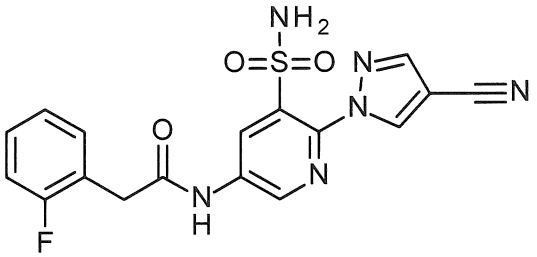
Hợp chất nêu ở đề mục này thu được tương tự với Ví dụ 380 bắt đầu từ 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metyliden]-2-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridin-3-sulfonamit (250 mg, 690 µmol) trong 2 bước sau khi tinh chế HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (12,8 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 4%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,85 (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ví dụ 382

N-[6-(4-Xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit



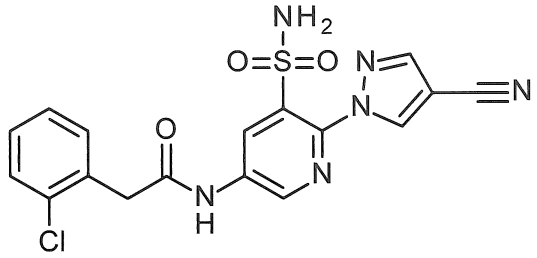
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit thô (200 mg) và axit (2-flophenyl)axetic (145 mg, 0,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (13 mg, 0,0325 mmol, hiệu suất 2% qua 5 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,96 phút, MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,63 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ví dụ 383

2-(2-clophenyl)-*N*-[6-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit



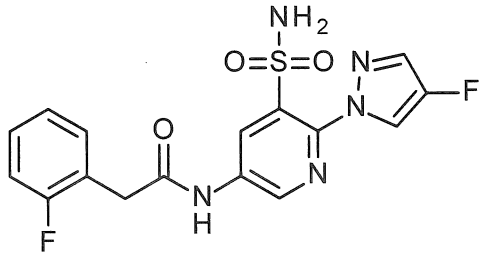
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit thô (55 mg) và axit (2-clophenyl)axetic (41 mg, 0,26 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này. Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tủa trong quá trình phản ứng và thu được bằng cách lọc, không cần tinh chế thêm (20,5 mg, 0,0492 mmol, hiệu suất 9% qua 5 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).

Ví dụ 384

2-(2-flophenyl)-*N*-[6-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit



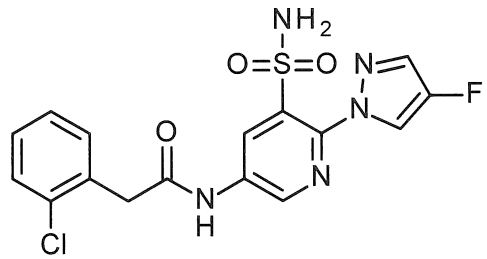
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit thô (150 mg) và axit (2-flophenyl)axetic (111 mg, 0,72 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (24 mg, 0,061 mmol, hiệu suất 8% qua 5 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút, MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 385

2-(2-clophenyl)-*N*-[6-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit



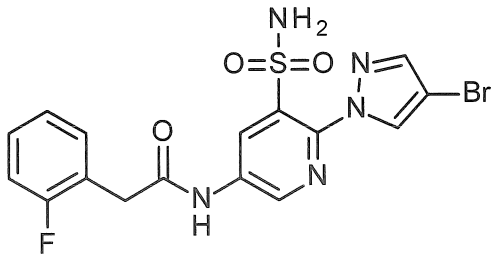
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit thô (150 mg) và axit (2-clophenyl)axetic (123 mg, 0,72 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (25 mg, 0,061 mmol, hiệu suất 8% qua 5 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 386

N-[6-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit



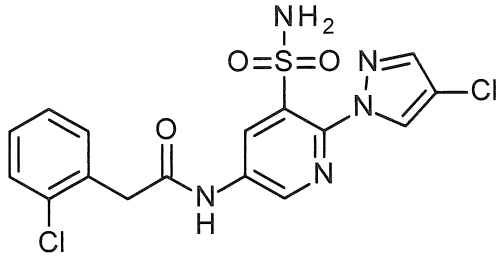
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit thô (84 mg) và axit (2-flophenyl)axetic (50,5 mg, 0,33 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm mong muốn được kết tủa trong quá trình phản ứng và thu được bằng cách lọc, không cần tinh chế thêm (14 mg, 0,0308 mmol, hiệu suất 12% qua 5 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút, MS (ESIpos): m/z = 454/456 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 387

2-(2-clophenyl)-*N*-[6-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit



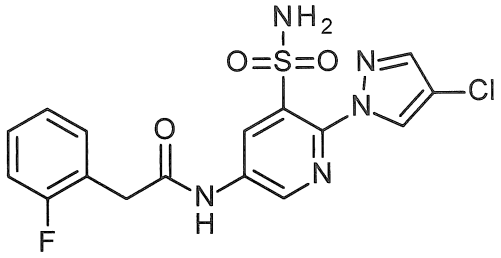
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit thô (100 mg) và axit (2-clophenyl)axetic (77,8 mg, 0,46 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành 2 hợp chất nêu ở đề mục này. Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tủa trong quá trình phản ứng và thu được bằng cách lọc, không cần tinh chế thêm (38 mg, 0,0891 mmol, hiệu suất 27% qua 5 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút, MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 388

N-[6-(4-Clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit



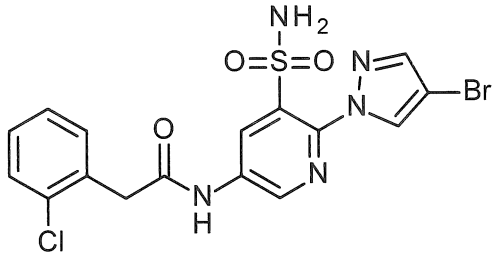
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit thô (100 mg) và axit (2-flophenyl)axetic (70 mg, 0,46 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này. Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tủa trong quá trình phản ứng và thu được bằng cách lọc, không cần tinh chế thêm (8 mg, 0,0195 mmol, hiệu suất 6% qua 5 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 389

N-[6-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-clophenyl)-axetamit



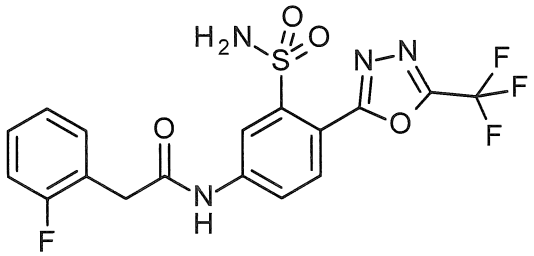
Theo quy trình chung GP6.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit thô (84 mg) và axit (2-clophenyl)axetic (55,9 mg, 0,33 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này. Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tủa trong quá trình phản ứng và thu được bằng cách lọc, không cần tinh chế thêm (20 mg, 0,0425 mmol, hiệu suất 17% qua 5 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút, MS (ESIpos): m/z = 470/472 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 390

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit



2-(2-flophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit (268 mg, 451 µmol) được hòa tan trong diclometan (7,3 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,7 mL, 23 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 99%).

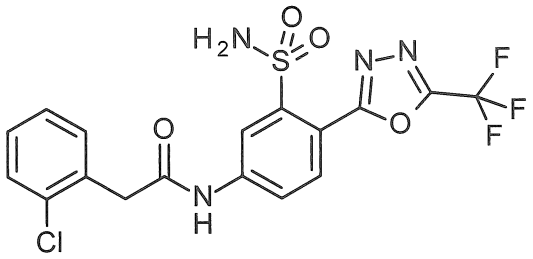
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút

MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,85 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 391

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit (276 mg, 451 µmol) được hòa tan trong diclometan (7,3 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,7 mL, 23 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23 mg, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 95%).

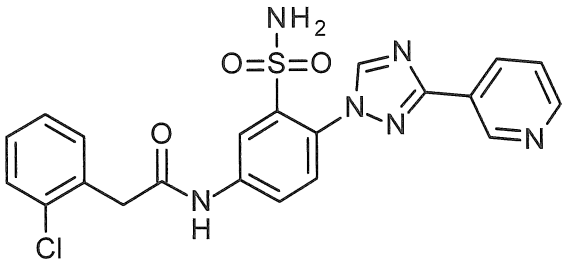
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút

MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 392

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[3-(pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



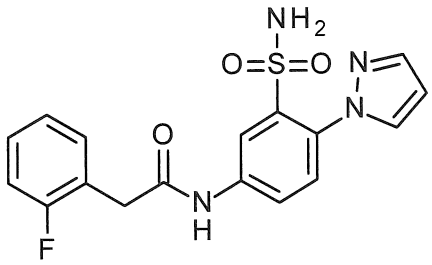
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin (283 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (197 mg, 1,15 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit trifloaxetic) (10 mg, 0,0213 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 96%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,48 (dt, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 393

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.3, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 0,65 mmol), 1*H*-pyrazol (66 mg, 0,97 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (120 mg, 0,78 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước

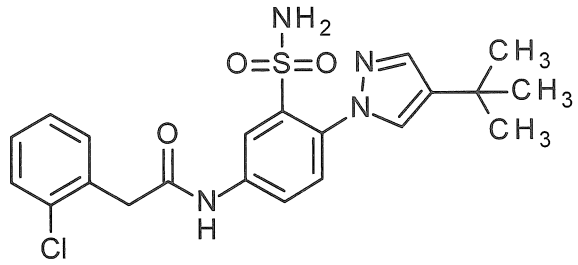
+ 0,1% axit formic) (11 mg, 0, 294 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 6,51 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 394

N-[4-(4-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol (241 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (28 mg, 0,0626 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,27 (s, 9H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 5,52 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

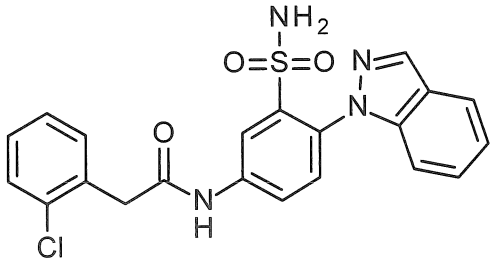
Ví dụ 395 và Ví dụ 396

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 2*H*-indazol (229 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (321 mg, 1,88 mmol) được biến đổi mà không

cần tinh chế hợp chất trung gian thành hai hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)).

Ví dụ 395

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



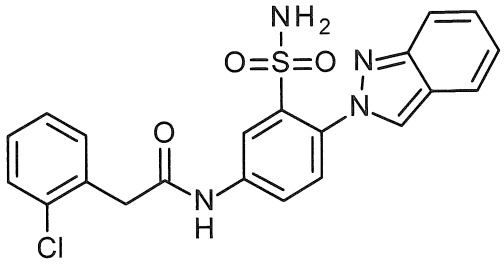
58 mg, 0,132 mmol, hiệu suất 10% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 (ddd, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (dt, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ví dụ 396

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



14 mg, 0,0318 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

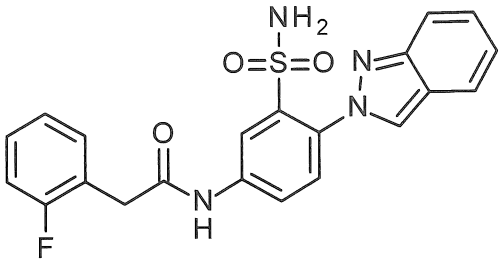
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,14 (ddd, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,64 (br s, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 397 và Ví dụ 398

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 2*H*-indazol (229 mg, 1,94 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (290 mg, 1,88 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành hai hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)).

Ví dụ 397

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



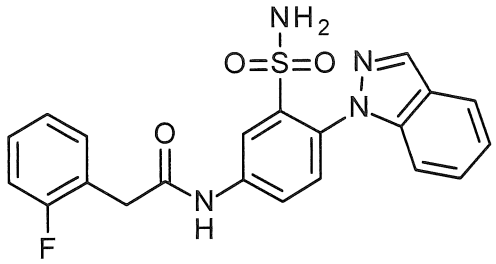
15 mg, 0,0353 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 (td, 1H), 7,63 (br s, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 398

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



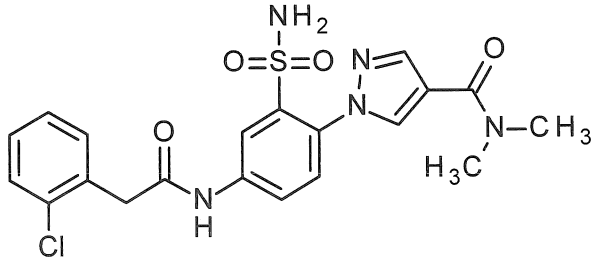
70 mg, 0,0165 mmol, hiệu suất 13% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ví dụ 399

1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamit



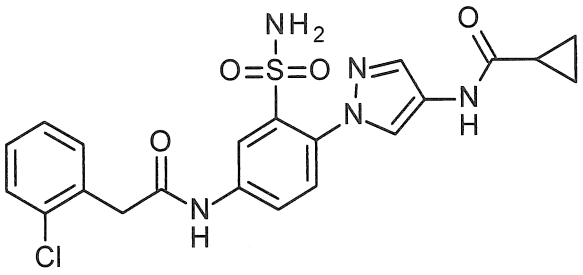
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), *N*,*N*-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (270 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (35 mg, 0,0758 mmol, hiệu suất 6% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,97 (br s, 3H), 3,18 (br s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 400

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclopropancarboxamit



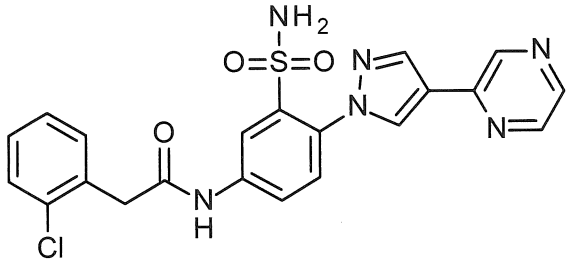
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), *N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)xyclopropancarboxamit (293 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (44 mg, 0,0928 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,76 - 0,82 (m, 4H), 1,72 (quin, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 401

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin (283 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ

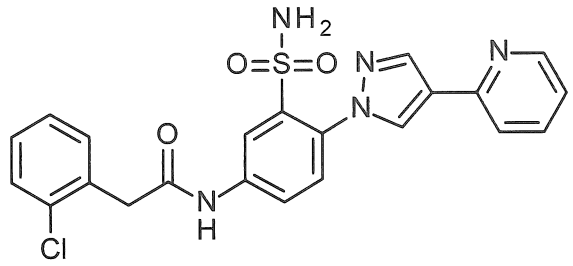
100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (41 mg, 0,0874 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 402

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



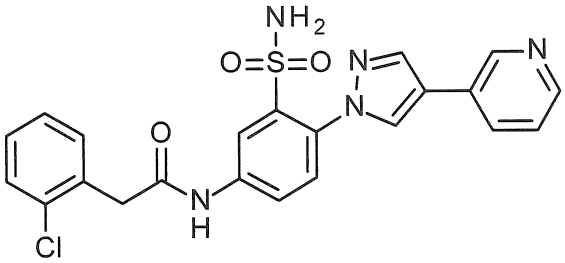
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 2-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin (281 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (54 mg, 0,115 mmol, hiệu suất 9% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,91 phút; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,24 (ddd, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,57 (ddd, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 403

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



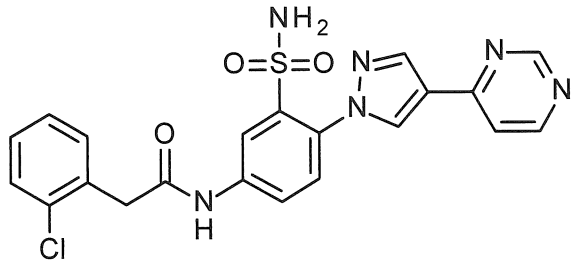
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin (281 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (20 mg, 0,0427 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,09 (dt, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ví dụ 404

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 0,65 mmol), 4-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin (142 mg, 0,97 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (162 mg, 0,95 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó HPLC điều chế (Waters

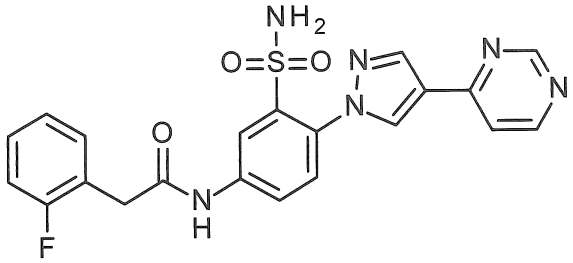
XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (6,1 mg, 0,0130 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 405

2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (250 mg, 0,65 mmol), 4-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin (142 mg, 0,97 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (146 mg, 0,95 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (7,3 mg, 0,0161 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

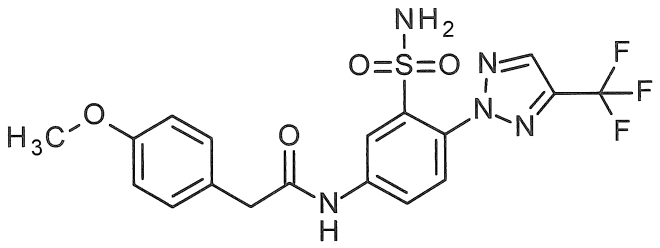
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 6,50 - 8,00 (very broad peak trong the baseline, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 406 và 407

Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6,3, hỗn hợp chất đồng phân vị trí gồm *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit và *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit (159 mg, 0,404 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic (99,8 mg, 0,60 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành các hợp chất nêu ở đề mục này, các hợp chất này được tinh chế và tách bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)).

Ví dụ 406

2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit



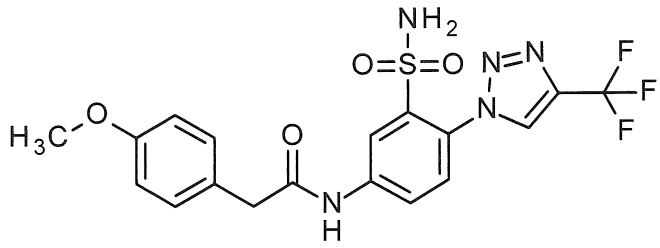
17 mg, 0,0373 mmol, hiệu suất 9% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,99 phút; MS (ESIneg): m/z = 454 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,64 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 407

2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



48 mg, 0,105 mmol, hiệu suất 26% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,81 phút; MS (ESIneg): m/z = 454 $[M-H]^-$

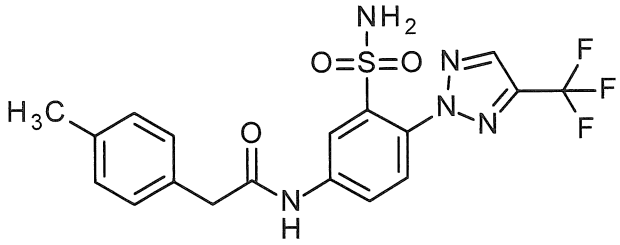
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (br s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 408 và 409

Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6,3, hỗn hợp chất đồng phân vị trí gồm *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit và *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit (159 mg, 0,404 mmol) và axit (4-metylphenyl)axetic (90,1 mg, 0,60 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành các hợp chất nêu ở đề mục này, các hợp chất này được tinh chế và tách bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)).

Ví dụ 408

2-(4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit



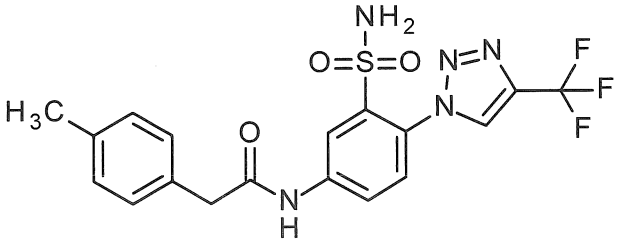
12,4 mg, 0,0282 mmol, hiệu suất 7% qua 3 bước, độ tinh khiết 98%, sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic)

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,19 phút; MS (ESIneg): m/z = 438 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,01 (dd 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 409

2-(4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



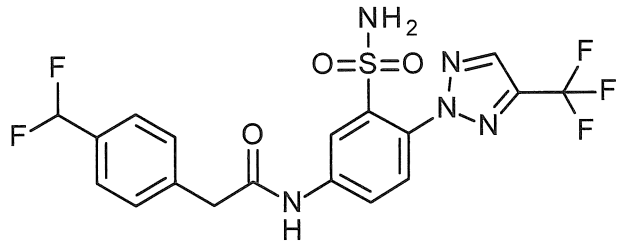
22,3 mg, 0,0507 mmol, hiệu suất 13% qua 3 bước, độ tinh khiết 98%

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIneg): m/z = 438 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,62 (br s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 410

2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit



Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit (48 mg, 0,123 mmol), và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic (36,5 mg, 0,20 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được

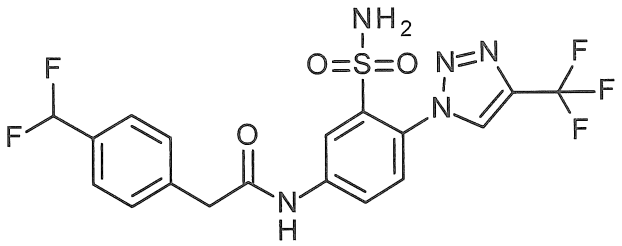
kết tủa ra khỏi hỗn hợp phản ứng sau bước cuối cùng (15 mg, 0,0316 mmol, hiệu suất 26% qua 3 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIneg): m/z = 474 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 411

2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



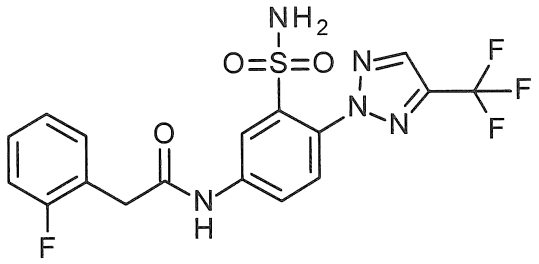
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit (45 mg, 0,115 mmol), và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic (40 mg, 0,22 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (16 mg, 0,0337 mmol, hiệu suất 29% qua 3 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,88 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,82 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,37 - 7,60 (m, 6H), 7,67 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ví dụ 412

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit



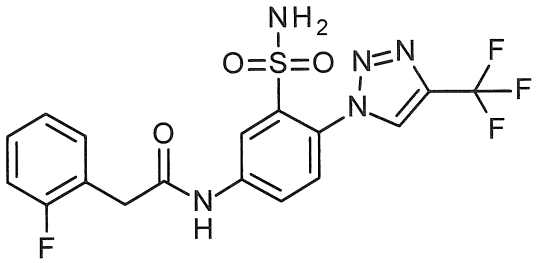
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit (48 mg, 0,123 mmol), và axit (2-flophenyl)axetic (30,2 mg, 0,20 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (3 mg, 0,00677 mmol, hiệu suất 6% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIneg): m/z = 442 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,51 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 413

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



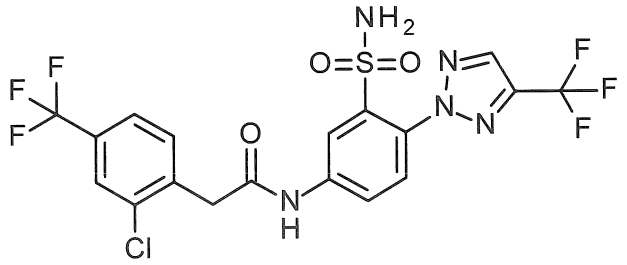
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit (45 mg, 0,115 mmol), và axit (2-flophenyl)axetic (33,2 mg, 0,22 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (21 mg, 0,0474 mmol, hiệu suất 41% qua 3 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 414

2-[2-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit



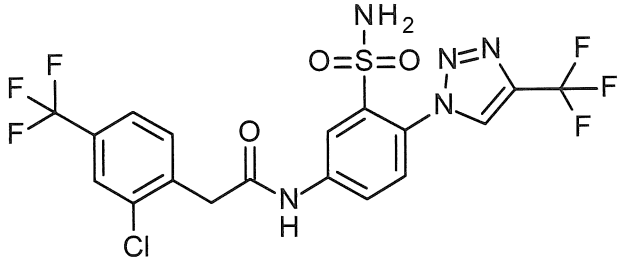
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit (48 mg, 0,123 mmol), và axit [2-clo-4-(triflometyl)phenyl]axetic (46,7 mg, 0,20 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (5 mg, 0,00947 mmol, hiệu suất 5% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,29 phút; MS (ESIneg): m/z = 526 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,06 (s, 2H), 7,46 (br s, 2H), 7,68 - 7,78 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 415

2-[2-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



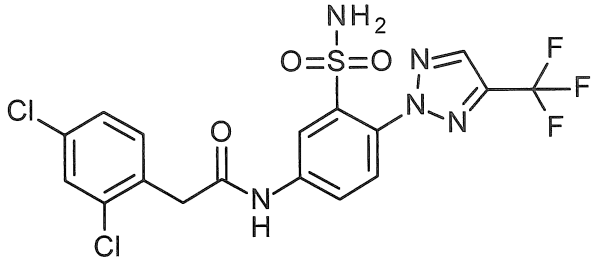
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit (45 mg, 0,115 mmol), và axit [2-clo-4-(triflometyl)phenyl]axetic (51,4 mg, 0,22 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (17 mg, 0,0322 mmol, hiệu suất 28% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,06 (s, 2H), 7,57 (br s, 2H), 7,65 - 7,77 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 416

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit



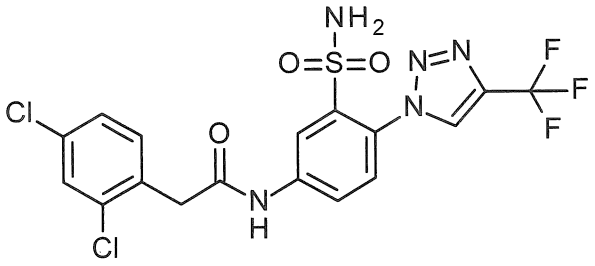
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit (48 mg, 0,123 mmol), và axit (2,4-diclophenyl)axetic (40,2 mg, 0,20 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được kết tủa ra khỏi hỗn hợp phản ứng sau bước cuối cùng (26 mg, 0,0526 mmol, hiệu suất 43% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIneg): m/z = 492 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ví dụ 417

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit



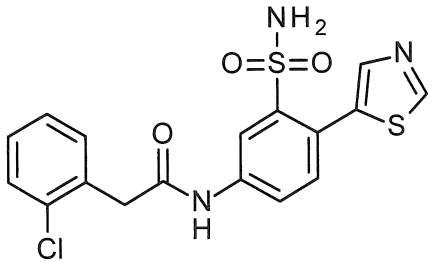
Theo các quy trình chung GP2.4 và GP6.4, *N*-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit (45 mg, 0,115 mmol), và axit (2,4-diclophenyl)axetic (44,1 mg, 0,22 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)) (17 mg, 0,0344 mmol, hiệu suất 30% qua 3 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,53 - 7,71 (m, 4H), 7,97 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 418

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]axetamit



Theo quy trình chung GP8.1, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (150 mg, 0,33 mmol) và 5-bromo-1,3-thiazol (97,3 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác

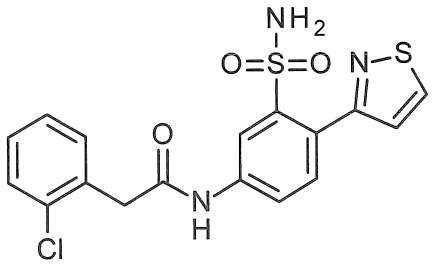
(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (5,9 mg, 0,0145 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 419

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]axetamit



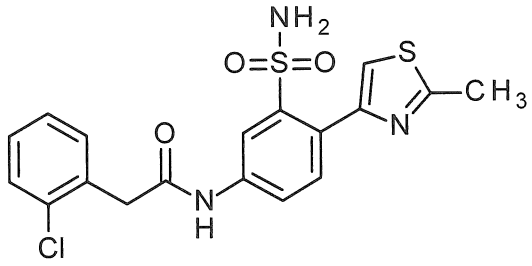
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 3-bromo-1,2-thiazol (195 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (2,9 mg, 0,00711 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 420

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



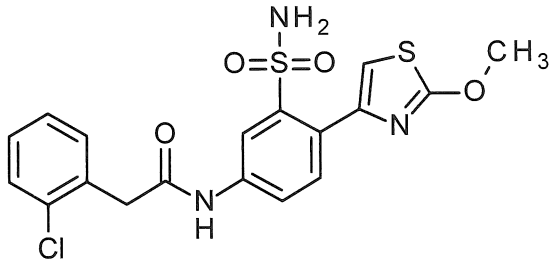
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-2-metyl-1,3-thiazol (211 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (19 mg, 0,0450 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,73 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 421

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metoxy-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



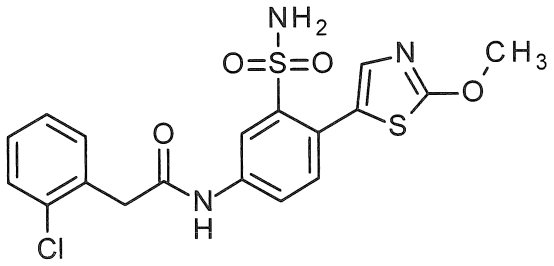
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-2-metoxy-1,3-thiazol (230 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (25 mg, 0,057 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 422

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metoxy-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



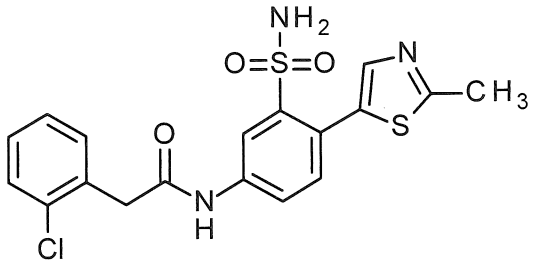
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2-metoxy-1,3-thiazol (230 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (23 mg, 0,0525 mmol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 423

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



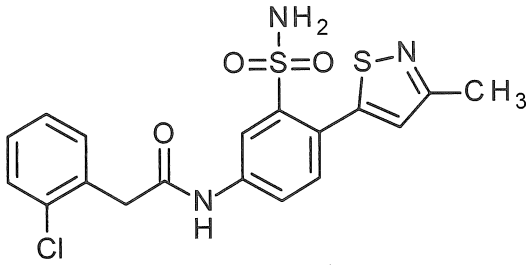
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2-metyl-1,3-thiazol (211 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (20 mg, 0,0474 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,67 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,39 - 7,48 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 424

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



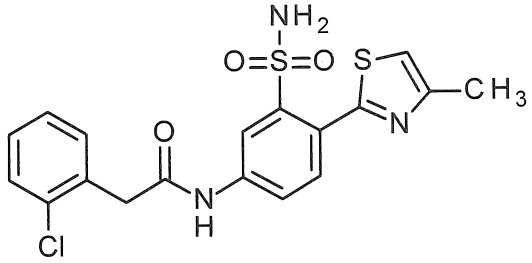
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-3-metyl-1,2-thiazol (211 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó bằng HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (32 mg, 0,0758 mmol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,45 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ví dụ 425

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



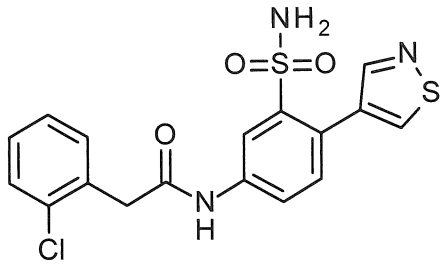
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-bromo-4-metyl-1,3-thiazol (211 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (35 mg, 0,0830 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,43 (d, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,72 - 7,78 (m, 3H), 7,99 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ví dụ 426

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-4-yl)phenyl]axetamit



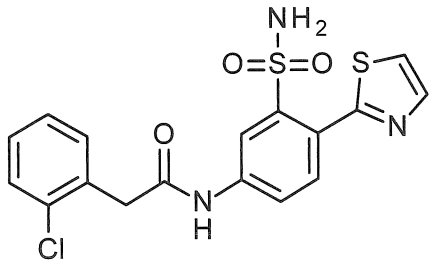
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-1,2-thiazol (195 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (9 mg, 0,0221 mmol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,86 phút; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ví dụ 427

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]axetamit



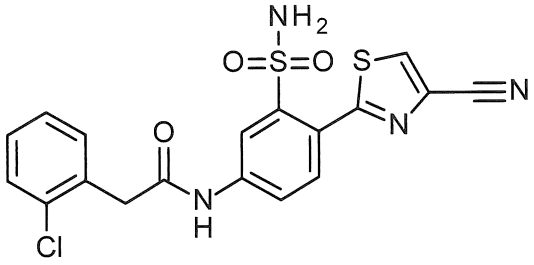
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-bromo-1,3-thiazol (195 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (6 mg, 0,0147 mmol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 428

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



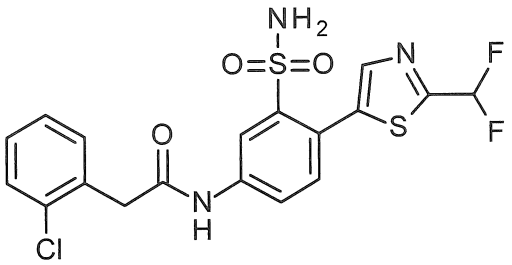
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-bromo-1,3-thiazol-4-carbonitril (224 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (5 mg, 0,0116 mmol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 429

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(diflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



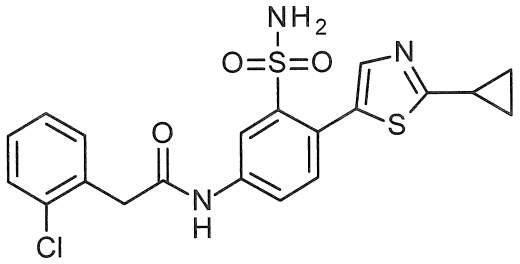
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2-(diflometyl)-1,3-thiazol (254 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (11 mg, 0,0240 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,38 (tr, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 430

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



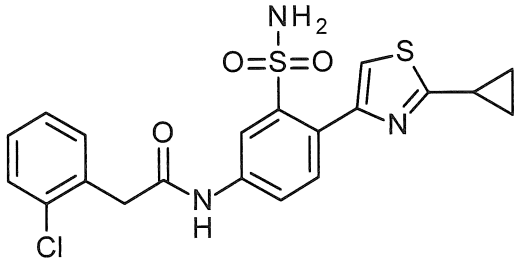
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2-xyclopropyl-1,3-thiazol (242 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (26 mg, 0,0580 mmol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,97 - 1,02 (m, 2H), 1,09 - 1,15 (m, 2H), 2,39 (tt, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 431

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-2-xyclopropyl-1,3-thiazol (242 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm,

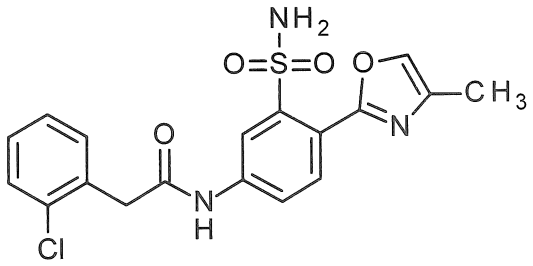
axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (12 mg, 0,0268 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,95 - 0,99 (m, 2H), 1,16 - 1,21 (m, 2H), 1H overlapped by solvent signal, 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 432

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



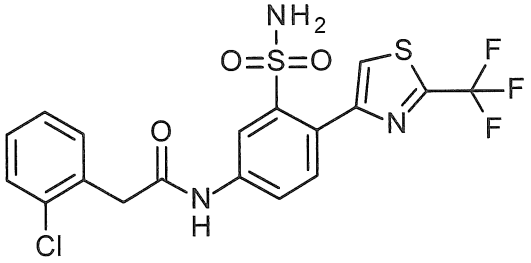
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-2-metyl-1,3-oxazole hydroclorua (235 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (1 mg, 0,00246 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 80%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,18 (d, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 433

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}axetamit



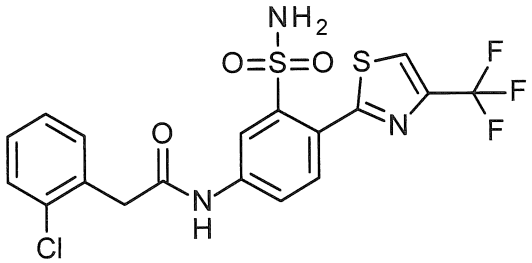
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-2-(triflometyl)-1,3-thiazol (275 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (9 mg, 0,0189 mmol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpneg): m/z = 474 [M-H]-

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 434

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}axetamit



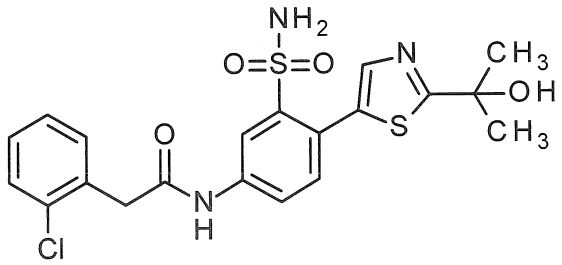
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-bromo-4-(triflometyl)-1,3-thiazol (275 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (5 mg, 0,0105 mmol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,18 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 435

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



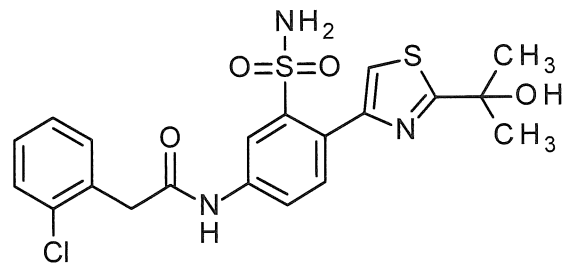
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)propan-2-ol (263 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (25 mg, 0,0537 mmol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,54 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 4H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 436

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



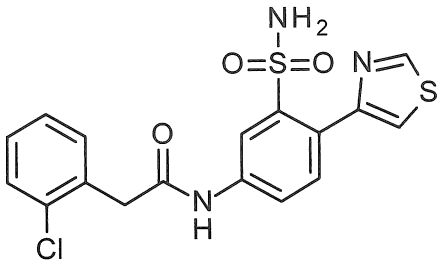
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)propan-2-ol (263 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (42 mg, 0,0901 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,53 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,66 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 437

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-4-yl)phenyl]axetamit



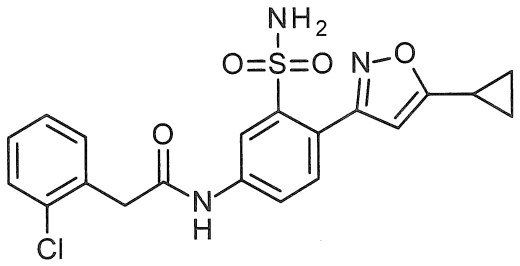
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (600 mg, 1,31 mmol) và 4-bromo-1,3-thiazol (389 mg, 2,37 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (3 mg, 0,00735 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,25 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 438

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



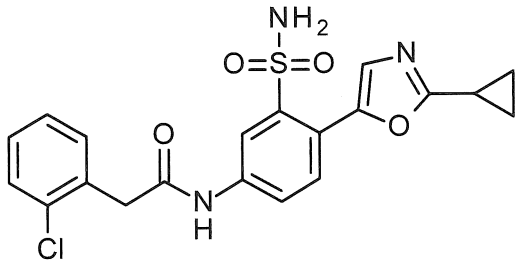
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 3-bromo-5-xyclopropyl-1,2-oxazol (223 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (12 mg, 0,0427 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,79 - 0,85 (m, 2H), 1,00 - 1,07 (m, 2H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 439

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropyl-1,3-oxazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2-xyclopropyl-1,3-oxazol (223 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm,

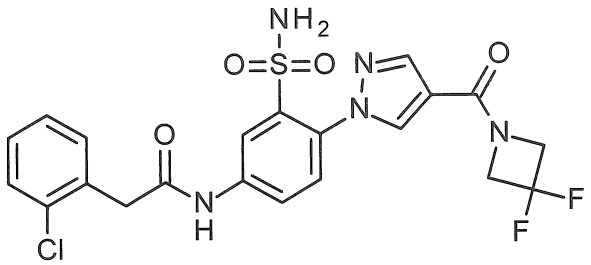
axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/nước + 0,1% axit formic) (12 mg, 0,0427 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,31 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,98 - 1,10 (m, 4H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 440

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



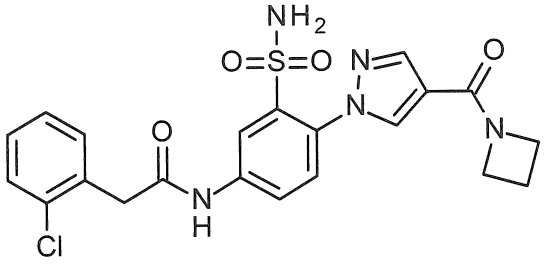
Theo quy trình chung GP7.1, metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (100 mg, 0,22 mmol) và 3,3-difloazetidin (51,8 mg, 0,56 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (31 mg, 0,0608 mmol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 4,35 - 4,56 (m, 2H), 4,74 - 5,00 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 441

N-{4-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit



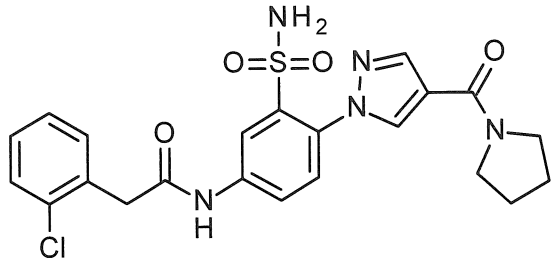
Theo quy trình chung GP7.1, metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (100 mg, 0,22 mmol) và azetidin (31,8 mg, 0,56 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (17 mg, 0,0359 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,24 - 2,32 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,00 (br t, 2H), 4,39 (br. t, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 442

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



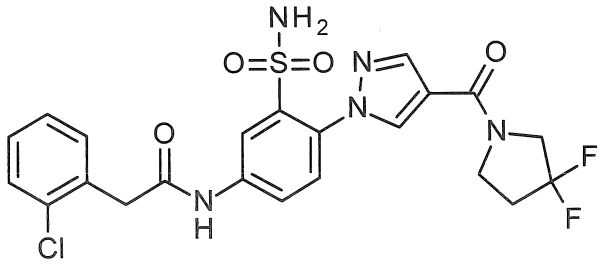
Theo quy trình chung GP7.1, metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (100 mg, 0,22 mmol) và pyrolidin (39,6 mg, 0,56 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (21 mg, 0,0430 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 443

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



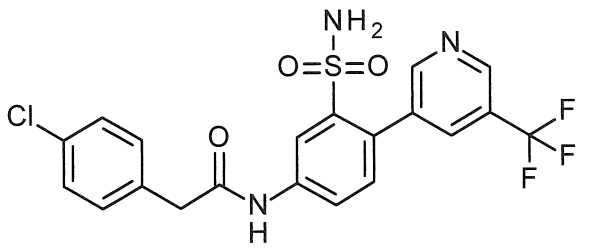
Theo quy trình chung GP7.1, metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (100 mg, 0,22 mmol) và 3,3-diflopyrolidin (59,7 mg, 0,56 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (31 mg, 0,0592 mmol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,70 (br t, 1H), 3,88 (br t, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (br t, 1H), 4,19 (br t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,62 (br t, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (br d, 1H), 10,81 (s, 1H), 2H probably bị che bởi tín hiệu nước

Ví dụ 444

2-(4-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

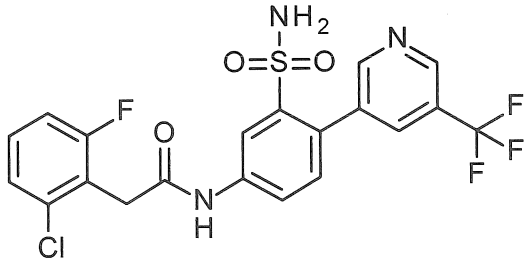


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-clophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,9 mg, 0,0275 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 445

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

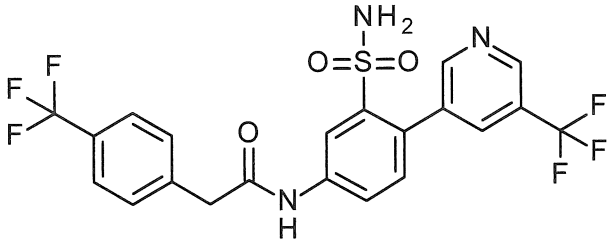


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,0 mg, 0,0369 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

Ví dụ 446

N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[4-(triflometyl)phenyl]axetamit



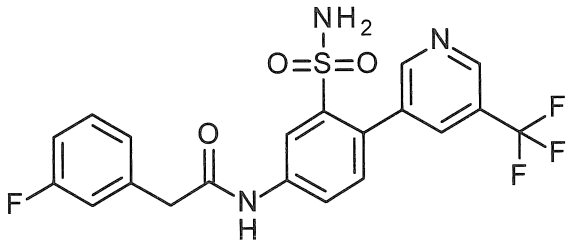
Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [4-

(triflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,6 mg, 0,0211 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ví dụ 447

2-(3-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

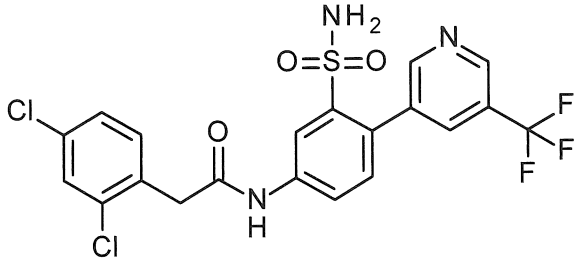


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,7 mg, 0,0457 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ví dụ 448

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

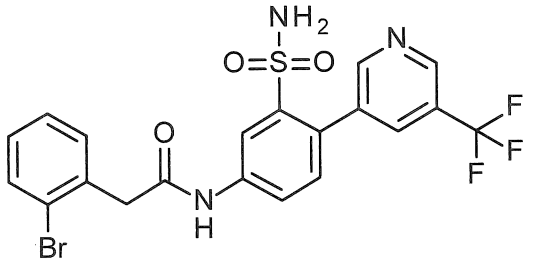


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,0 mg, 0,0297 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ví dụ 449

2-(2-bromophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

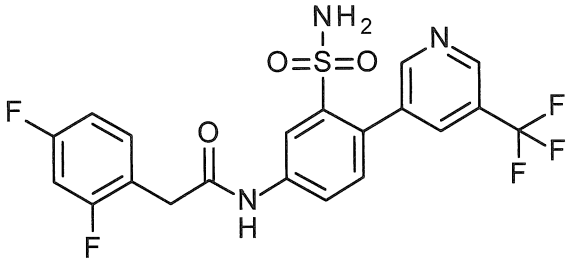


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-bromophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,9 mg, 0,0251 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

Ví dụ 450

2-(2,4-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

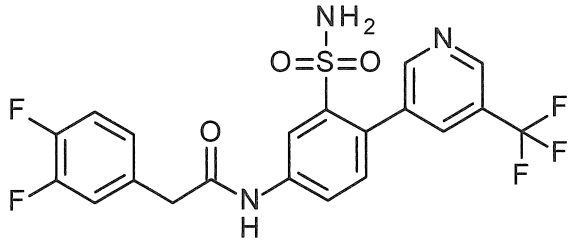


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2,4-diflophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,9 mg, 0,0295 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Ví dụ 451

2-(3,4-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

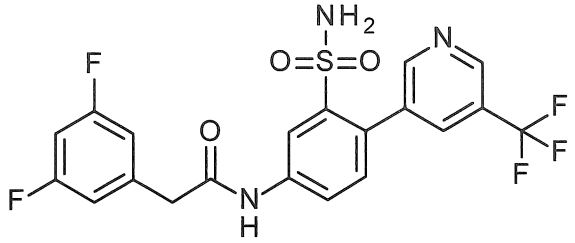


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,3 mg, 0,0431 mmol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Ví dụ 452

2-(3,5-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

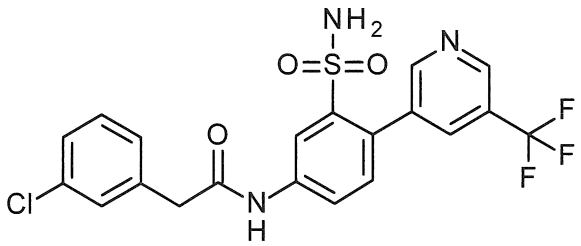


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,3 mg, 0,0431 mmol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Ví dụ 453

2-(3-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

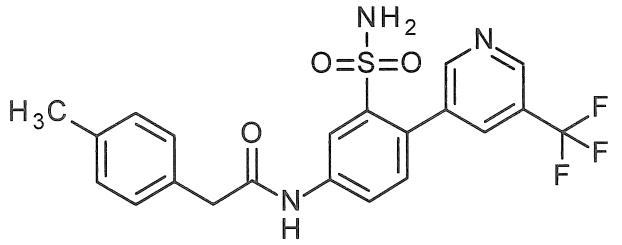


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (3-clophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (7,0 mg, 0,0149 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 78%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 454

2-(4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

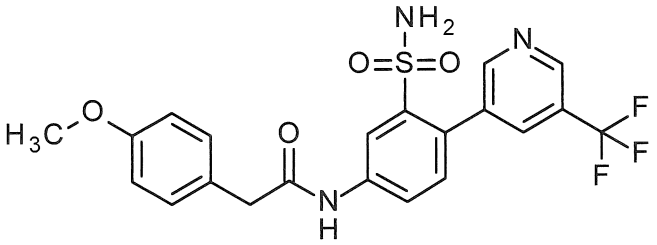


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metylphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,2 mg, 0,0294 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 455

2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

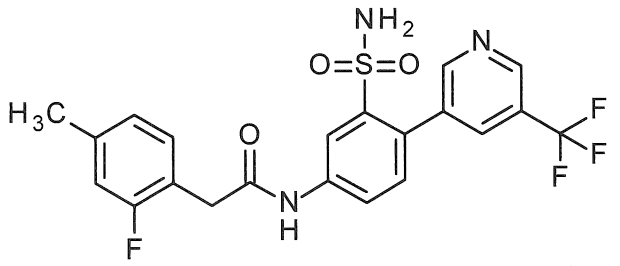


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,9 mg, 0,0385 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Ví dụ 456

2-(2-flo-4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

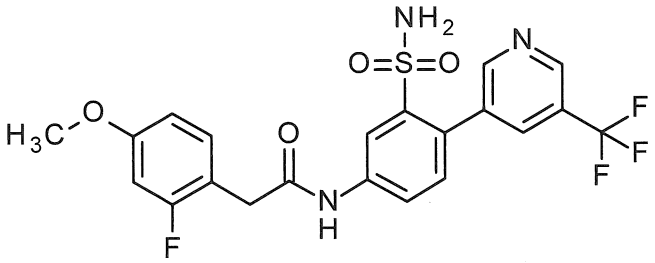


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-flo-4-metylphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,6 mg, 0,0462 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

Ví dụ 457

2-(2-flo-4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

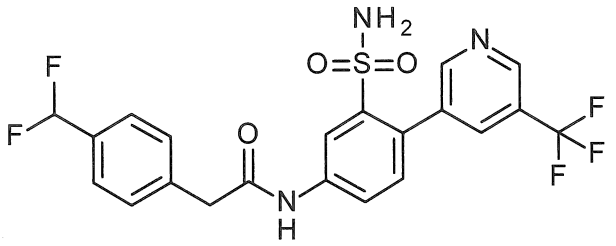


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit (2-flo-4-metoxyphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (23,5 mg, 0,0486 mmol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ví dụ 458

2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit

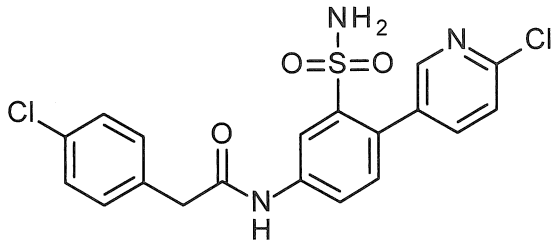


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzensulfonamit (0,20 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (17,1 mg, 0,0352 mmol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

Ví dụ 459

2-(4-clophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

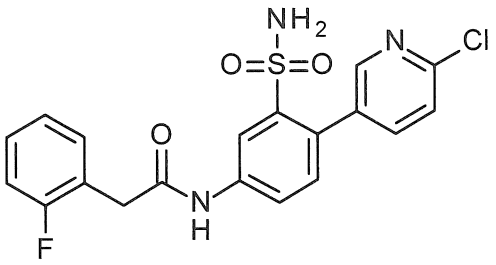


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (4-clophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (14,0 mg, 0,0321 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 81%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ví dụ 460

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit

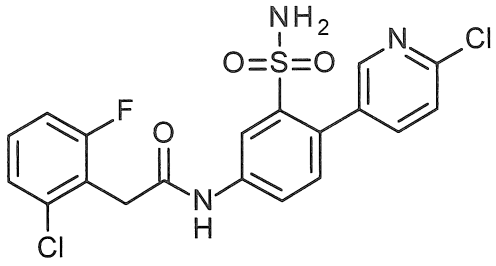


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,0 mg, 0,0357 mmol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 91%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

Ví dụ 461

2-(2-Clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

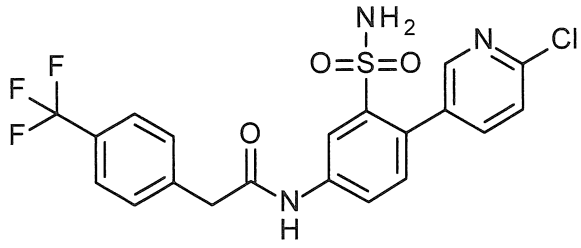


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2-clo-6-flophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (10,3 mg, 0,0223 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ví dụ 462

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]axetamit

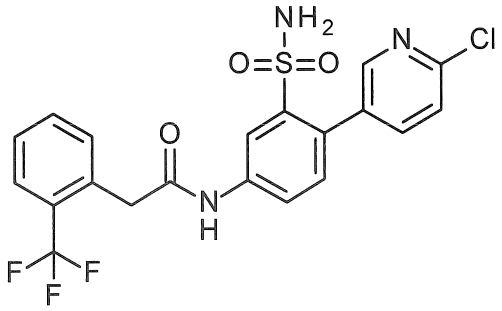


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit [4-(triflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,6 mg, 0,0268 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 463

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit

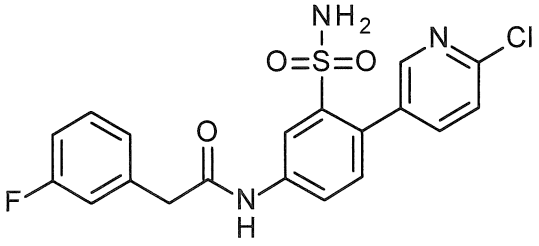


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit [2-(triflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (20,0 mg, 0,0426 mmol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 76%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 464

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-flophenyl)axetamit

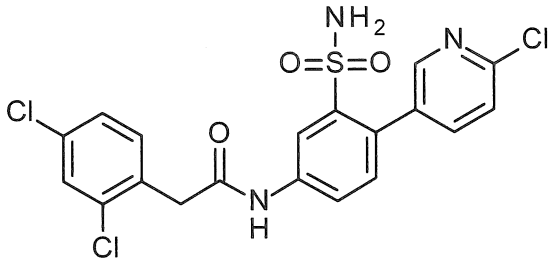


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (3-flophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,1 mg, 0,0312 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

Ví dụ 465

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diclophenyl)axetamit

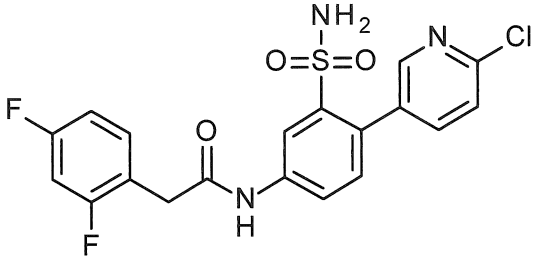


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,0 mg, 0,0276 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ví dụ 466

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diflophenyl)axetamit

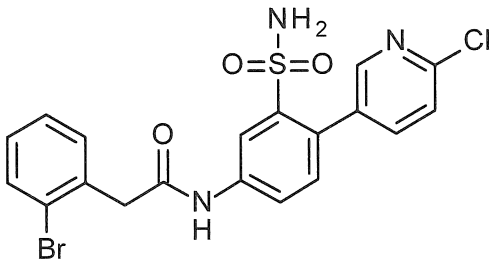


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2,4-diflophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,0 mg, 0,0297 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 82%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

Ví dụ 467

2-(2-bromophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

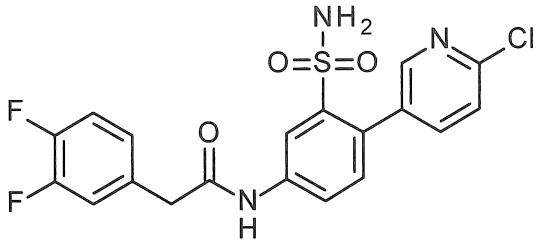


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2-bromophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,8 mg, 0,0391 mmol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Ví dụ 468

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-diflophenyl)axetamit

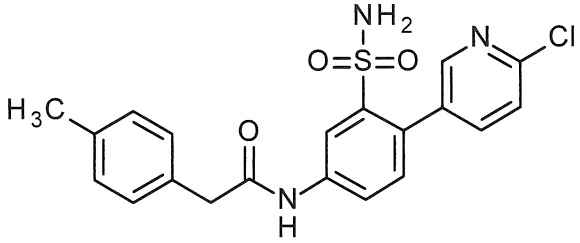


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,9 mg, 0,0317 mmol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

Ví dụ 469

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit

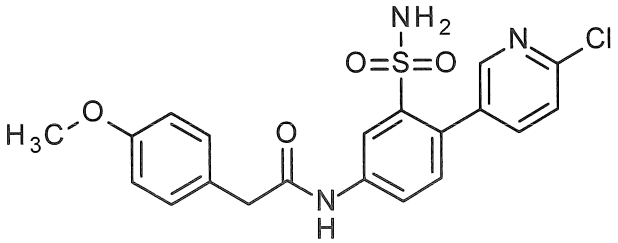


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (4-metylphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (9,4 mg, 0,0226 mmol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

Ví dụ 470

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit

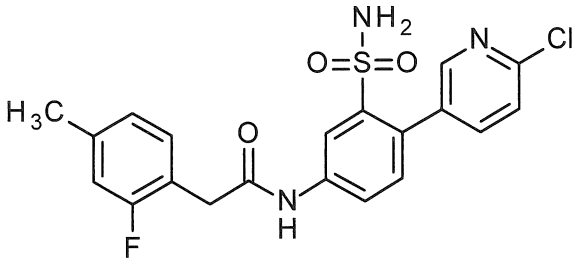


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (4-metoxyphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (18,8 mg, 0,0435 mmol, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Ví dụ 471

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flo-4-metylphenyl)axetamit

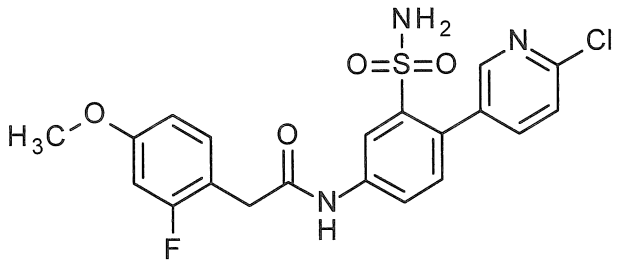


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2-flo-4-metylphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (21,2 mg, 0,0489 mmol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 85%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ví dụ 472

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)axetamit

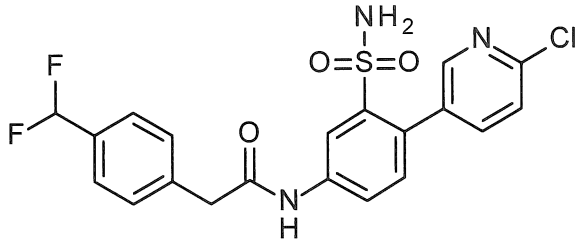


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit (2-flo-4-metoxyphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (15,3 mg, 0,0340 mmol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ví dụ 473

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)phenyl]axetamit

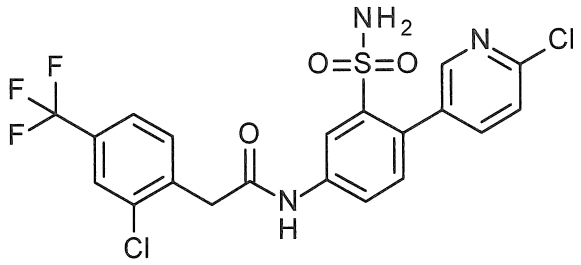


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (12,6 mg, 0,0279 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,06 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ví dụ 474

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]axetamit

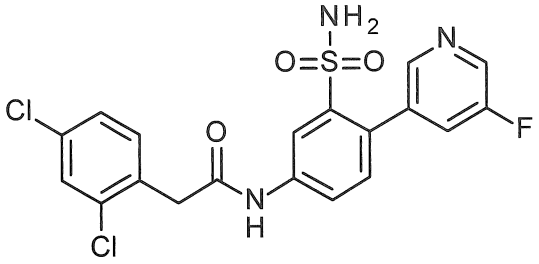


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-2-(6-clopyridin-3-yl)-*N*-[(dimetylamino)metylen]benzensulfonamit (0,21 mmol) và axit [2-clo-4-(triflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (13,7 mg, 0,0272 mmol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ví dụ 475

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

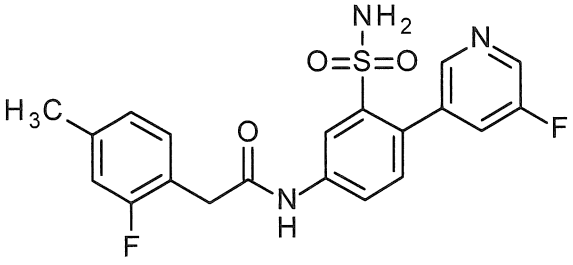


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(5-flopyridin-3-yl)benzensulfonamit (0,25 mmol) và axit (2,4-diclophenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (16,0 mg, 0,0352 mmol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ví dụ 476

2-(2-flo-4-metylphenyl)-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

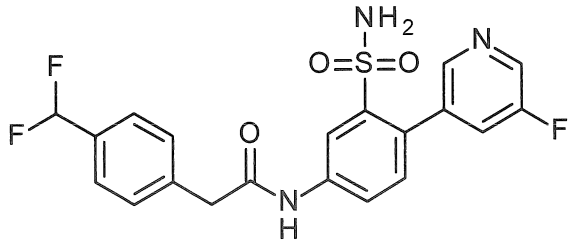


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(5-flopyridin-3-yl)benzensulfonamit (0,25 mmol) và axit (2-flo-4-metylphenyl)axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (42,2 mg, 0,101 mmol, hiệu suất 40%, độ tinh khiết 73%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ví dụ 477

2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit

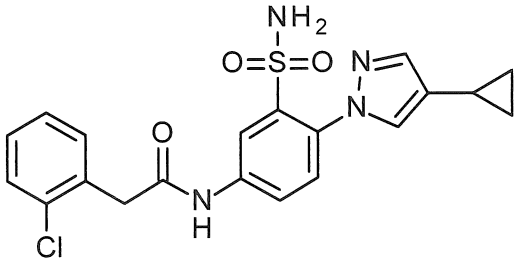


Theo quy trình chung GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetylamino)metylen]-2-(5-flopyridin-3-yl)benzensulfonamit (0,25 mmol) và axit [4-(diflometyl)phenyl]axetic được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này (27,5 mg, 0,0632 mmol, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 78%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ví dụ 478

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-xyclopropyl-1*H*-pyrazol (210 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (330 mg, 1,94 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục

này và được tinh chế cuối cùng hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (1 mg, 0,00232 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,27 phút; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

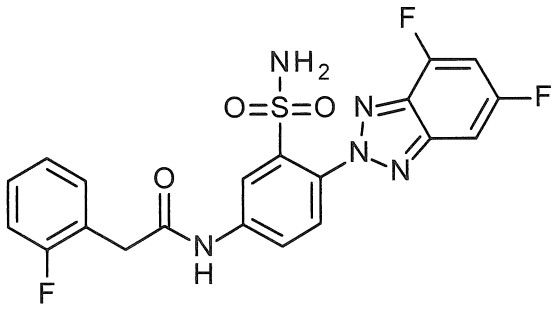
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,55 - 0,61 (m, 2H), 0,84 - 0,90 (m, 2H), 1,73 - 1,81 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 479 và Ví dụ 480

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4,6-diflo-2*H*-benzotriazol (300 mg, 1,94 mmol) và axit (2-flophenyl)axetic (267 mg, 1,74 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành các hợp chất nêu ở đề mục này, các hợp chất này được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5µ 100x30mmk, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)).

Ví dụ 479

N-[4-(4,6-diflo-2*H*-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



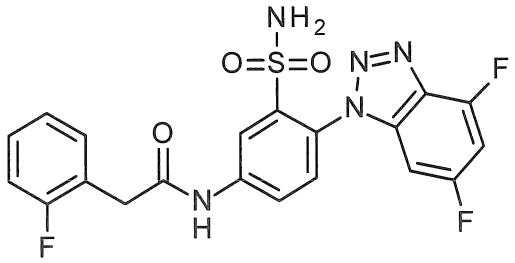
11 mg, 0,0238 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,32 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 480

N-[4-(4,6-diflo-1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit



6,1 mg, 0,0132 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M-H]^-$

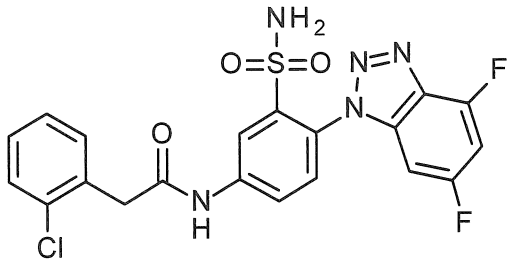
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 481 và Ví dụ 482

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.1, GP3.3 và GP4.1, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4,6-diflo-2*H*-benzotriazol (300 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (296 mg, 1,74 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành các hợp chất nêu ở đề mục này, các hợp chất này được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5µ 100x30mmk, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)).

Ví dụ 481

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4,6-diflo-1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



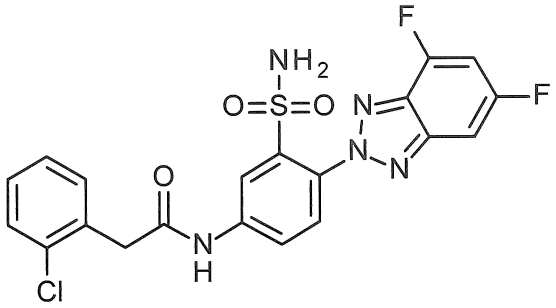
10,6 mg, 0,0222 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,28 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 482

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4,6-diflo-2*H*-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



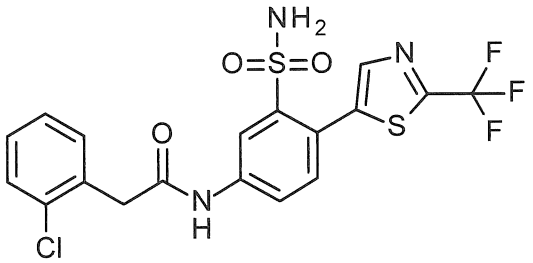
13,1 mg, 0,0274 mmol, hiệu suất 2% qua 4 bước, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp J): Rt = 1,36 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,82 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 483

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]phenyl}axetamit



Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2-(triflometyl)-1,3-thiazol (275 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (11 mg, 0,0462 mmol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,16 phút; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

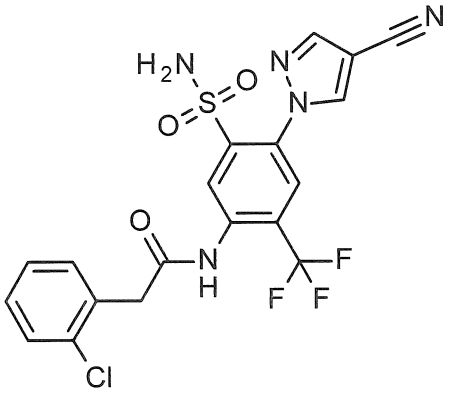
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 484, Ví dụ 485, Ví dụ 486, Ví dụ 487 và Ví dụ 488

Hỗn hợp gồm 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-phenyl]axetamit (200 mg, 0,48 mmol), natri triflometansulfinat (600 mg, 3,85 mmol) và đồng (II) triflat (35 mg; 0,10 mmol), dưới argon, được bổ sung axetonitril (2 mL). Hỗn hợp thu được, trong điều kiện khuấy mạnh, được bổ sung từng giọt *tert*-butylhydroperoxit (70% khối lượng trong nước, 0,53 mL, 3,85 mmol) trong 30 phút bằng bơm tiêm. Sau khi khuấy trong 15 h nữa, hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước lọc thu được được cô trong chân không đến khoảng 1 mL và được tinh chế bằng HPLC để tạo ra và để tách các hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 484

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



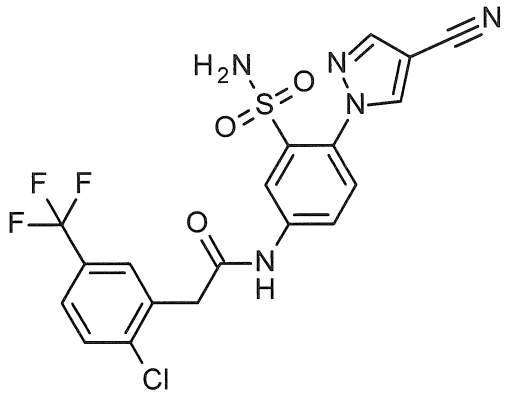
0,9 mg, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 85%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,63 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ví dụ 485

2-[2-Clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



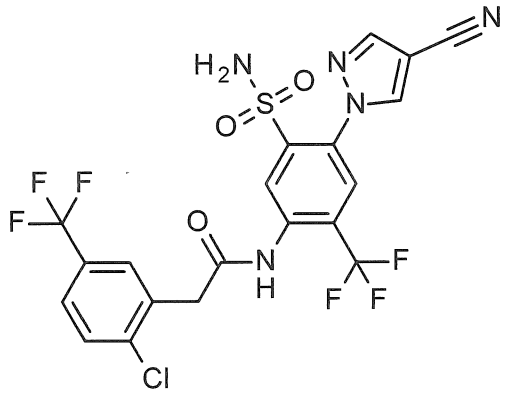
6,5 mg, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 85%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ví dụ 486

2-[2-Clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



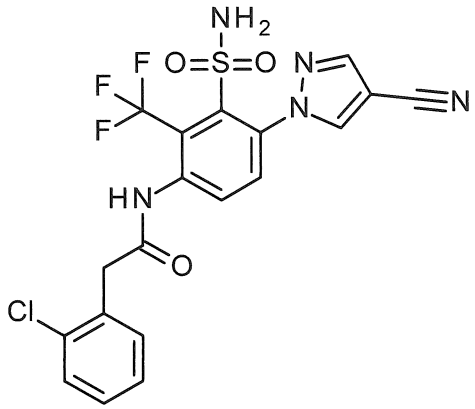
5,0 mg, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,07 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).

Ví dụ 487

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



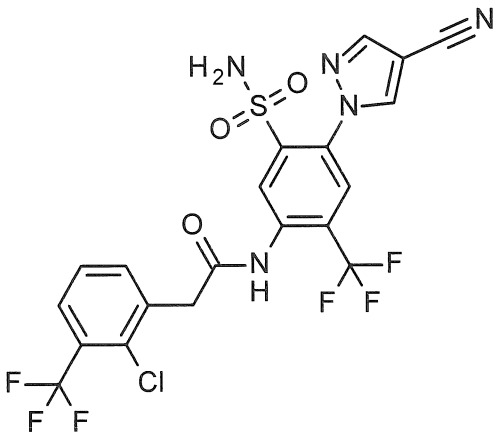
0,7 mg, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,33 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ví dụ 488

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



5,3 mg, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,89 phút; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,13 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71(s, 1H).

Ví dụ 489, Ví dụ 490 và Ví dụ 491

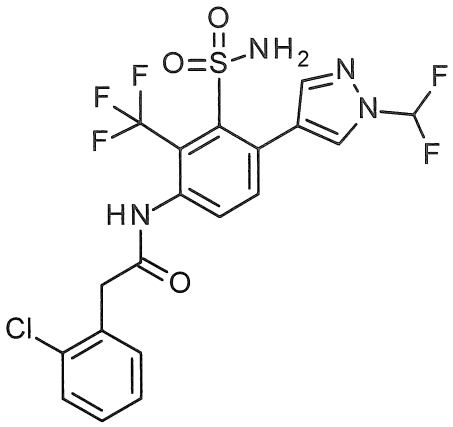
Hỗn hợp gồm 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)axetamit (150 mg, 0,30 mmol), natri triflometansulfinat (378 mg, 2,42 mmol) và đồng (II) triflat (22 mg; 0,06 mmol), dưới argon, được bổ sung axetonitril (1,5 mL). Hỗn hợp thu được, trong điều kiện khuấy mạnh, được bổ sung từng giọt *tert*-butylhydroperoxit (70% khối lượng trong H_2O, 0,33 mL, 2,42 mmol) trong 30 phút bằng bơm tiêm. Sau khi khuấy trong 15 h nữa, hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước lọc thu được được cô trong chân không đến khoảng 1 mL và tinh chế bằng HPLC để tạo ra các hợp chất trung gian sau: 2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-(triflometyl)phenyl}axetamit (5,4 mg, hiệu suất 3,0%, độ tinh khiết 95%), 2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)axetamit (6,1 mg, hiệu suất 3,2%, độ tinh khiết 90%), 2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-

{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-(triflometyl)phenyl}axetamit (5,0 mg, hiệu suất 2,8%, độ tinh khiết 95%) và 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(diflometyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)axetamit (2,3 mg, hiệu suất 1,2%, độ tinh khiết 90%).

Các hợp chất trung gian này được hòa tan lại một cách riêng biệt trong metanol (0,5 mL) và dung dịch amoniac (0,5 mL) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô và cô trong chân không để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 489

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl}axetamit



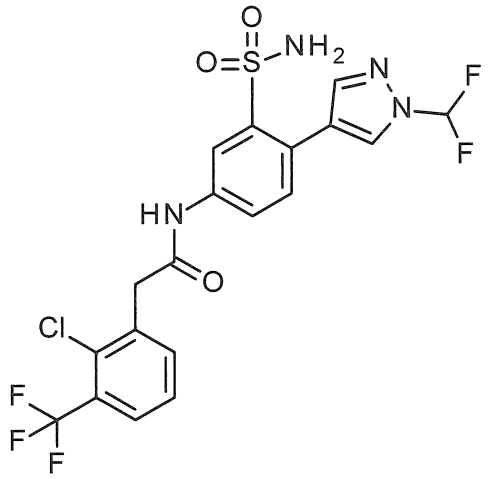
4,3 mg, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ví dụ 490

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



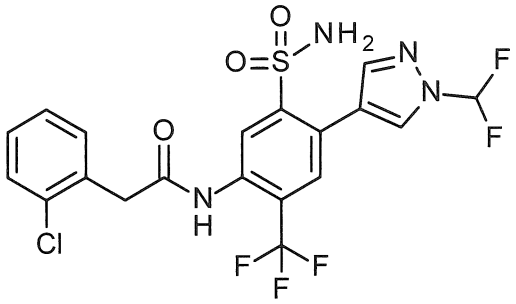
5,0 mg, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 5,50 (bs, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ví dụ 491

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl}axetamit



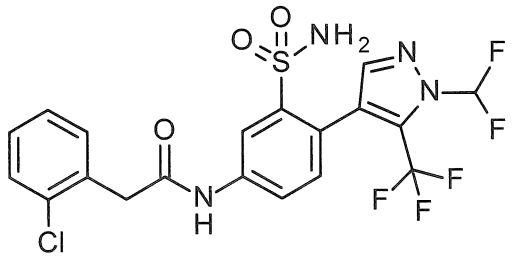
4,6 mg, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,92 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Ví dụ 492

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



2,4 mg, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 80%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 5,50 (bs, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

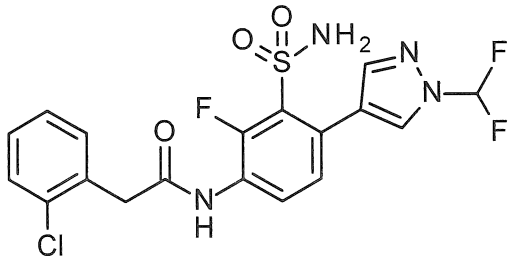
Ví dụ 493 và Ví dụ 494

Trong ống chịu áp, hỗn hợp gồm 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)axetamit (200 mg, 0,40 mmol) và 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) (286 mg, 0,81 mmol) được bổ sung vào, dưới argon, axetonitril (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy mạnh ở 80°C trong 15 h, sau đó cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra các hợp chất trung gian sau: 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-flophenyl)axetamit (18,5 mg, hiệu suất 8,5%, độ tinh khiết 95%) và 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-flophenyl)axetamit (4,9 mg, hiệu suất 2,0%, độ tinh khiết 85%).

Các hợp chất trung gian này được hòa tan lại một cách riêng biệt trong metanol (0,5 mL) và dung dịch amoniac (0,5 mL) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô và cô trong chân không để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 493

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-flo-3-sulfamoylphenyl}axetamit



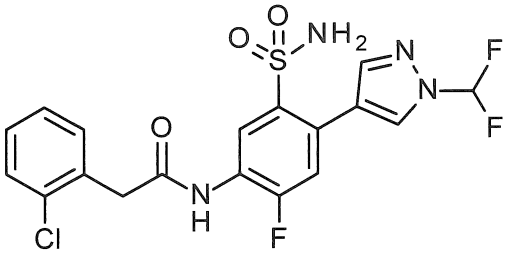
16,1 mg, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,41 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,95 (bs, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ví dụ 494

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-flo-5-sulfamoylphenyl}axetamit



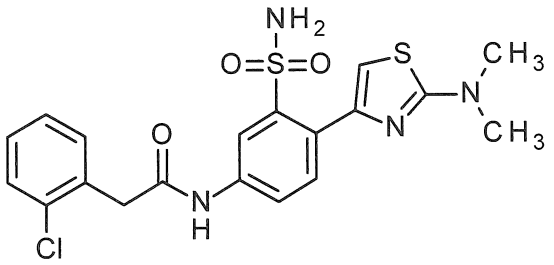
4,1 mg, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 85%

LC-MS (Phương pháp M): Rt = 2,56 phút; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,62 (bs, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

Ví dụ 495

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(dimetylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



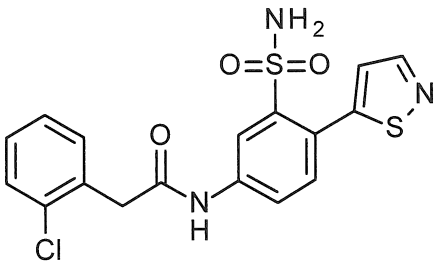
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-bromo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-thiazol-2-amin (123 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (30 mg, 0,0665 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,06 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 496

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-5-yl)phenyl]axetamit



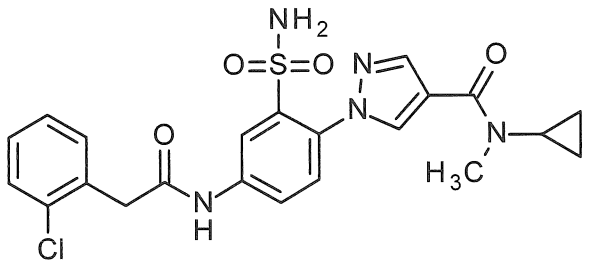
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-1,2-thiazol (195 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (6,5 mg, 0,0159 mmol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp I): Rt = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 5H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 497

1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-*N*-*xyclo*propyl-*N*-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamit



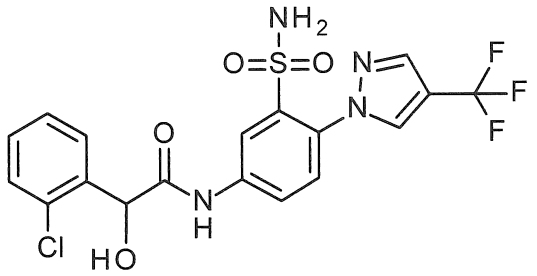
Theo quy trình chung GP7.1, metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (100 mg, 0,22 mmol) và *N*-metylxyclopropanamin (39,6 mg, 0,56 mmol) trong THF (chỉ 0,25 mL) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (2,4 mg, 0,00492 mmol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,58 - 0,64 (m, 2H), 0,80 - 0,87 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ví dụ 498

2-(2-clophenyl)-2-hydroxy-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}etanamit



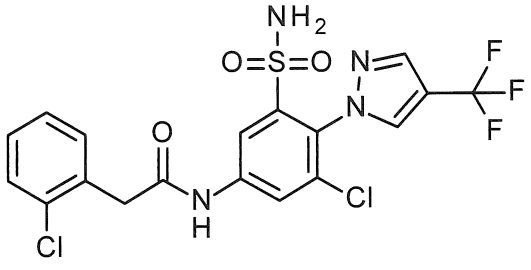
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (160 mg, 0,35 mmol), được hòa tan trong etylen glycol (1,2 ml) trong bình phản ứng vi sóng được đậy kín bằng nắp gập (5 ml) và đồng (II) trifloaxetat hydrat (151 mg, 0,52 mmol) được bổ sung vào, bình phản ứng được đậy kín bằng vách ngăn và bình thót cổ được gia nhiệt ở 150°C trong 12 giờ. Diclometan (30 ml) và nước (20 ml) được bổ sung vào, các lớp được phân tách, lớp nước chiết bằng diclometan (2 x 30 ml), các lớp hữu cơ được thu gom, sấy khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tiếp đó là HPLC điều chế thứ hai (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,5 mg, 0,003 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,53 (d, 1 H) 6,77 (br s, 1 H) 7,29 - 7,49 (m, 5 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 8,07 (dd, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H)

Ví dụ 499

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-clo-5-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



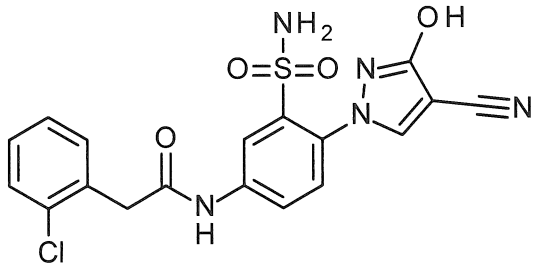
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (135 mg, 0,26 mmol), được hòa tan trong dicloetan (1 ml) trong bình phản ứng vi sóng được đậy kín bằng nắp gập (5 ml) và đồng (II) trifloaxetat hydrat (91 mg, 0,32 mmol) được bổ sung vào, bình phản ứng được đậy kín bằng vách ngăn và bình thót cổ được gia nhiệt ở 130°C trong 24 giờ. Metanol (3 ml) và dung dịch amoniac (25%, 1 ml) được bổ sung vào và bình thót cổ được gia nhiệt ở 50°C trong 36 giờ. Diclometan (30 ml) và nước (20 ml) được bổ sung vào, các lớp được phân tách, và lớp nước chiết bằng diclometan (2 x 30 ml), các lớp hữu cơ được thu gom, sấy khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, 0,01 mmol, hiệu suất 4% qua 2 bước, độ tinh khiết 81%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ví dụ 500

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3{[(dimetylamino)metylen] sulfamoyl}phenyl]axetamit (200 mg, 0,425 mmol), được đặt trong bình phản ứng vi sóng được đậy kín bằng nắp gập (5 ml) và, bình phản ứng được đậy bằng nắp gập và xối argon trong 5 phút. Dung dịch chứa (1,5-xyclooctadien)(metoxy)iridi(I) dime (14 mg, 0,021 mmol), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (11,4 mg, 0,042 mmol) và bis(pinacolato)diboron (129,4 mg, 0,51 mmol) trong THF (0,42 ml) đã được khuấy dưới argon trong 1 giờ ở 80°C được bổ sung trong môi trường argon. Sau đó, bình

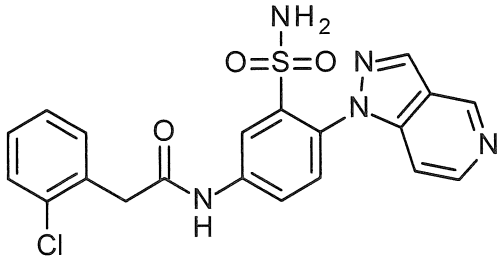
được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ, sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Kali hydroxit (72 mg, 1,27 mmol) nước (2 ml) và dimetylformamit (2 ml) được bổ sung vào và hydro peroxit (dung dịch 30% trong nước, 0,13 ml, 1,27 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch amoniac (4 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một thể tích nữa của dung dịch amoniac (6 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 48 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Diclometan (30 ml) và nước (20 ml) được bổ sung vào, các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 30 ml) và etyl axetat (30 ml), các lớp hữu cơ được thu gom, sấy khô bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Ban đầu, chất rắn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (MeOH:DCM 2:98 đến 20:80) tiếp đó tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,5 mg, 0,01 mmol, hiệu suất 3% qua 3 bước, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 (br s, 2 H) 7,55 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H) 11,35 - 12,45 (br s, 1 H)

Ví dụ 501

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.3, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin (231 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (352 mg, 2,07 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này mà không cần tinh chế các hợp chất trung

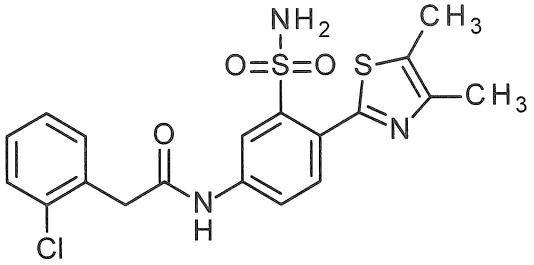
gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (4,4 mg, 0,0100 mmol, hiệu suất 1% qua 4 bước, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,72 phút; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 502

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



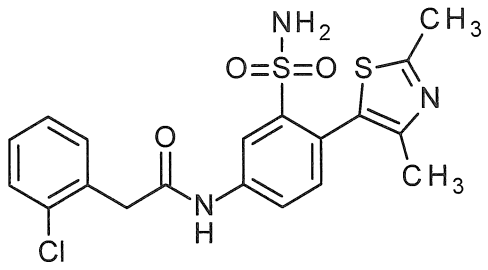
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-bromo-4,5-dimetyl-1,3-thiazol (114 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (2,5 mg, 0,00573 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 1,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,32 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ví dụ 503

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



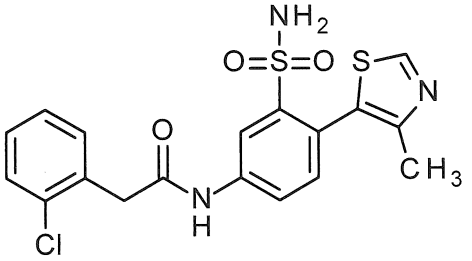
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-2,4-dimetyl-1,3-thiazol (114 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Laomatic XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (2,4 mg, 0,00551 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,03 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ví dụ 504

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



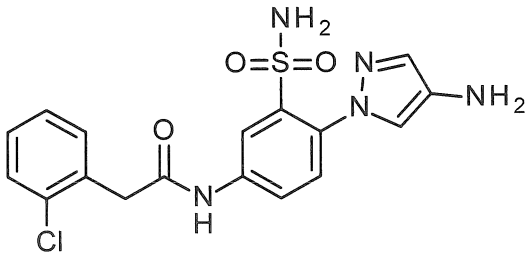
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 5-bromo-4-metyl-1,3-thiazol (106 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Laomatic XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (3,7 mg, 0,00877 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,13 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ví dụ 505

N-{4-(4-Amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit



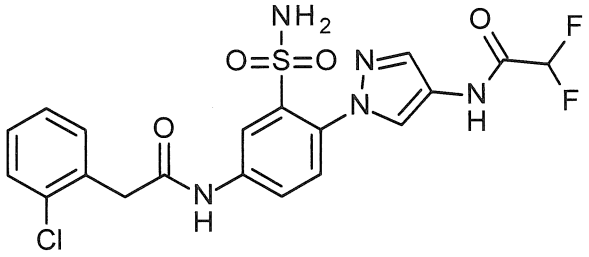
N-{4-(4-Amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit (403 mg, 435 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (5,6 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,7 mL, 22 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (28 mg, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,74 phút; MS (ESIpos): m/z = 406 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,88 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 506

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-difloaxetamit



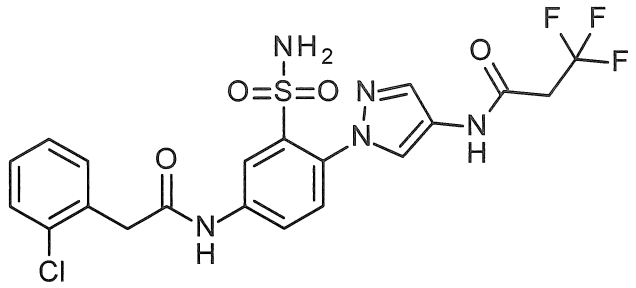
N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-difloaxetamit (231 mg, 182 µmol, độ tinh khiết 50%) được hòa tan trong diclometan (3,6 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (0,7 mL, 9,1 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,6 mg, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,98 phút; MS (ESIpos): m/z = 484 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,90 (s, 2H), 6,44 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ví dụ 507

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflopropanamit



N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflopropanamit (285 mg, 214 µmol, độ tinh khiết 50%) được hòa tan trong diclometan (2,8 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (0,8 mL, 10,7 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 195 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (14,9 mg, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 95%).

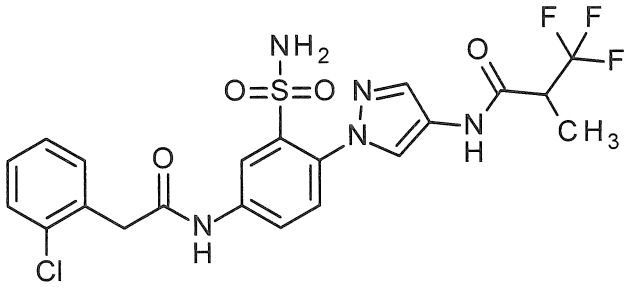
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,03 phút; MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,44 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 508 (raxemic), Ví dụ 509 (chất đồng phân đối ảnh A) và Ví dụ 510 (chất đồng phân đối ảnh B)

Ví dụ 508

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit



(±)-*N*-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit (298 mg, 350 µmol, độ tinh khiết 80%) được hòa tan trong diclometan (7 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,3 mL, 17,5 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (55 mg, hiệu suất 30%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,35 (d, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

51 mg hợp chất raxemic được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC pha bất đối xứng (thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: Chiralpak IA 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 21%B; tốc độ dòng 100,0 mL/phút; nhiệt độ: 40°C; BPR: 150bar; MWD ở 254nm) tạo ra hai chất đồng phân sau:

Ví dụ 509

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit (chất đồng phân đối ảnh A)

20 mg, độ tinh khiết 96%

LC (Phương pháp N): Rt = 2,56 phút

Ví dụ 510

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit (chất đồng phân đối ảnh B)

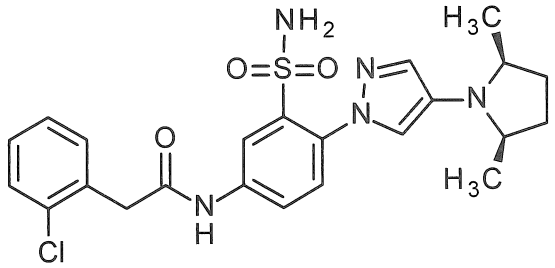
20 mg, độ tinh khiết 99%

LC (Phương pháp N): Rt = 3,62 phút

Ví dụ 511 (raxemic cis), Ví dụ 512 (chất đồng phân đối ảnh trans A) và Ví dụ 513 (chất đồng phân đối ảnh trans B)

Ví dụ 511

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(*cis*)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit (hỗn hợp các chất đồng phân lập thể) (531 mg, 575 µmol, độ tinh khiết 80%) được hòa tan trong diclometan (7,4 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (2,2 mL, 28,8 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5h. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23,5 mg, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 97%) ở dạng chất đồng phân *meso*.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,19 (d, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ở dạng phân đoạn khác, chất đồng phân raxemic *trans* 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit được tách (85,6 mg, 21%, độ tinh khiết 70%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,02 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

80 mg hợp chất raxemic được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC pha bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; cột: YMC Cellulose SC 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%), dung môi rửa giải B: etanol; gradien: 20-50%B trong 20 phút; tốc độ dòng 40,0 mL/phút; UV ở 254 nm) tạo ra hai chất đồng phân sau:

Ví dụ 512

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit (chất đồng phân đối ảnh A)

22,3 mg, độ tinh khiết 100%

LC (Phương pháp O): Rt = 4,35 phút

Ví dụ 513

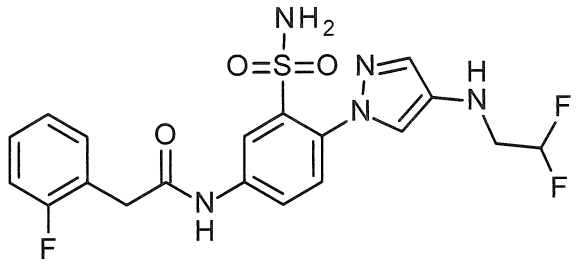
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit (Chất đồng phân đối ảnh B)

21 mg, độ tinh khiết 99%

LC (Phương pháp O): Rt = 5,32 phút

Ví dụ 514

N-(4-{4-[(2,2-Difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit



N-(4-{4-[(2,2-Difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit (420 mg, 417 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (5,4 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic

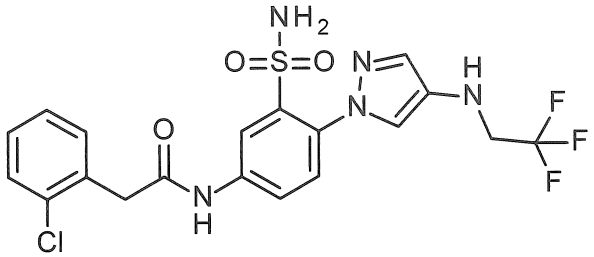
1,6 mL, 20,9 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13,8 mg, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,33 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,18 (t, 1H), 6,12 (tt, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 515

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-sulfamoyl-4-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit



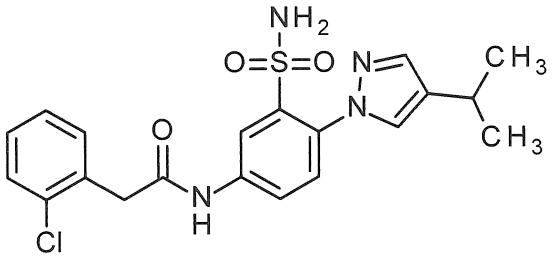
2-(2-clophenyl)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit (528 mg, 455 µmol, độ tinh khiết 55%) được hòa tan trong diclometan (5,9 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic 1,8 mL, 22,8 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 99%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,74 (dq, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,51 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 516

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



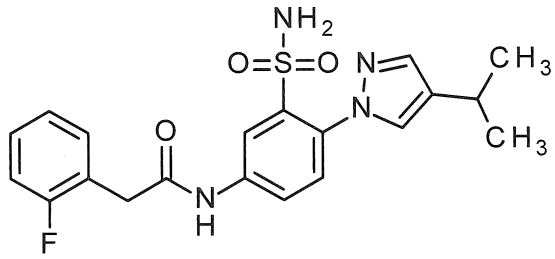
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit (410 mg, 457 µmol, độ tinh khiết 65%) được hòa tan trong diclometan (5,9 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic 1,8 mL, 22,9 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44 mg, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ví dụ 517

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



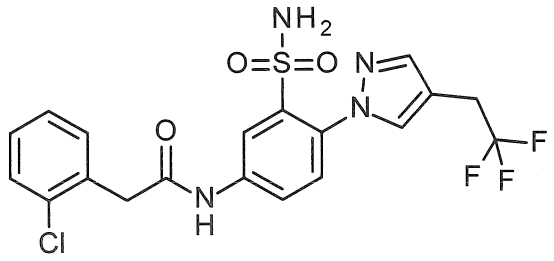
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (407 mg, 467 µmol, độ tinh khiết 65%) được hòa tan trong diclometan (6,0 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic 1,8 mL, 23,3 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (70 mg, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,17 phút; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 518

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



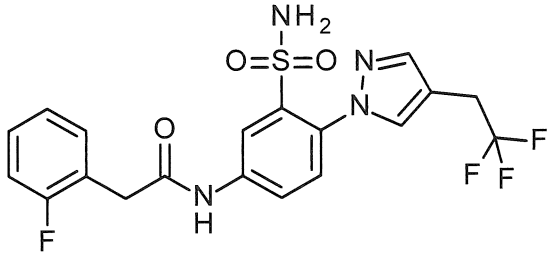
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit (219 mg, 300 µmol, độ tinh khiết 85%) được hòa tan trong diclometan (6,0 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,2 mL, 15,0 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (56 mg, hiệu suất 39%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,60 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 519

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



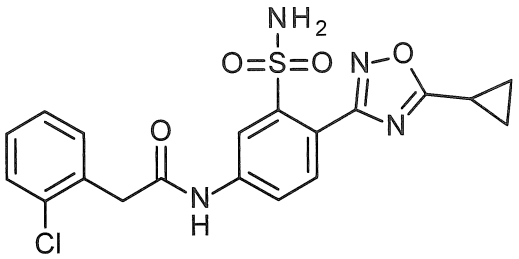
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (136 mg, 190 µmol, độ tinh khiết 85%) được hòa tan trong diclometan (3,8 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (0,7 mL, 9,50 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,60 (q, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 520

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



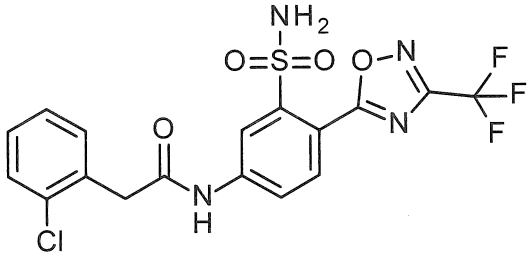
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit (135 mg, 220 µmol, độ tinh khiết 95%) được hòa tan trong diclometan (4,4 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (847 µL, 11,0 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 100%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,18 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ví dụ 521

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}axetamit



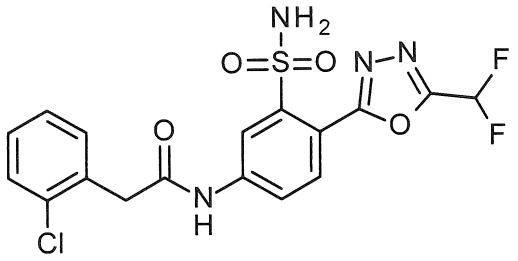
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}axetamit (355 mg, 380 µmol, độ tinh khiết 65%) được hòa tan trong diclometan (4,9 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,46 mL, 19,0 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,20 phút; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 522

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit (498 mg, 495 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (6,4 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,91 mL, 24,8 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong

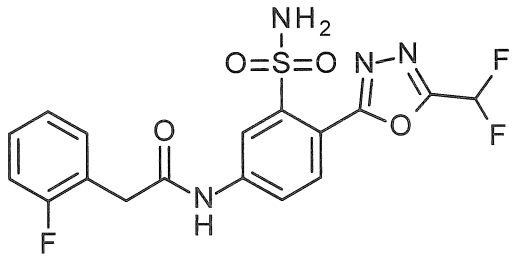
chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất 6%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 523

N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit



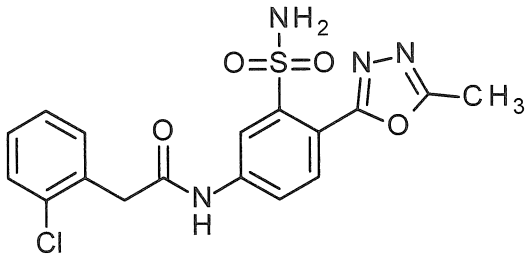
N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (466 mg, 297 µmol, độ tinh khiết 37%) được hòa tan trong diclometan (3,8 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,14 mL, 14,9 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,83 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 524

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



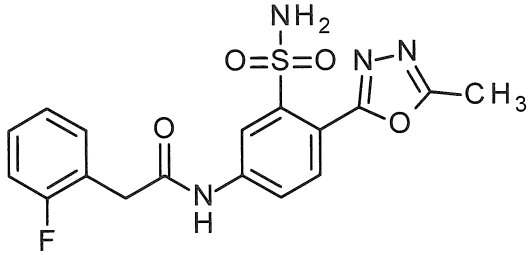
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}axetamit (260 mg, 313 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (6,4 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,21 mL, 15,7 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (51 mg, hiệu suất 39%, độ tinh khiết 96%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,96 phút; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,59 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 525

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



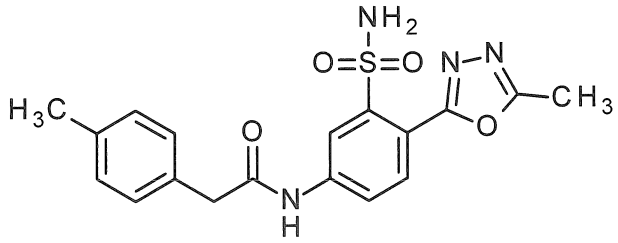
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit (427 mg, 476 µmol, độ tinh khiết 60%) được hòa tan trong diclometan (6,1 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,83 mL, 23,8 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (105 mg, hiệu suất 51%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,59 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ví dụ 526

N-[4-(5-Metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit



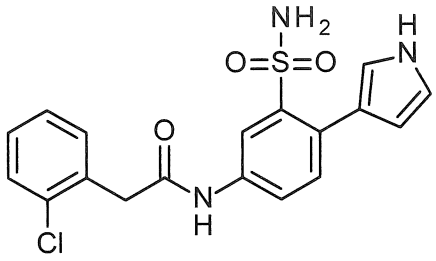
N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-metylphenyl)axetamit (351 mg, 476 µmol, độ tinh khiết 72%) được hòa tan trong diclometan (6,1 mL) và xử lý bằng axit trifloaxetic (1,83 mL, 23,8 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (21 mg, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 95%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,85 phút; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,28 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ví dụ 527

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



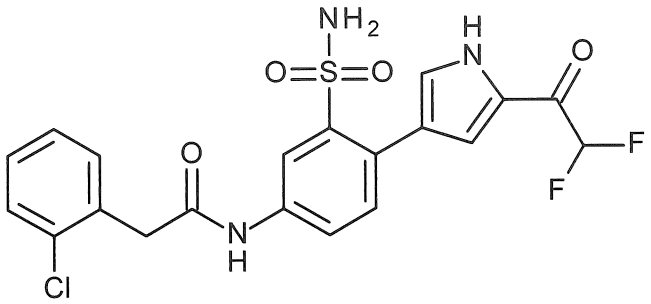
tert-butyl 3-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-1*H*-pyrol-1-carboxylat (50 mg, 92 µmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) và xử lý bằng dung dịch amoniac 30% (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo thành 22 mg (độ tinh khiết 94%, hiệu suất 58%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,97 phút; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,86 (s, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,83 (ddd, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ví dụ 528

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(difloaxetyl)-1*H*-pyrol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1*H*-pyrol-3-yl)phenyl]axetamit (67 mg, 136 µmol, độ tinh khiết 90%) được hòa tan trong diclometan (6 mL) và xử lý bằng difloaxetyl clorua (93 mg, 813 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (242 µL, 1,35 mmol) tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô bằng giấy lọc Whatman, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra 2-(2-clophenyl)-*N*-(4-[1-(difloaxetyl)-1*H*-pyrol-3-yl]-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)axetamit thô (57 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

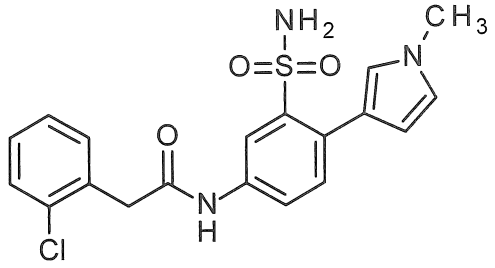
Sản phẩm axyl hóa thô (57 mg) được hòa tan trong metanol (1 mL) và THF (1 mL) và xử lý bằng dung dịch amoniac 25% (2 ml) ở 50°C trong 3h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo thành 7 mg (độ tinh khiết 95%, hiệu suất 13%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,95 phút; MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,88 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ví dụ 529

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-metyl-1*H*-pyrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



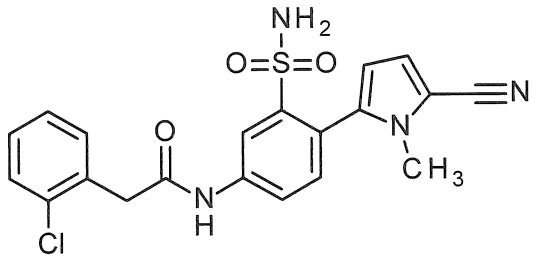
2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1-metyl-1*H*-pyrol-3-yl)phenyl]axetamit (105 mg, 229 µmol) được hòa tan trong metanol (0,8 mL) và xử lý bằng dung dịch amoniac 30% (4,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo thành 30 mg (độ tinh khiết 95%, hiệu suất 31%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,31 (dd, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ví dụ 530

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrol-2-yl)-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl]axetamit (93 mg, 192 µmol) được hòa tan trong metanol (0,8 mL) và THF (0,9 mL) và xử lý bằng dung dịch amoniac 30% (2 ml) ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo thành 43 mg (độ tinh khiết 99%, hiệu suất 51%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,37 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Các ví dụ 531, ví dụ 532, ví dụ 533 và ví dụ 534

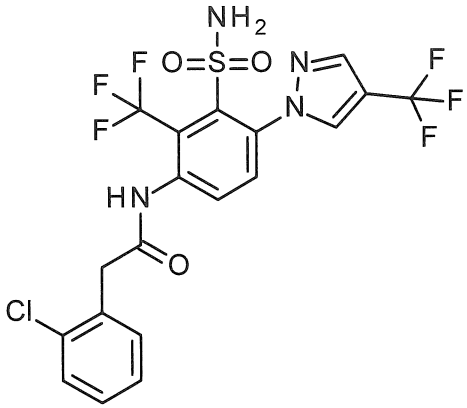
Hỗn hợp gồm 2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (200 mg, 0,39 mmol), natri triflometansulfinat (486 mg, 3,11 mmol) và đồng (II) triflat (28 mg; 0,08 mmol), dưới argon, được bổ sung axetonitril (4 mL). Hỗn hợp thu được, trong điều kiện khuấy mạnh, được bổ sung từng giọt tert-butylhydroperoxit (70% khối lượng trong H_2O, 0,42 mL, 3,11 mmol) trong 30 phút bằng bơm tiêm. Sau khi khuấy trong 15 h nữa, lượng natri triflometansulfinat nữa (486 mg, 3,11 mmol) và tert-butylhydroperoxit (70% khối lượng trong H_2O, 0,42 mL, 3,11 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 h, và sau đó lọc. Nước lọc thu được được cô trong chân không đến khoảng 1 mL và tinh chế bằng HPLC để tạo ra các hợp chất trung gian sau: 2-(2-clophenyl)-*N*-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (3,1 mg, hiệu suất 1,1%, độ tinh khiết 80%), 2-(2-clophenyl)-*N*-(5-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (5,5 mg, hiệu suất 1,8%, độ tinh

khiết 75%), 2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-(5-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (5,0 mg, hiệu suất 1,5%, độ tinh khiết 75%), 2-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-(5-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit (3,9 mg, hiệu suất 1,3%, độ tinh khiết 85%).

Các hợp chất trung gian tương ứng được hòa tan lại trong metanol (0,5 mL) và dung dịch amoniac (0,5 mL) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết ba lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, sấy khô, cô trong chân không, và các gốc được chọn được tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 531

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



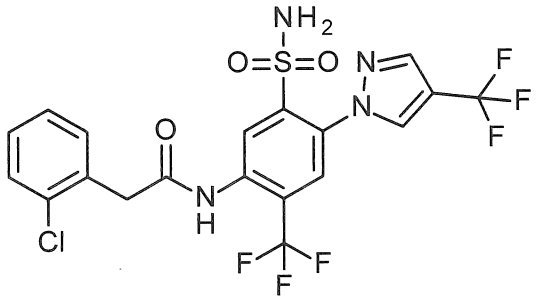
2,8 mg, hiệu suất 1,1%, độ tinh khiết 80%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 2,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ví dụ 532

2-(2-clophenyl)-*N*-{5-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



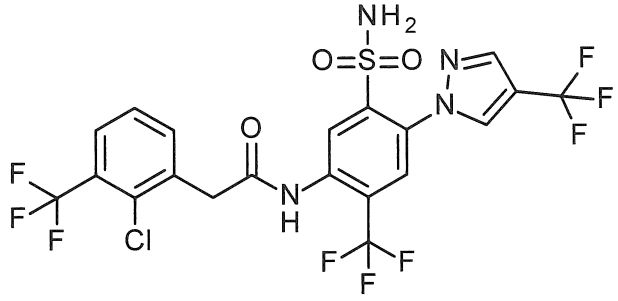
0,6 mg, hiệu suất 0,2%, độ tinh khiết 75%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ví dụ 533

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-{5-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



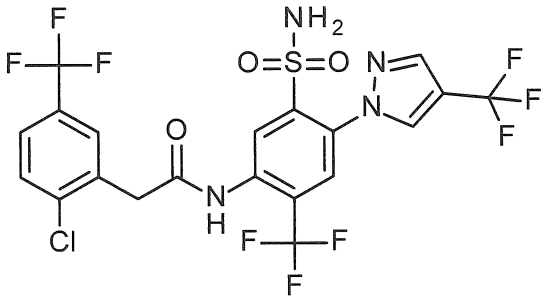
1,5 mg, hiệu suất 0,6%, độ tinh khiết 95%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,42 phút; MS (ESIpos): m/z = 595 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,10 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ví dụ 534

2-[2-Clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-{5-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit



1,4 mg, hiệu suất 0,6%, độ tinh khiết 99%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,45 phút; MS (ESIpos): m/z = 595 $[M+H]^+$

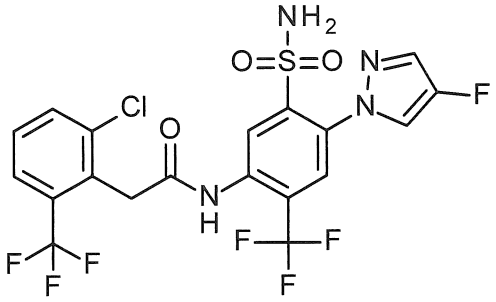
^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,07 (s, 2H), 6,41 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Các ví dụ 535, Ví dụ 536, Ví dụ 537 và Ví dụ 538

Hỗn hợp gồm 2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit (200 mg, 0,49 mmol), natri triflometansulfinat (611 mg, 3,91 mmol) và đồng (II) triflat (35 mg; 0,10 mmol), dưới argon, được bổ sung axetonitril (6 mL). Hỗn hợp thu được, trong điều kiện khuấy mạnh, được bổ sung từng giọt *tert*-butylhydroperoxit (70% khối lượng trong H_2O, 0,54 mL, 3,91 mmol) trong 30 phút bằng bơm tiêm. Sau khi khuấy trong 15 h nữa, lượng khác của natri triflometansulfinat (611 mg, 3,91 mmol) và *tert*-butylhydroperoxit (70% khối lượng trong H_2O, 0,54 mL, 3,91 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 h, và sau đó lọc. Nước lọc thu được được cô trong chân không đến khoảng 1 mL và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục đã được tách.

Ví dụ 535

2-[2-Clo-6-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



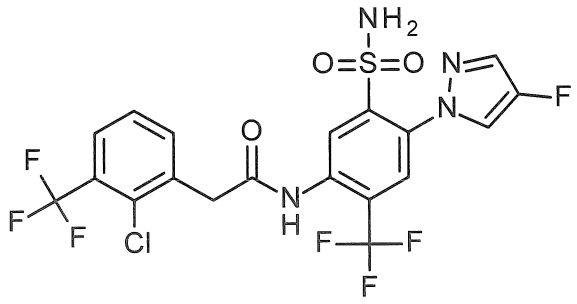
3,0 mg, hiệu suất 0,8%, độ tinh khiết 70%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,10 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,22 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ví dụ 536

2-[2-Clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



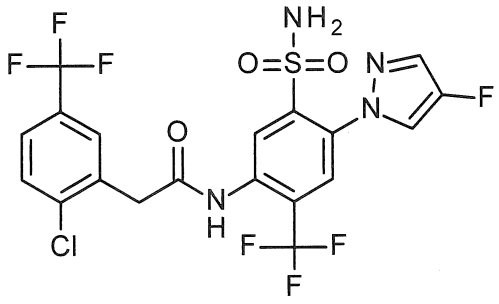
5,4 mg, hiệu suất 1,8%, độ tinh khiết 90%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,08 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ví dụ 537

2-[2-Clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



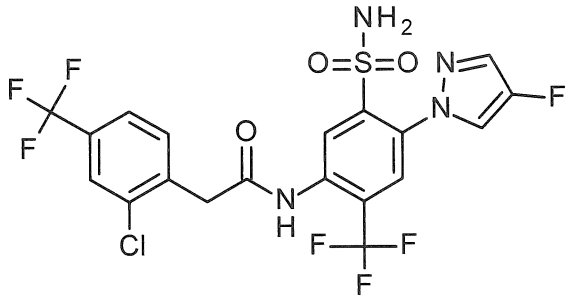
6,5 mg, hiệu suất 1,7%, độ tinh khiết 70%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,19 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,06 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ví dụ 538

2-[2-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit



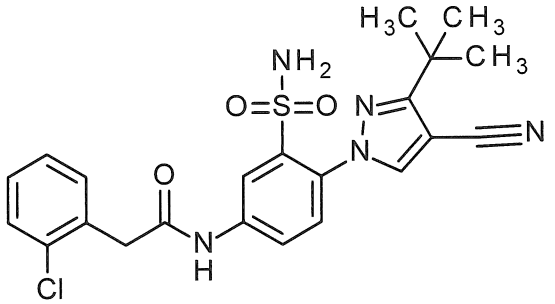
3,2 mg, hiệu suất 0,9%, độ tinh khiết 75%

LC-MS (Phương pháp K): Rt = 3,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,06 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ví dụ 539

N-[4-(3-*tert*-butyl-4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



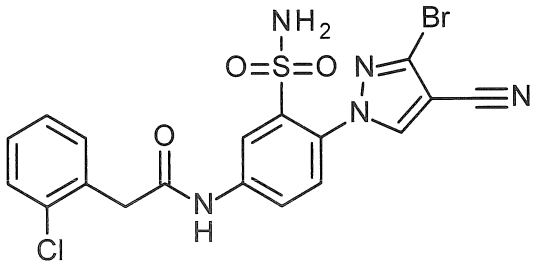
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 2,59 mmol), 3-*tert*-butyl-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (579 mg, 3,88 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (661 mg, 3,88 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (303 mg, 0,642 mmol, hiệu suất 25% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,23 phút; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,39 (s, 9H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ví dụ 540

N-[4-(3-Bromo-4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



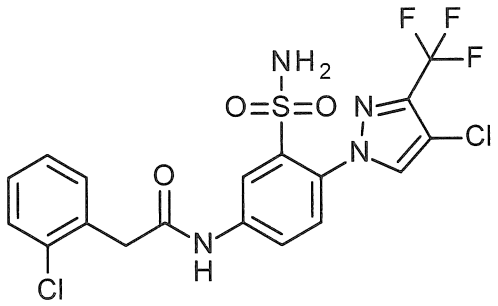
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (1,00 g, 2,59 mmol), 3-bromo-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (667 mg, 3,88 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (480 mg, 2,81 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (92 mg, 0,186 mmol, hiệu suất 7% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 494/496 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ví dụ 541

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-clo-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



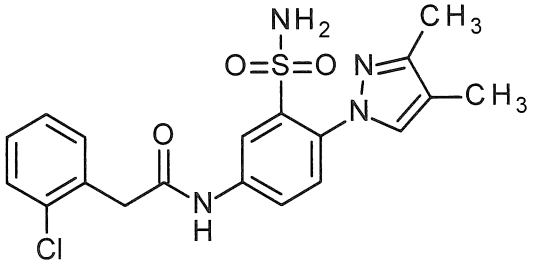
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-clo-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol (331 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (293 mg, 1,72 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (90 mg, 0,182 mmol, hiệu suất 14% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,26 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 542

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 3,4-dimetyl-1H-pyrazol (186 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (216 mg, 1,27 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ

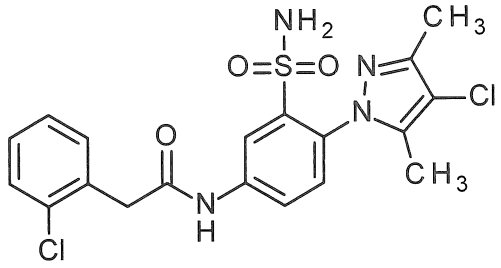
100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (27 mg, 0,0645 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,13 phút; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,01 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,56 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ví dụ 543

N-[4-(4-Clo-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit



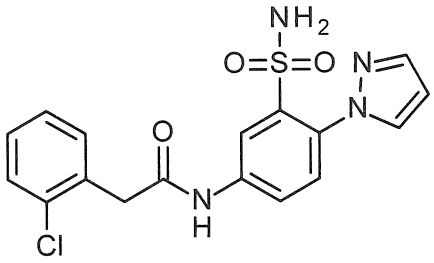
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 4-clo-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol (253 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (291 mg, 1,71 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (52 mg, 0,115 mmol, hiệu suất 9% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,21 phút; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,02 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 7,96 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ví dụ 544

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



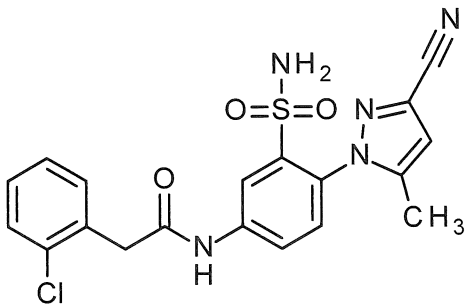
Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.4, GP3.2 và GP4.3, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-pyrazol (132 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (339 mg, 1,99 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là hai lần HPLC điều chế nữa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (25 mg, 0,640 mmol, hiệu suất 5% qua 4 bước, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,01 phút; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 6,51 (dd, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ví dụ 545

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyano-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 5-metyl-1H-pyrazol-3-carbonitril (208 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (292 mg, 1,71 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề

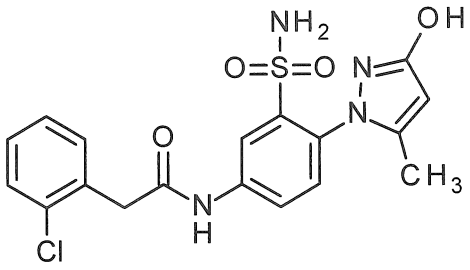
mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters YMC C18 5µ 100x50mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (110 mg, 0,256 mmol, hiệu suất 20% qua 4 bước, độ tinh khiết 90%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,94 phút; MS (ESIneg): m/z = 428 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,09 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,39 (br s, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ví dụ 546

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-hydroxy-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 5-metyl-1H-pyrazol-3-ol (190 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (229 mg, 1,34 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế các hợp chất trung gian thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,2% dung dịch amoniac (32%)) (16,1 mg, 0,0383 mmol, hiệu suất 3% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp B): Rt = 0,61 phút; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

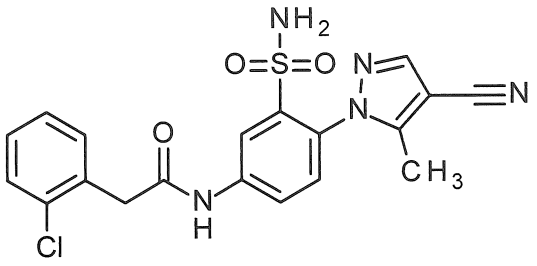
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,01 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 4H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Các ví dụ 547 và ví dụ 548

Theo các quy trình chung GP1.2, GP2.2, GP3.2 và GP4.2, 2-clo-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit (500 mg, 1,29 mmol), 5-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (208 mg, 1,94 mmol) và axit (2-clophenyl)axetic (291 mg, 1,71 mmol) được biến đổi mà không cần tinh chế hợp chất trung gian thành các hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế và tách cuối cùng bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Sepiatec Prep SFC100; Chiralpak IA 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: Etanol + 0,2% thể tích dung dịch amoniac (32%)).

Ví dụ 547

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



45 mg, 0,105 mmol, hiệu suất 8% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%

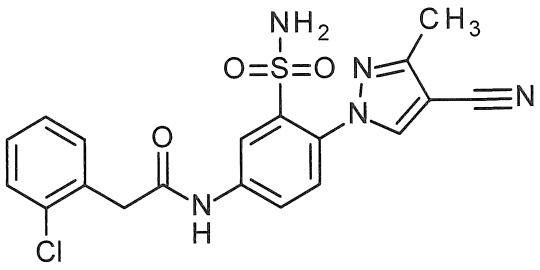
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

LC-MS (Phương pháp L): Rt = 1,69 phút

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 4H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 548

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



95 mg, 0,221 mmol, hiệu suất 16% qua 4 bước, độ tinh khiết 98%

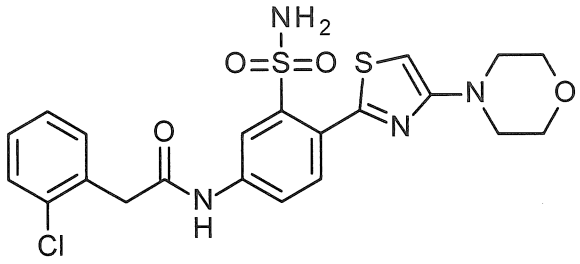
LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

LC-MS (Phương pháp L): Rt = 2,81 phút

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,37 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,50 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ví dụ 549

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



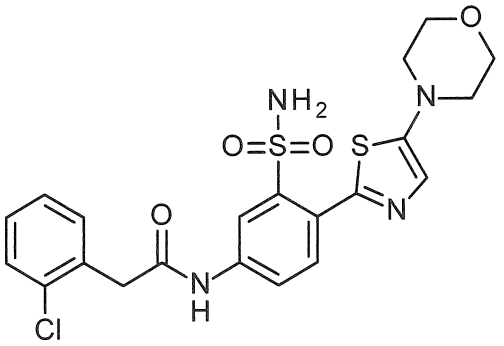
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-(2-bromo-1,3-thiazol-4-yl)morpholin (148 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (16 mg, 0,0325 mmol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,09 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,34 - 3,40 (m, 4H), 3,71 - 3,77 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ví dụ 550

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit



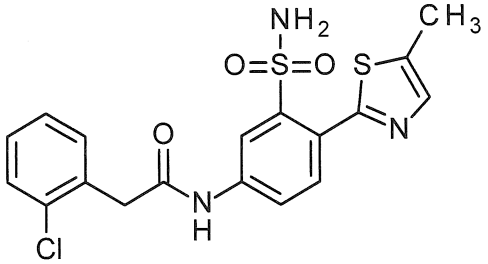
Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 4-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)morpholin (148 mg, 0,59 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (23 mg, 0,0467 mmol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 97%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,99 phút; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,37 - 3,42 (m, 4H), 3,69 - 3,76 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 5H), 7,38 - 7,47 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ví dụ 551

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



Theo quy trình chung GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit (300 mg, 0,65 mmol) và 2-bromo-5-metyl-1,3-thiazol (211 mg, 1,19 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục này và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm,

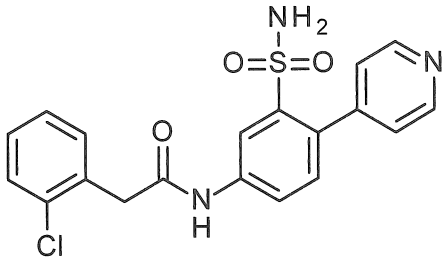
axetonitril/nước + 0,1% axit formic), tiếp đó là HPLC điều chế khác (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) (2,1 mg, 0,00498 mmol, hiệu suất 1%, độ tinh khiết 98%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: metyl signal overlapped by solvent signal, 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 4H), 7,98 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ví dụ 552

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(pyridin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)-axetamit (500 mg, 1,09 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (268 mg, 2,18 mmol), bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (CAS 13965-03-2) (38,4 mg, 54,5 µmol) và triphenylphosphin (14,3 mg, 54,5 µmol) được hòa tan trong *n*-propanol (10 ml). Sau khi sục bằng argon trong 5 phút, dung dịch nước kali cacbonat (2,7 ml, 1,0 M, 2,7 mmol) được bổ sung vào và dung dịch được sục lại bằng argon trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C. Một lượng chất phản ứng giống như vậy được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt trong 1h ở 100°C. Sau đó, sản phẩm thô được lọc qua Celite và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(pyridin-4-yl)phenyl]axetamit thô từ bước trước đó (530 mg, 1,16 mmol) được hòa tan trong metanol (50 ml) và dung dịch amoniac (50 ml) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi kết thúc phản ứng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, axetonitril/nước + dung dịch amoniac 0,1% (32%)). Các vết

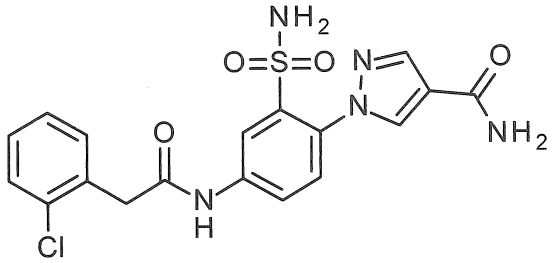
triphenylphosphin oxit được loại bỏ sau khi chạy HPLC lần hai để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này (79,3 mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 15% qua 2 bước)

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,80 phút; MS (ESIpos): m/z = 402 [M+H]+

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ví dụ 553

1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit



2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3{[(dimetylamino)metylen] sulfamoyl}phenyl]axetamit (200 mg, 0,425 mmol), được đặt trong bình phản ứng vi sóng được đậy kín bằng nắp gập (5 ml) và, bình phản ứng được đậy nắp gập và xối argon trong 5 phút. Dung dịch chứa (1,5-xyclooctadien)(metoxy)iridi(I) dime (14 mg, 0,021 mmol), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (11,4 mg, 0,042 mmol) và bis(pinacolato)diboron (129,4 mg, 0,51 mmol) trong THF (0,42 ml) đã được khuấy dưới argon trong 1 giờ ở 80°C được bổ sung trong môi trường argon. Sau đó, bình được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ, sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Kali hydroxit (72 mg, 1,27 mmol), nước (2 mL) và dimetylformamit (2 ml) được bổ sung vào và hydro peroxit (dung dịch 30% trong nước, 0,13 mL, 1,27 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch amoniac (4 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Một thể tích nữa của dung dịch amoniac (6 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 48 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Diclometan (30 mL) và nước (20 mL) được bổ sung vào, các lớp được tách, và lớp nước chiết bằng diclometan (2 x 30 mL) và etyl axetat (30 mL), lớp hữu cơ được thu gom, sấy khô

bằng natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Đầu tiên, chất rắn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (MeOH:DCM 2/98 đến 20/80) tiếp đó tinh chế bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tạo ra chất rắn màu trắng (9,7 mg, 0,01 mmol, hiệu suất 5% qua 3 bước, độ tinh khiết 92%).

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

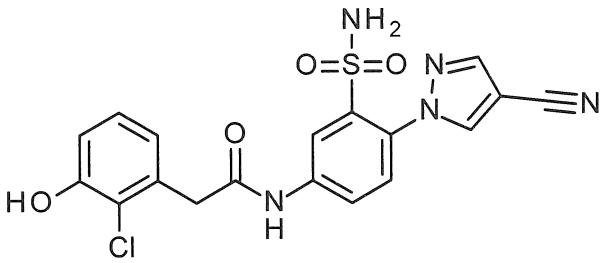
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,91 (s, 2 H) 7,19 (br s, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,57 (d, 1 H) 7,70 (br s, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Ví dụ 554, Ví dụ 555, Ví dụ 556 và Ví dụ 557

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit (500 mg, 1,2 mmol), được hòa tan trong axetonitril (4 mL) và feroxen (224 mg, 1,2 mmol) được bổ sung cùng với axit trifloaxetic (308 µl, 2,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và hydro peroxit (dung dịch 30%, 491 µl, 4,81 mmol) được bổ sung trong 15 phút bằng cách sử dụng bơm tiêm. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch nước natri thiosulfat (dung dịch bão hòa, 2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút nữa. Sau đó, nước muối (50 mL) được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 70 mL), các lớp hữu cơ được thu gom, việc thử peroxit được thực hiện đối với lớp hữu cơ (kết quả âm tính), pha hữu cơ được cho đi qua bộ lọc không thấm nước và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (MeOH/DCM 2/98 đến 20/80 đến 100/0), tiếp đó là HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, axetonitril/nước + 0,1% axit formic) tạo ra bốn hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng được tách riêng.

Ví dụ 554

2-(2-Clo-3-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



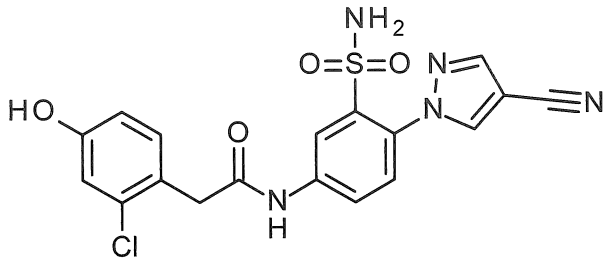
19,2 mg, 0,04 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 95%.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,82 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2 H) 6,85 (dd, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,44 (br s, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 10,13 (br s, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Ví dụ 555

2-(2-Clo-4-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



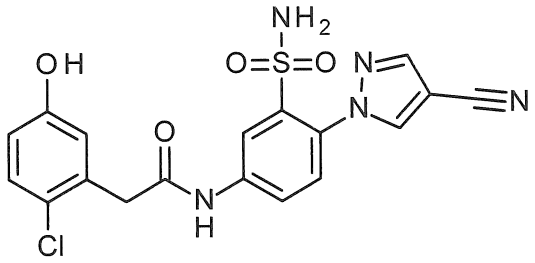
20 mg, 0,04 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 95%.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,76 (s, 2 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,44 (br s, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,96 (dd, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,84 (br s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

Ví dụ 556

2-(2-Clo-5-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



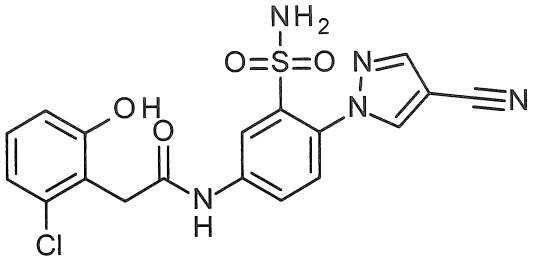
17,4 mg, 0,04 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 95%.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,87 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,79 (s, 2 H) 6,70 (dd, 1 H) 6,84 (d, 1H) 7,21 (d, 1 H) 7,45 (br s, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,98 (dd, 1 H) 8,29 - 8,32 (m, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Ví dụ 557

2-(2-Clo-6-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit



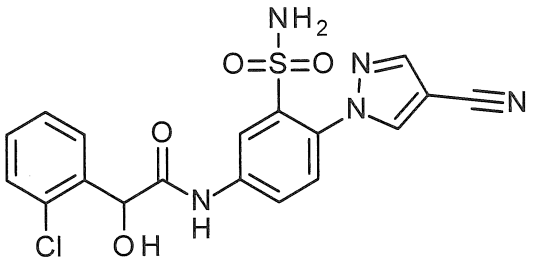
19,4 mg, 0,04 mmol, hiệu suất 4%, độ tinh khiết 95%.

LC-MS (Phương pháp A): Rt = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,86 (s, 2 H) 6,81 (d, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,56 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

Ví dụ 558

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyaxetamit



Bình phản ứng Erlenmeyer 100-mL chứa môi trường sinh trưởng vô trùng (20 mL) được cấy dịch nuôi cấy DMSO cryo (0,2 mL) chứa Streptomyces antibioticus (NRRL 3238). Môi trường sinh trưởng gồm D-(+)-glucoza monohydrat (10 g/L), chất chiết nấm men (1 g/L), chất chiết thịt bò (1 g/L), tryptoza (2 g/L), được điều chỉnh đến độ pH 7,2 bằng dung dịch natri hydroxit (16% trong nước) và được khử trùng ở 121°C trong 20 phút. Sau khi cấy, bình sinh trưởng được lắc trên máy lắc quay (165 vòng/phút) ở 27°C trong 72 giờ. Bình Erlenmeyer 2 L chứa cùng một môi trường sinh trưởng vô trùng (1000 mL, được điều chế trong các điều kiện giống như vậy) được cấy dịch tiền nuôi cấy (5 mL). Sau đó, bình phản ứng được lắc trên máy lắc quay (165 vòng/phút) ở 27°C trong 72 giờ.

Bình lên men 10-L được nạp cùng một môi trường sinh trưởng (8,3 L) và điều chỉnh đến độ pH 7,2. Dầu silicon (0,5 mL) và Synperonic (0,5 mL) được bổ sung vào, và được khử trùng ở 121°C trong 40 phút. Dịch nuôi cấy trong bình Erlenmeyer 2 L được bổ sung vào bình lên men trong điều kiện vô trùng. Bình lên men được hoạt động trong điều kiện áp suất dư (0,7 bar), được thông khí (3 L phút-1) và khuấy (300 vòng/phút) ở 27°C. Sau 8 giờ, hợp chất trong Ví dụ 39 (250 mg, 0,601 mmol), được hòa tan trong DMF (20 mL), được bổ sung vào và quá trình lên men được tiếp tục trong 123,5 giờ.

Canh trường nuôi cấy được chiết bằng metyl isobutyl keton (20 L) trong 19,5 giờ và chiết lần nữa bằng metyl isobutyl keton (10 L) trong 14,3 giờ. Hai pha hữu cơ được kết hợp và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được xử lý bằng hỗn hợp metanol/nước. Dung dịch này được chiết ba lần bằng *n*-hexan (50 mL). Lớp metanol/nước được cô đến khô. Sản phẩm thô được hấp thụ trên isolute và sắc ký lần thứ nhất bằng Biotage Isolera, sau đó bằng HPLC điều chế (Waters XBridge C18 5µ, 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi

rửa giải B: axetonitril; gradien: 0,00–0,50 phút 10% B (40 >70mL/phút), 0,51–5,50 phút 21–41% B (70mL/phút), nhiệt độ trong phòng) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

25,3 mg, 0,0586 mmol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 99%.

Độ quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = -15° +/-0,2° (c=1, DMSO)

MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 5,53 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,43 (br s, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

Thử nghiệm sinh học

Các thử nghiệm sau có thể được sử dụng để minh họa tính hữu ích thương mại của hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ được thử nghiệm một hoặc nhiều lần trong các thử nghiệm sinh học chọn lọc. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình (avg) hoặc trị số trung vị, trong đó

- trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được được chia cho số trị số thu được, và

- trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số thu được khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị là trị số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Khi không thể tính toán các trị số trung bình hoặc các trị số trung vị do sự tồn tại của các trị số đo nằm ngoài khoảng phát hiện được của thử nghiệm (được chỉ định bởi < hoặc > trong các bảng dưới đây) tất cả các trị số đo riêng được chỉ ra.

Các hợp chất theo các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình hoặc trị số trung vị được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Các thử nghiệm in vitro

Thử nghiệm FLIPR tế bào P2X4 HEK người

Tế bào HEK293 biểu hiện ổn định P2X4 người được cho vào đĩa 384 lỗ được phủ poly-D-lysin với mật độ gieo là 30000 tế bào/lỗ và được ủ qua đêm. Chức năng của P2X4 được đánh giá bằng cách đo mức thay đổi canxi nội bào sử dụng thuốc nhuộm chelat hóa canxi Fluo8-AM (Molecular Devices) trên máy đọc đĩa hình ảnh huỳnh quang (FLEX/FLIPR station; Molecular Devices). Vào ngày thử nghiệm, môi trường được loại bỏ và các tế bào được ủ trong 30 phút ở 37°C và 5% CO_2 trong 30 µL dung dịch đệm thuốc nhuộm (dung dịch muối cân bằng Hank's, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucoza monohydrat 5mM, Fluo8-AM 5µM, pH=7,4). Các hợp chất được pha loãng trong đệm probenecid (dung dịch muối cân bằng Hank's, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, probenecid 2

mM, D-glucoza monohydrat 5mM, pH=7,4) được bổ sung với thể tích 10 µL và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Nồng độ DMSO trong dịch thử nghiệm cuối cùng là 0,5%. Chất chủ vận, Bz-ATP (Tocris), được bổ sung với thể tích 10 µl ở nồng độ biểu thị trị số EC_{80}. Trị số EC_{80} của Bz-ATP được xác định mỗi ngày thử nghiệm trước khi tạo profin hợp chất. Mức phát huỳnh quang được đo trong khoảng thời gian 120 giây với các khoảng cách 2 giây. Các bước sóng kích thích và phát xạ được sử dụng để theo dõi sự phát huỳnh quang lần lượt là 470-495 nm và 515-575 nm. Số liệu này được phân tích dựa trên mức tăng đơn vị phát huỳnh quang tương đối (relative fluorescence units-RFU) đỉnh so với mức phát huỳnh quang cơ sở và số liệu này được chuẩn hóa thành mẫu đối chứng chất chủ vận. Các hợp chất được thử nghiệm theo bộ ba trên đĩa và các trị số trung bình được vẽ đồ thị trên phần mềm Excel XLFit để xác định các trị số IC_{50}, phần trăm ức chế tối đa và các hệ số Hill.

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào HEK P2X4 người (thử nghiệm FLIPR) [nM]	Hiệu quả trung bình của các tế bào HEK P2X4 người (thử nghiệm FLIPR) [%]
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73
8	2555	79
9	7	83
10	7	81
11	>25000	31
12	>25000	34
13	514	100
14	>25000	26
15	379	99
16	262	89
17	288	89

18	4700	66
19	47	71
20	140	67
21	170	67
22	224	76
23	1176	89
24	45	92
25	26	93
26	27	85
27	70	74
28	31	90
29	113	75
30	222	87
31	112	81
32	139	93
33	31	79
34	448	79
35	224	90
36	667	81
37	848	81
38	329	87
39	32	96
40	1236	90
41	357	70
42	24	71
43	210	87
44	378	97
45	75	74
46	916	87
47	472	66
48	297	82
49	135	94
50	149	88

51	134	94
52	154	82
53	169	52
54	557	75
55	1403	74
56	121	70
57	141	71
58	73	54
59	4650	73
60	917	80
61	400	79
62	249	94
63	130	87
64	104	83
65	355	62
66	86	90
67	1510	98
68	128	75
69	210	80
70	118	85
71	132	80
72	576	96
73	168	52
74	49	84
75	213	87
76	>25000	34
77	71	82
78	517	97
79	2035	78
80	79	96
81	>25000	40
82	>25000	36
83	>25000	36

84	>25000	29
85	42	92
86	353	97
87	342	82
88	80	87
89	2315	83
90	774	85
91	169	94
92	143	92
93	74	73
94	413	72
95	54	87
96	233	83
97	201	103
98	124	77
99	499	87
100	319	86
101	202	83
102	99	80
103	174	103
104	2231	95
105	108	101
106	4633	92
107	>25000	44
108	>25000	35
109	655	86
110	267	51
111	373	58
112	263	62
113	133	86
114	367	69
115	802	57
116	155	75

117	102	66
118	347	53
119	270	55
120	>25000	31
121	292	70
122	266	88
123	109	79
124	166	62
125	292	86
126	1906	92
127	209	85
128	107	91
129	157	89
130	284	71
131	155	58
132	80	62
133	107	82
134	147	89
135	73	90
136	211	84
137	1168	89
138	238	100
139	107	100
140	77	92
141	638	96
142	116	78
143	247	84
144	292	62
145	>25000	49
146	364	66
147	80	100
148	132	63
149	211	56

150	433	80
151	81	83
152	105	79
153	182	74
154	30	84
155	108	86
156	243	94
157	153	90
158	2598	89
159	12	82
160	58	89
161	>25000	43
162	19	92
163	93	89
164	27	83
165	42	93
166	1519	78
167	64	94
168	70	75
169	85	86
170	126	70
171	2238	90
172	48	58
173	28	80
174	45	79
175	226	88
176	268	71
177	35	83
178	40	70
179	35	89
180	319	77
181	179	59
182	161	89

183	39	96
184	67	96
185	248	71
186	40	78
187	33	84
188	31	89
189	199	60
190	540	58
191	180	76
192	575	69
193	427	84
194	325	84
195	86	68
196	164	75
197	86	87
198	136	94
199	299	85
200	131	90
201	4326	83
202	48	90
203	99	86
204	72	86
205	73	89
206	29	98
207	12	98
208	33	91
209	37	91
210	116	76
211	75	94
212	149	86
213	47	93
214	36	86
215	38	95

216	96	101
217	51	84
218	957	92
219	250	65
220	276	108
221	40	63
222	92	83
223	26	87
224	28	94
225	70	91
226	111	104
227	404	95
228	37	92
229	16	94
230	351	90
231	51	81
232	81	89
233	93	80
234	93	96
235	>25000	35
236	36	54
237	1885	72
238	682	76
239	2592	81
240	3438	93
241	48	92
242	37	86
243	496	87
244	141	73
245	474	88
246	252	100
247	69	64
248	84	74

249	8463	72
250	193	82
251	21	96
252	808	88
253	257	85
254	41	102
255	25	81
256	130	83
257	51	81
258	30	97
259	50	91
260	398	100
261	111	81
262	235	92
263	337	96
264	4067	76
265	352	84
266	7	94
267	2	98
268	5	103
269	1043	81
270	>25000	51
271	1146	82
272	507	90
273	35	60
274	19	97
275	507	82
276	195	96
277	186	90
278	93	102
279	61	96
280	60	101
281	481	76

282	56	80
283	60	94
284	54	94
285	246	97
286	6	87
287	31	78
288	275	68
289	6	89
290	36	81
291	100	95
292	58	87
293	76	75
294	174	75
295	>25000	9
296	136	87
297	32	87
298	108	104
299	203	88
300	27	100
301	10	74
302	56	97
303	97	91
304	73	65
305	21	49
306	278	80
307	115	62
308	64	91
309	317	93
310	86	59
311	285	104
312	37	69
313	713	82
314	27	83

315	34	81
316	362	86
317	1206	68
318	>25000	43
319	7277	73
320	>25000	51
321	87	84
322	186	81
323	2584	81
324	3050	59
325	9	94
326	17	95
327	11	94
328	12	94
329	13	100
330	14	101
331	25	66
332	326	89
333	15	101
334	18	98
335	20	98
336	28	109
337	30	96
338	32	91
339	33	92
340	34	89
341	41	86
342	41	101
343	42	101
344	44	102
345	46	93
346	46	105
347	85	89

348	47	96
349	37	99
350	49	87
351	51	88
352	54	91
353	57	87
354	60	92
355	62	76
356	63	96
357	71	87
358	74	88
359	77	84
360	132	93
361	97	83
362	102	78
363	108	110
364	715	77
365	113	89
366	128	97
367	131	83
368	133	100
369	141	110
370	143	76
371	152	99
372	166	83
373	167	89
374	386	82
375	660	79
376	9	98
377	27	80
378	89	84
379	29	87
380	299	69

381	1241	77
382	315	87
383	45	93
384	524	81
385	47	72
386	76	64
387	34	73
388	196	68
389	22	77
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào HEK P2X4 người (thử nghiệm FLIPR) [nM]	Hiệu quả trung bình của các tế bào HEK P2X4 người (thử nghiệm FLIPR) [%]
393	134: 16400; >25000; >25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580; >25000; >25000; >25000; >25000	44
397	>25000	43
398	207	57
399	84	92
400	87	88
401	23	82
402	41	85
403	16	88
404	175	73
405	5665	65
406	6839	64
407	429	86
408	2645	74
409	445	85

410	5450	69
411	84	90
412	1595	68
413	74	89
414	>25000	20
415	200	69
416	8300; 17800; >25000; >25000	51
417	51	68
418	15	91
419	274	89
420	69	75
421	680	86
422	46	90
423	53	86
424	29	88
425	50	74
426	24	86
427	72	65
428	27	57
429	108	91
430	86	87
431	2880	83
432	597	92
433	>25000	28
434	17800; >25000	50
435	588	77
436	12527	56
437	39	53
438	18	75
439	4	94
440	112	96
441	185	91
442	181	89

443	122	84
444	635	77
445	60	71
446	621	76
447	1022	68
448	472	63
449	135	73
450	148	72
451	244	86
452	76	65
453	74	77
454	1442	58
455	5	74
456	18	59
457	558	70
458	1075	85
459	1340	88
460	646	84
461	137	93
462	929	89
463	18	99
464	648	92
465	26	92
466	363	91
467	9	93
468	278	97
469	453	90
470	483	93
471	269	92
472	197	97
473	530	93
474	323	93
475	64	88

476	58	89
477	259	91
478	47	82
479	145	79
480	125	105
481	50	103
482	2341	73
483	71	86
484	401	63
485	128	100
486	7343	71
487	>25000	45
488	2330	78
489	2055	83
490	91	95
491	9092	67
492	531	92
493	228	90
494	205	94
495	128	75
496	22	87
497	54	97
498	18200; >25000	50
499	347	69
500	>25000	40
501	3	92
502	13785	49
503	47	102
504	33	98
505	131	93
506	391	91
507	180	86
508	172	63

509	326	71
510	439	73
511	343	60
512	4253	76
513	893	94
514	106	102
515	45	101
516	96	68
517	187	74
518	36	80
519	105	82
520	43	76
521	6900; 17200; >25000; >25000; >25000; >25000	52
522	71	87
523	149	89
524	322	87
525	5170	72
526	331	51
527	125	86
528	42	95
529	72	92
530	33	112
531	2317	84
532	11500; 12900; 17000	60
533	>25000	26
534	>25000	17
535	3839	91
536	12400; 16800	67
537	3618	95
538	3908	83
539	127	103
540	1	79

541	>25000	50
542	20	97
543	267	98
544	1	85
545	19	100
546	97	75
547	60	94
548	5	94
549	8	85
550	1	87
552	1	88
553	5	82
554	383	83
555	22	94
556	65	94
557	11	89
558	1377	75

Phương pháp FLIPR đối với các tế bào hình sao h/m/rP2X4 1321N1

Tế bào hình sao 1321N1 biểu hiện ổn định P2X4 người hoặc P2X4 chuột hoặc P2X4 chuột nhắt được cho vào vi đĩa được xử lý bằng Collagen I TC với mật độ gieo là 10000 tế bào/lỗ và được ủ qua đêm. Chức năng của P2X4 được đánh giá bằng cách đo mức thay đổi canxi nội bào sử dụng thuốc nhuộm chelat hóa canxi Fluo8-AM (Molecular Devices) trên máy đọc đĩa hình ảnh huỳnh quang (FLEX/FLIPR station; Molecular Devices). Vào ngày thử nghiệm, môi trường được loại bỏ và các tế bào được ủ trong 30 phút ở 37°C và 5% CO_2 trong 30 µL dung dịch đệm thuốc nhuộm (dung dịch muối cân bằng Hank's, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucoza monohydrat 5mM, Fluo8-AM 5µM, pH=7,4). Các hợp chất được pha loãng trong đệm probenecid (dung dịch muối cân bằng Hank's, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucoza monohydrat 5mM, pH=7,4) được bổ sung với thể tích 10 µL và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ

trong phòng. Nồng độ DMSO trong dịch thử nghiệm cuối cùng là 0,25%. Chất chủ vận, Mg-ATP (Sigma), được bổ sung với thể tích 10 µl ở nồng độ biểu thị trị số EC_{80}. EC_{80} được xác định là 0,5 µM đối với P2X4 người và chuột nhắt và 5 µM đối với P2X4 chuột cống. Mức phát huỳnh quang được đo trong khoảng thời gian 120 giây với các khoảng cách 2 giây. Các bước sóng kích thích và phát xạ được sử dụng để theo dõi sự phát huỳnh quang lần lượt là 470-495 nm và 515-575 nm. Số liệu này được phân tích dựa trên mức tăng đơn vị phát huỳnh quang tương đối (relative fluorescence units-RFU) đỉnh so với mức phát huỳnh quang cơ sở và số liệu này được chuẩn hóa thành mẫu đối chứng chất chủ vận. Các hợp chất được thử nghiệm theo bộ ba trên đĩa và các trị số trung bình được vẽ đồ thị trên phần mềm Excel XLFit để xác định các trị số IC_{50}, phần trăm ức chế tối đa và các hệ số Hill.

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào hình sao P2X4 1321N1 người (thử nghiệm FLIPR) [nM]	Hiệu quả trung bình của các tế bào hình sao P2X4 1321N1 người (thử nghiệm FLIPR) [%]
19	57 nM	60 %
39	64 nM	83 %
326	46 nM	80 %

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào hình sao P2X4 1321N1 chuột nhắt (thử nghiệm FLIPR) [nM]	Hiệu quả trung bình của các tế bào hình sao P2X4 1321N1 chuột nhắt (thử nghiệm FLIPR) [%]
19	43 nM	69 %
39	37 nM	87 %
326	26 nM	87 %

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào hình sao P2X4 1321N1 chuột cống (thử nghiệm FLIPR) [nM]	Hiệu quả trung bình của các tế bào hình sao P2X4 1321N1 chuột cống (thử nghiệm FLIPR) [%]
19	71 nM	57 %
39	308 nM	87 %
326	325 nM	99 %

Thử nghiệm điện sinh lý học tế bào P2X4 HEK người

Thử nghiệm điện sinh lý học A

Các tế bào HEK293 biểu hiện ổn định P2X4 người được gieo trong bình nuôi cấy tế bào T75 với mật độ 7* 106 tế bào và được ủ qua đêm. Chức năng P2X4 được thử nghiệm bằng cách sử dụng bệ kẹp ráp nối tự động PatchLiner (Nanion) theo kiểu lỗ đơn. Thành phần của đệm ngoại bào là (tính theo đơn vị mM) NaCl 145, KCl 4, HEPES 10, $CaCl_2$ 1, $MgCl_2$ 0,5, D-glucoza monohydrat 10, pH=7,4. Đệm nội bào chứa (tính theo đơn vị nM): CsF 135, EGTA 1, HEPES 10, NaCl 10, pH 7,2. Vào ngày thử nghiệm, các tế bào được thu gom bằng cách sử dụng Accumax (Sigma) và được tạo huyền phù lại trong đệm ngoại bào. Chất chủ vận phối tử, adenosin 5'-trisphosphat (ATP, 5 µM) được bổ sung với thể tích 5 µL, rửa sạch ngay bằng đệm ngoại bào (40 µL). Các tế bào được kẹp điện áp -80 mV và phối tử được sử dụng mỗi 5 phút trong thời gian 20 phút. Trong khoảng thời gian này, đáp ứng của chất chủ vận là ổn định và các hợp chất được đo theo kiểu nồng độ đơn trên mỗi lỗ. Các hợp chất được pha loãng trong đệm ngoại bào (nồng độ DMSO trong dịch thử nghiệm cuối là 0,3%) được bổ sung với thể tích 40 µL và được ủ trong 8 phút ở nhiệt độ trong phòng. Số liệu được phân tích dựa trên sự giảm biên độ dòng đỉnh và được chuẩn hóa thành mẫu đối chứng chủ vận. Các trị số trung bình được vẽ đồ thị trên phần mềm Excel XLFit để xác định các trị số IC_{50}, phần trăm ức chế tối đa và các hệ số Hill.

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào HEK P2X4 người (Điện sinh lý học PatchLiner) [nM]
19	111
39	138
326	57
380	320

Thử nghiệm điện sinh lý học B

Các điều kiện nuôi cấy tế bào: Các tế bào HEK-293 mito-Photina pcDNA3(neo-)/pPURO N/pcDNA3_P2RX4, dòng vô tính 2a/4 (HEK-293 mito-

Photina/hP2RX4) được nuôi cấy trong môi trường thiết yếu tối thiểu Eagle (Minimum Essential Medium Eagle-EMEM) với dung dịch muối cân bằng Earl's (BioWhittaker cat. BE12-125F) được bổ trợ 5 mL Ultraglutamine1 200 mM (BioWhittaker cat. BE17-605E/U1), 5 mL 100X Penicillin/Streptomycin (BioWhittaker cat. DE17-602E; nồng độ cuối 1%), 4 mL G418 50 mg/mL (Sigma cat. G8168-100mL; nồng độ cuối 400 µg/mL), 10 µL Puromicin 10 mg/mL (InvivoGen cat. ant-pr-1; nồng độ cuối 0,2 µg/mL) và 50 mL huyết thanh bào thai bò (Sigma cat. F7524; nồng độ cuối 10%).

Quy trình thử nghiệm: các dòng tế bào HEK-293 được gieo 72 hoặc 96 giờ trước khi thử nghiệm, với nồng độ 5 hoặc 2,5 triệu tế bào, lần lượt vào bình T225. Ngay trước khi thử nghiệm, các tế bào được rửa hai lần bằng D-PBS không có Ca^{2+}/Mg^{2+} (Euroclone cat. ECB4004L) và được tách khỏi bình bằng trypsin-EDTA (Sigma, cat. T4174 pha loãng 1/10). Sau đó, các tế bào được tạo huyền phù lại trong dung dịch huyền phù: 25 mL môi trường EX-CELL ACF CHO (Sigma, cat. C5467); 0,625 mL HEPES (BioWhittaker, cat. BE17-737E); 0,25 mL 100x Penicillin/Streptomycin (BioWhittaker, cat. DE17-602E), 0,1 mL chất ức chế trypsin đậu nành 10 mg/mL (Sigma, cat. T6522) và được đặt lên QPatch 16X.

Điều chế hợp chất và bảo quản: dung dịch hợp chất gốc (10 mM; 100% DMSO; được bảo quản ở -20°C) được sử dụng. Dung dịch mới từ dung dịch gốc (1 hoặc 3 mM, 100% DMSO) được điều chế ngay trước khi thử nghiệm (nồng độ DMSO cuối 0,1%).

Dung dịch DMSO thu được từ SIGMA (cat.# D-5879) và được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Phân tích kẹp ráp nối bằng QPatch16X (Fig. 1): thử nghiệm kẹp điện áp toàn bộ tế bào chuẩn được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng kỹ thuật nhiều lỗ.

Để thử nghiệm kẹp điện áp đối với hP2X4, số liệu được lấy ở 2 KHz. Sau khi thực hiện việc gắn kín và cho đi qua ở chế độ toàn bộ tế bào, các tế bào được giữ ở -90 mV và dòng hP2X4 được kích bằng chất chủ vận với sự vắng mặt (giai đoạn chất dẫn, tức là DMSO 0,1%) hoặc với sự có mặt của hợp chất đang nghiên cứu với các nồng độ tăng dần; xem quy trình ứng dụng trên Fig. 1.

Đầu ra: dòng hướng nội tối đa do chất chủ vận gây ra (ATP 5 microM).

Dung dịch nội bào chứa (mM) 135 CsF, 10 NaCl, 1 EGTA, 10 HEPES (pH 7,2 với CsOH) trong khi dung dịch ngoại bào (mM) 145 NaCl, 4 KCl, 0,5 $MgCl_2$, 1 $CaCl_2$, 10 HEPES, 10 Glucoza (pH 7,4 với NaOH).

Để thu thập số liệu, phần mềm Sophion được sử dụng và phân tích được tiến hành ngoại tuyến bằng cách sử dụng Excel và GraphPad Prism.

Khi có thể, tức là khi % ức chế với nồng độ cao nhất được thử nghiệm là lớn hơn 50%, thì số liệu đường cong đáp ứng liều được khớp với phương trình sau:

Y=100/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

[X là log của nồng độ; Y là đáp ứng được chuẩn hóa (100% xuống 0%, giảm khi X tăng); $LogIC_{50}$ cùng đơn vị log với X; HillSlope là yếu tố độ dốc hoặc độ dốc hill, không có đơn vị]

Ví dụ số	IC_{50} trung bình của các tế bào HEK P2X4 người (Điện sinh lý học QPatch) [nM]	Số thử nghiệm
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

Nghiên cứu ex vivo

Thử nghiệm P2X4 bạch cầu đơn nhân của người

Nguyên lý của thử nghiệm này là đo dòng chảy canxi qua các kênh P2X4 nội sinh vào các bạch cầu đơn nhân sơ cấp của người, sau khi hoạt hóa bằng 2',3'-O-(4-benzoyl-benzoyl)-ATP (Bz-ATP). Sự thay đổi nồng độ canxi nội bào được đo bằng

công cụ FliprTM (Molecular Devices) sử dụng thuốc nhuộm nhạy canxi (Fluo-8). Ở các bạch cầu đơn nhân sơ cấp, P2X4 được định vị ở màng lysosom, do đó sự xuất bào phải được kích hoạt để tiếp xúc P2X4 ở màng tế bào.

Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cells-PBMC) người từ máu đã được chống đông (các tế bào máu (blood cells-BC)) được tách bằng cách ly tâm gradien tỷ trọng. Máu toàn phần được pha loãng 1:3 với PBS. Các mẫu 30 mL được tạo lớp từ từ ở đỉnh 15 mL Biocoll (BIOCHROM) trong 50 mL ống ly tâm (Falcon). Các ống được ly tâm ở 914 xg trong 25 phút ở nhiệt độ trong phòng mà không dừng. Lớp PBMC được lấy ra bằng pipet 10 mL và chuyển vào các ống với PBS làm lạnh bằng nước đá với tổng thể tích là 50 mL. Các tế bào được rửa hai lần bằng cách tạo viên kết ở 300 xg ở 4°C, lần lượt trong 10 phút và trong 5 phút. PBMC được tạo huyền phù lại trong 10 mL môi trường (X-vivo, Biozym Scientific) và được đếm trong buồng Neubauer.

Các bạch cầu đơn nhân được tách bằng cách chọn lọc âm tính sử dụng kit tách bạch cầu đơn nhân II từ Miltenyi (#130-091-153) theo các chỉ dẫn. Việc tách nên được thực hiện nhanh và các tế bào và dung dịch nên được bảo quản trên nước đá ở bất kỳ thời điểm nào. PBMC trong các mẻ chứa 10 mũ 8 tế bào được tạo viên kết (300 xg, 10 phút) và tạo huyền phù lại bằng 300 µL dung dịch đệm MACS trong ống 50 mL Falcon. Chất phản ứng phong bế FcR (100µl) và Biotin-Ab (100µl) được bổ sung vào, trộn và ủ trên đá trong 10 phút. Dung dịch đệm MACS (300 µL) và các vi hạt kháng Biotin (100 µL) được bổ sung vào, trộn và ủ trên đá trong 15 phút. Các tế bào được rửa bằng cách tạo viên kết (300 xg trong 10 phút) và tạo huyền phù lại trong 500 µL dung dịch đệm MACS. Đối với mỗi mẻ, một cột tách được đặt trong thiết bị tách MACS và rửa bằng 3 mL dung dịch đệm MACS. Huyền phù tế bào được bổ sung vào cột, tiếp đó 3 x 3 mL dung dịch đệm MACS để rửa, và dung môi rửa giải chứa các bạch cầu đơn nhân được thu gom. Các tế bào được tạo viên kết (300 xg trong 10 phút), tạo huyền phù lại trong môi trường X-vivo và đếm. Các bạch cầu đơn nhân được gieo vào vi đĩa được phủ fibronectin (384 lỗ, màu đen, đáy bằng trong suốt; Corning #3848) với mật độ là 30.000 tế bào/lỗ trong 50 µL, và nuôi cấy qua đêm (37°C, 5% CO_2).

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong 100% DMSO với nồng độ gốc là 10 mM và được bảo quản ở -20°C trong các phần phân ước. Sự pha loãng theo dãy (2x) được tạo ra trong DMSO và pha loãng 500x với dung dịch đệm thử nghiệm để tạo ra đĩa chất đối kháng. Trong phép đo Flipr, 10 µL trên mỗi lỗ được chuyển (pha loãng 4x) và thu được nồng độ đỉnh cuối là 5 µM và 0,05% DMSO trong thử nghiệm này. Chất chủ vận BzATP được bảo quản ở 10 mM trong các phần phân ước và được pha loãng đến nồng độ của hợp chất trung gian là 15 µM để tạo ra đĩa chất chủ vận. Trong phép đo Flipr, 10 µL trên mỗi lỗ được chuyển (pha loãng 5x) sao cho thu được nồng độ thử nghiệm cuối là 3 µM.

Để thử nghiệm, môi trường trong đĩa tế bào được loại bỏ bằng tay và dung dịch đệm tải 70 µL/lỗ được bổ sung vào và ủ trong 1 giờ (37°C, 5% CO_2). Dung dịch đệm tải chứa HBSS (không có canxi/magie), Hepes 10 mM pH 7,4, Fluo-8 5 µM (AM) (Tebu-bio) và metylamin 50 mM (Sigma) để kích hoạt sự xuất bào. Dung dịch đệm tải được loại bỏ bằng tay và 30 µL/lỗ dung dịch đệm thử nghiệm có lượng canxi thấp (KCl 5 mM, NaCl 145 mM, $CaCl_2$ 0,5 mM, glucoza 13 mM, Hepes 10 mM pH 7,4) được bổ sung vào. Đĩa chất đối kháng được chuyển (10 µL/lỗ) và sau 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, đĩa chất chủ vận (10 µL/lỗ) được chuyển.

Sự bổ sung chất chủ vận được ghi lại trong 240 giây sau đường nền 10 giây. Để phân tích, sử dụng hiệu chỉnh đường nền, và cực đại của đường cong được tách ra. Số liệu được chuẩn hóa đến mức ức chế 0% (tín hiệu ở 3 µM BzATP) và mức ức chế 100% (không có sự kích thích bằng BzATP) và được khớp với đường cong ức chế sigma bốn thông số bằng cách sử dụng Prism GraphPad để thu được các trị số IC_{50}.

Ví dụ số	IC_{50} (hiệu quả) của các bạch cầu đơn nhân P2X4 người (thử nghiệm FLIPR) đối với các chất cho khác nhau
19	59 nM (57%), 21 nM (74%), 76 nM (48%), 59 nM (46%), 45 nM (93%)
24	141 nM (79%), 34 nM (77%), 91 nM (88%)
25	27 nM (87%), 5 nM (82%), 127 nM (70%), 87 nM (70%), 118 nM (70%), 59 nM (53%), 63 nM (68%), 39 nM (111%)
26	290 nM (71%), 182 nM (88%)

28	78 nM (64%), 164 nM (90%)
39	105 nM (88%), 32 nM (81%), 71 nM (78%)
170	303 nM (60%), 183 nM (69%), 110 nM (54%)
321	158 nM (49%), 94 nM (49%), 157 nM (60%), 537 nM (60%), 173 nM (34%), 331 nM (46%), 39 nM (95%)
326	407 nM (86%), 167 nM (89%), 149 nM (82%), 45 nM (91%), 49 nM (70%)
380	263 nM (70%), 251 nM (70%), 434 nM (70%), 93 nM (43%), 50 nM (32%), 207 nM (107%)
387	122 nM (35%), 104 nM (51%)

Thử nghiệm P2X4 máu toàn phần

Trong thử nghiệm này, *ex vivo*, máu của các tình nguyện viên nữ khỏe mạnh ban đầu được làm cho nhạy bằng lipopolysacarit (LPS) và sau đó kích thích bằng ATP để kích hoạt sự giải phóng Interleukin 1beta (IL-1β). Trong hệ này, hiệu quả của chất đối kháng P2X4 đối với quá trình tạo IL-1β trong máu toàn phần được kiểm tra. Đầu tiên, các tế bào được xử lý bằng 100 ng/ml LPS trong 2 giờ và sau đó được kích thích bằng ATP 3mM và xử lý theo bộ ba bằng các hợp chất trong ví dụ 19, 28, 39, 321, 326 và 380 với các nồng độ khác nhau. Sau khi ủ 1 giờ, dịch nổi được lấy ra và sau khi ly tâm, IL-1β trong dịch nổi được thử nghiệm bằng cách sử dụng kit ELISA chuẩn. Thử nghiệm được tiến hành với máu từ ba người cho khác nhau (xem Fig. 2a và 2b).

Fig. 2a và 2b ở dạng ví dụ minh họa không giới hạn của các hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng của các hợp chất theo các ví dụ 19, 28, 39, 321, 326 và 380 đối với sự tạo thành IL-1β ở máu toàn phần người sau khi kích thích bằng ATP sau khi mồi các tế bào bằng lipopolysacarit trong hai giờ và xử lý theo chỉ định. Số liệu thể hiện lượng tuyệt đối của IL-1β tính theo pg/ml trong dịch nổi chứa máu từ ba người cho trên trục y và các xử lý đối chứng và xử lý bằng các nồng độ khác nhau của các hợp chất trong các ví dụ được chỉ ra trên trục x. Đối với mỗi đường, giá trị trung bình của ba lần lặp lại và độ lệch chuẩn được thể hiện. Số liệu thể hiện mức độ ức chế sự giải phóng IL-1β bởi một vài hợp chất nhưng không phải tất cả các hợp chất trong các ví dụ được thử nghiệm.

Nghiên cứu *in vivo*

Mô hình viêm CFA ở chuột với số đo biểu hiện đau

Chuột nhắt C57BL/6 cái kiểu hoang dại (Taconic) được tiêm trong bàn chân bằng tá dược Freund hoàn chỉnh (CFA) (30 µl, 1 mg/mL, Sigma) vào chi sau bên trái có gây tê bằng isofluran. Các động vật này được cho sử dụng liều đơn qua đường miệng hợp chất ví dụ 326 (0,3, 1, và 3 mg/kg, n=10/nhóm) vào ngày 2 sau khi tiêm CFA. Biểu hiện liên quan đến đau tự phát ở các động vật di chuyển tự do được đánh giá bằng công cụ mang trọng lượng động lực tự động (DWB, Bioseb, France) một giờ sau khi xử lý hợp chất theo quy trình đã công bố và phê chuẩn (Robinson et al., 2012; Tetreault et al., 2011; Gruen et al. 2014). Để kiểm tra biểu hiện, động vật được đặt vào bên trong buồng Plexiglas trong đó áp lực tạo ra trên sàn được đo. Động vật được cho di chuyển tự do trong dụng cụ trong 5 phút và sau đó biểu hiện đau được ghi lại trong khoảng thời gian thử nghiệm 5 phút khác. Sự phân bố trọng lượng tương đối được tính toán nhờ xác định tỷ lệ khối lượng được đặt trên chân của động vật không được tiêm (đối bên) so với trọng lượng được đặt trên chân của động vật đã được tiêm CFA trong bàn chân (cùng bên).

Fig. 3 là ví dụ minh họa không giới hạn của các hợp chất theo sáng chế thể hiện tỷ lệ phân bố trọng lượng tính theo phần trăm (trục y) của chuột được cho dùng qua đường miệng hợp chất trong ví dụ 326 hoặc chất dẫn 1 giờ trước khi xác định sự phân bố trọng lượng. Mỗi ký hiệu là sự phân bố trọng lượng tương đối của một con chuột. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phép phân tích phương sai một chiều, tiếp theo là thử nghiệm đa so sánh Dunnet so với nhóm đối chứng chất dẫn bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad PRISM, *$p<0,05$, **$p<0,01$. Hợp chất trong ví dụ 326 làm giảm đáng kể biểu hiện đau.

Mô hình tăng cảm đau cơ học do CFA gây ra ở chuột

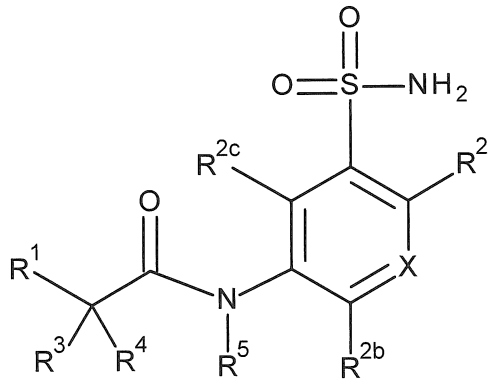
Các con chuột Sprague Dawley đực được sử dụng. Chứng tăng cảm đau cơ học được gây ra bằng cách tiêm 25µl tá dược Freund đầy đủ (Complete Freund's Adjuvant - CFA) vào bề mặt bàn chân của chân sau bên trái. Chứng tăng cảm đau cơ học được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo ứng dụng áp suất (Ugo Basile, Gemonio, Italy). Tóm lại, áp suất gia tăng một cách tuyến tính được áp dụng cho vùng khoảng 50 mm^2 của mặt bàn chân của chân sau, cho đến khi có đáp ứng hành vi (sự rút chân) hoặc cho đến

khi áp suất đạt đến 1000 gf. Áp suất tại đó đáp ứng hành vi diễn ra được ghi lại là ngưỡng rút chân (Paw Withdrawal Threshold-PWT). Cả PWT đối bên và PWT được tiêm CFA đều được xác định đối với mỗi con chuột, trong mỗi nhóm điều trị và tại mỗi thời điểm nghiên cứu. Chuột nhận 3 liều hợp chất thử nghiệm qua đường miệng với khoảng cách khoảng 12 giờ, bắt đầu 1 giờ trước khi tiêm CFA. Thử nghiệm tăng cảm đau cơ học được thực hiện 2 giờ trước khi tiêm CFA và 2 giờ sau khi tiêm liều cuối cùng (Fig. 4a và 4b).

Fig. 4a và 4b ở dạng ví dụ minh họa không giới hạn của các hợp chất thử nghiệm theo sáng chế thể hiện ngưỡng rút chân tính theo gam (trục y) của chân cùng chiều của tất cả động vật được thử nghiệm trước khi tiêm CFA và 26 giờ sau khi tiêm CFA và chất dẫn hoặc hợp chất trong ví dụ 39 (Fig. 4a) hoặc 326 (Fig. 4b). Phân tích thống kê được thực hiện bằng phép phân tích phương sai một chiều, tiếp theo là thử nghiệm đa so sánh Dunnet so với nhóm đối chứng chất dẫn bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad PRISM, *$p<0,05$, **$p<0,01$ ***$p<0,001$. Hợp chất trong các ví dụ 39 và 326 làm tăng đáng kể PWT so với các động vật được dùng chất dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

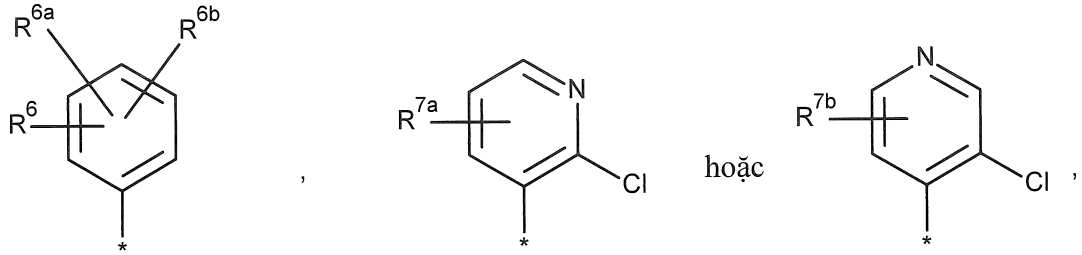


(I)

khác biệt ở chỗ:

X là C-R^{2a} hoặc N;

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng có 5 cạnh;

R^{2a} là hydro, xyano, nitro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2b} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2c} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl, trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc –O-CH_2-CH_2-O-;

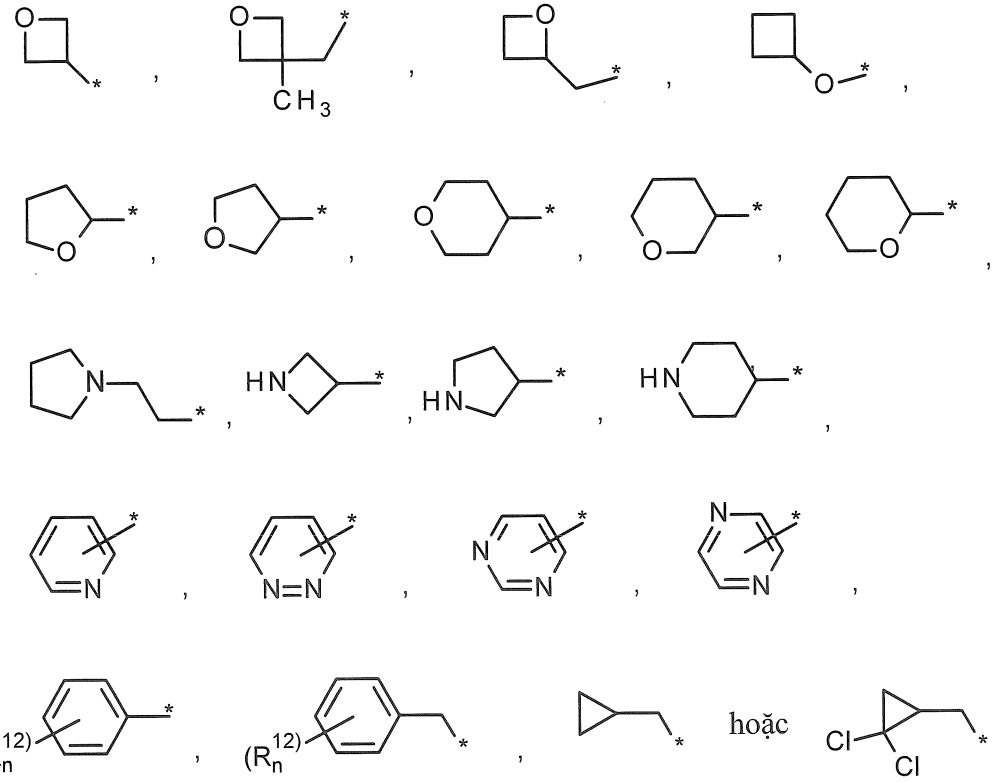
R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



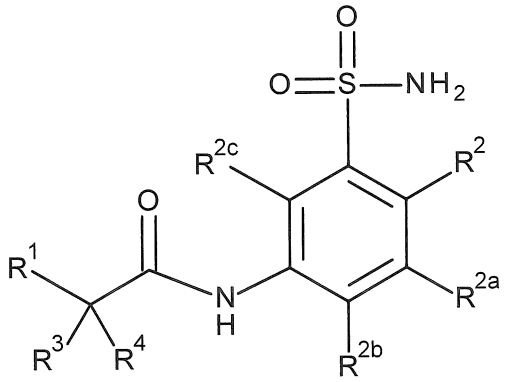
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

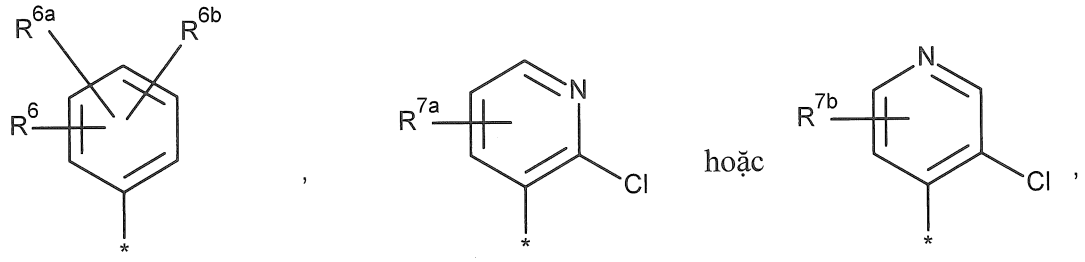
2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (Ia),



(Ia)

khác biệt ở chỗ:

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng có 5 cạnh;

R^{2a} là hydro, xyano, nitro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2b} là hydro hoặc halogen;

R^{2c} là hydro hoặc halogen; trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc –O-CH_2-CH_2-O-;

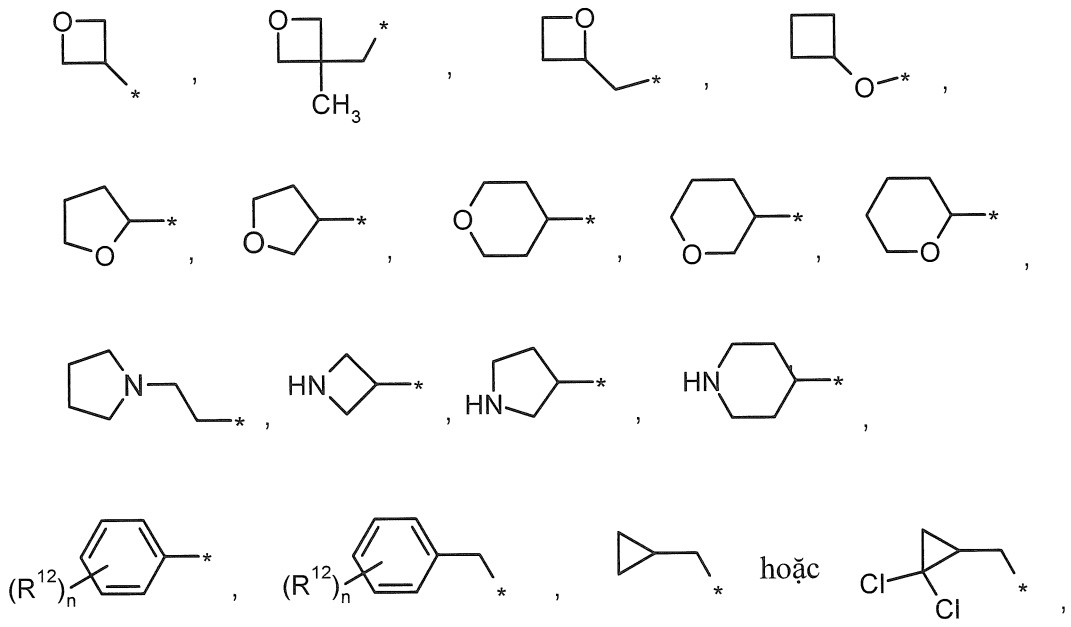
R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,



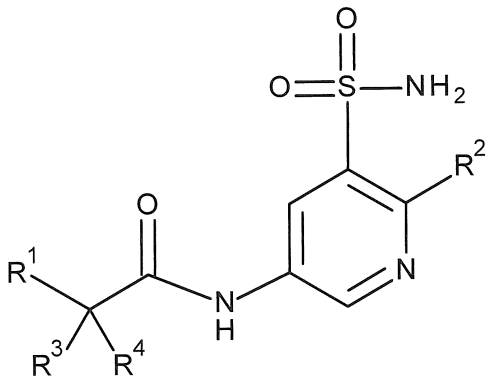
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

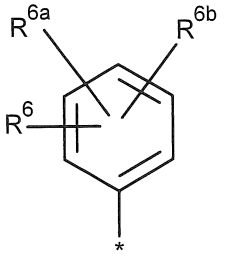
3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (Ib):

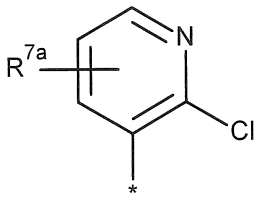


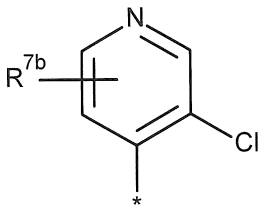
(Ib)

khác biệt ở chỗ:

R^1 là nhóm được chọn từ:



,


hoặc


,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng có 5 cạnh;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy hoặc F_3CS-;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-; hoặc

R^{6a} và R^{6b} liền kề với nhau cùng là nhóm được chọn từ –O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- hoặc –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

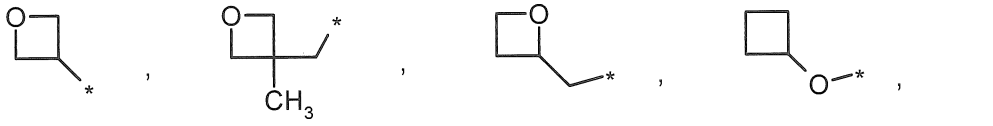
R^8 là, độc lập với mỗi lần xuất hiện tương ứng, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl;

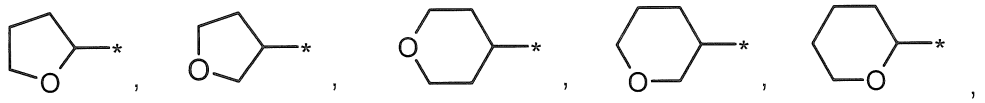
R^9 và R^{10} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl hoặc $(CH_3)_2N$-C_1-C_4-alkyl hoặc

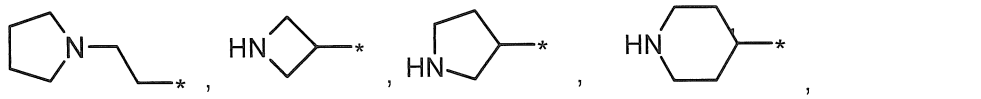
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và tùy ý được thế, một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng halogen hoặc C_1-C_4-alkyl;

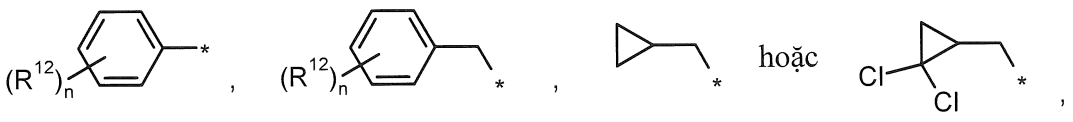
R^{11} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_6-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-(C_1-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (C_1-C_4-alkyl)-S- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{11a} là nhóm được chọn từ C_3-C_6-xycloalkyl, morpholino,









trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

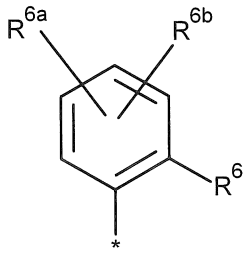
R^{12} độc lập với nhau là halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_2-C_4-alkenyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-hydroxyalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, (C_1-C_4-haloalkoxy)-(C_2-C_4-alkyl)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc N-oxit, muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối của N-oxit, tautome hoặc chất đồng phân lập thể này.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ:

R^1 là



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

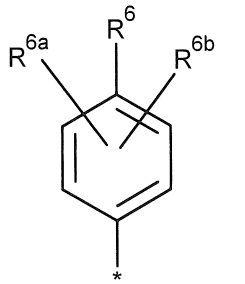
R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:

R^{6a} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;

R^{6b} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ:

R^1 là

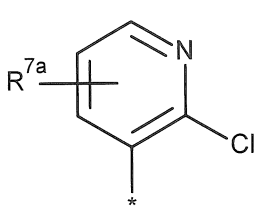


trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;

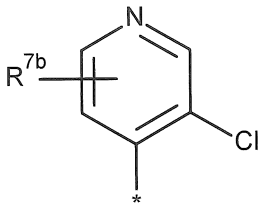
R^6 là halogen, xyano, nitro, OH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_1-C_4-haloalkoxy;

R^{6a} và R^{6b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau, lần lượt là:
R^{6a} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-;
R^{6b} là hydro, halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, HO-(C_2-C_4-alkoxy)-, (C_1-C_4-alkoxy)-(C_2-C_4-alkoxy)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- hoặc (C_1-C_4-alkyl)-SO_2-.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ:
R^1 là nhóm được chọn từ:



hoặc



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử;
R^{7a} và R^{7b} là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập với nhau là hydro, hydroxy, flo, clo, C_1-C_4-alkyl, diflometyl hoặc triflometyl.

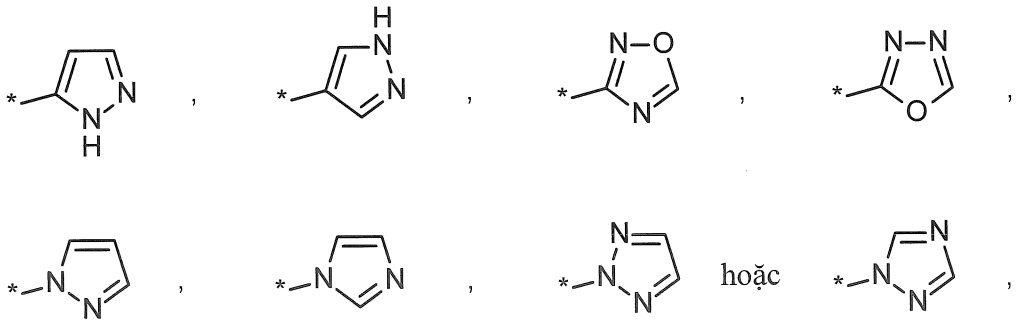
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ:
R^2 là phenyl,
trong đó nhóm phenyl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng có 5 cạnh.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ:
R^2 là heteroaryl một vòng có 5 cạnh,

trong đó nhóm heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

9. Hợp chất theo điểm 8, khác biệt ở chỗ:

R^2 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

10. Hợp chất theo điểm 8 hoặc 9, khác biệt ở chỗ:

R^2 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử và nhóm này tùy ý được thế một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ:

R^2 là heteroaryl một vòng có 6 cạnh,

trong đó nhóm heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ:

R^2 là heteroaryl hai vòng được tạo vòng mới ở vị trí [5,6],

trong đó nhóm heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, khác biệt ở chỗ:

R^3 là hydro; và

R^4 là hydro, metyl hoặc OH.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, khác biệt ở chỗ:

R^8 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_1-C_4-haloalkyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, khác biệt ở chỗ:

R^9 độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl hoặc C_3-C_6-xycloalkyl;

R^{10} độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất sau đây:

2-(2-clophenyl)-N-[4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-[4-(4-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(3,5-diclo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-[4-(3-clo-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-metyl-3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-xyclopropyl-3-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[2-(diflometyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-isopropoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-isobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(metylsulfanyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-metoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(dimetylamino)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-etyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
(2-clophenyl)-N-[4-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-tert-butyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-xyano-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-[2-(diflometyl)phenyl]-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-metoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-4-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[2-(diflometoxy)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-5-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-clopyridin-4-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[4-(diflometyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-2,2-diflo-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)-2,2-difloaxetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clopyridin-3-yl)axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clo-4-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometoxy)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clo-4,5-diflophenyl)axetamit;

N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-clopyridin-4-yl)axetamit;
N-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)phenyl]axetamit;
2-(2-bromophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metoxyphenyl)axetamit;
2-(4-clophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diclophenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-diclophenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-diflophenyl)axetamit;
2-(3-clophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-diflophenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-diflophenyl)axetamit;
2-(2-clo-4-flophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clopyridin-3-yl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometoxy)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit;
2-(2-clo-4,5-diflophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-4-metoxyphenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-flo-3-metylphenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-3,6-diflophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-5-metylphenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-5-flophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-diclophenyl)axetamit;

N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)axetamit;
2-(2-clo-5-metoxyphenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-4,6-diflophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-clo-6-(triflometyl)phenyl]axetamit;
2-(5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-diflophenyl)propanamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)phenyl]axetamit;
2-(4-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difloaxetamit;
2-(2-nitrophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2,4-diclophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-metoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3,5-diflophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2,6-diclophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-bromophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3,4-diflophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(4-metoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2,3-diflophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-metylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-metylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[2-(diflometoxy)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clopyridin-3-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-4-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-5-metylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit;
2-(2-clo-4,5-diflophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-6-flo-3-metylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-3,6-diflophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[2-clo-6-(triflometyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-4-metoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2,5-diclophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-isopropylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-5-metoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-5-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
2-(5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-4,6-diflophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-flophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(3,4-diflophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(3,5-diflophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)axetamit;
2-(3-clophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(4-flophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit;
2-(2,3-diflophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-etoxyphenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[2-(diflometoxy)phenyl]-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clopyridin-3-yl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clo-6-flo-3-metylphenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit;
2-(2-clo-4,5-diflophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2,5-diclophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-3,6-diflophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-5-metylphenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(5-bromo-4-flo-2-metylphenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)axetamit;
2-(2-clo-5-flophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[2-clo-6-(triflometyl)phenyl]-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit;
2-(2,6-diflophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]propanamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-etoxyphenyl)axetamit;
2-(2-etoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-bromophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2,4-diclophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2,6-diclophenyl)-N-[4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)axetamit;
2-(4-clophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metoxyphenyl)axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diclophenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-diclophenyl)axetamit;
2-(2-bromophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-diflophenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-diflophenyl)axetamit;
2-(3-clophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-etoxyphenyl)axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-diflophenyl)axetamit;
2-(2-clopyridin-3-yl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-4-flophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(diflometoxy)phenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit;
2-(2-clo-4,5-diflophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-flo-3-metylphenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clo-3,6-diflophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-5-metylphenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-4-metoxyphenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-diclophenyl)axetamit;
2-(5-clo-2-metoxyphenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(propan-2-yl)phenyl]axetamit;
2-(2-clo-5-flophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[2-clo-6-(triflometyl)phenyl]-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-4,6-diflophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(3-clopyridin-4-yl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)phenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difloaxetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(triflometoxy)phenyl]axetamit;
N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-metylphenyl)axetamit;
N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-[2-(diflometyl)phenyl]-N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-metoxyphenyl)axetamit;
N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(4-flophenyl)axetamit;
2-(2-clo-5-flophenyl)-N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2,3-diclophenyl)-N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(3-clopyridin-4-yl)-N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-xyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-axetyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
Etyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat;
Etyl 1-(4-{[(2-flophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat;
2-(2-flophenyl)-N-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clopyridin-3-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-metyl-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clo-5-xyanophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-xyano-5-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(5-bromo-2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;
N-[4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[3-xyano-4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-metoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-flo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-{[(2,2-difloetyl)amino]metyl}-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-[4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;

2-(2-flophenyl)-N-{4-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-flophenyl)-N-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl} axetamit;

N-{4-[1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-clophenyl) axetamit;

2-(3-clophenyl)-N-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-(4-{1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;

2-(2-clo-4-flophenyl)-N-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clo-4-flophenyl)-N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{1-[2-(triflometoxy)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-(4-{1-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-xyanopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-(4-{1-[oxetan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(2,2,2-trifloetoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-(4-{1-[2-(propan-2-yloxy)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-[4-(2-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-[4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
N-[4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl}axetamit;
N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{6-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}axetamit;
N-[4-(6-clo-5-metylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[3-sulfamoyl-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometoxy)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(etylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(2-metylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(propylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(xyclobutyloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-[4-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-clopyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-{6-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyetanamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-hydroxyetanamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[2'-flo-3'-(propan-2-yloxy)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
N-[4-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-3-flophenyl)-N-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clo-3-flophenyl)-N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-N-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[3'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}axetamit;
N-[4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[3'-flo-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[4-(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-N-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-(4'-clo-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-(3'-clo-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-(4-{1-[(2,2-dicloxyclopropyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
4'-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-N-[2-(dimetylamino)etyl]-2'-sulfamoylbiphenyl-3-carboxamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{4-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(5-clo-2-flophenyl)-N-[4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(6-metylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[4-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-{4-[4-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{5-sulfamoyl-6-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{5-sulfamoyl-6-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}axetamit;
N-[6-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[6-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-[6-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[6-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit;
N-[6-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-[6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]axetamit;
N-[6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[6-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-flophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4-tert-butyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-N,*N*-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamit;
N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclopropancarboxamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;

2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}axetamit;

2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metoxy-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metoxy-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-4-yl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(diflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-4-yl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2-xyclopropyl-1,3-oxazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(3,3-difloazetidin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;
N-{4-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(pyrolidin-1-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;
2-(4-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
N-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[4-(triflometyl)phenyl]axetamit;
2-(3-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2,4-diclophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-bromophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2,4-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(3,4-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(3,5-diflophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(3-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-flo-4-metylphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-flo-4-metoxyphenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-{3-sulfamoyl-4-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl}axetamit;
2-(4-clophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clo-6-flophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-flophenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diclophenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-diflophenyl)axetamit;
2-(2-bromophenyl)-*N*-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-diflophenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metoxyphenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flo-4-metylphenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(diflometyl)phenyl]axetamit;
N-[4-(6-clopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]axetamit;
2-(2,4-diclophenyl)-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-flo-4-metylphenyl)-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[4-(diflometyl)phenyl]-*N*-[4-(5-flopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
N-[4-(4,6-diflo-2*H*-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
N-[4-(4,6-diflo-1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-flophenyl)axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4,6-diflo-1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4,6-diflo-2*H*-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[2-(triflometyl)-1,3-thiazol-5-yl]phenyl}axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
2-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;
2-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;
2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl}axetamit;

2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-5-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-flo-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[1-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-flo-5-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[2-(dimetylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-5-yl)phenyl]axetamit;

1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-*N*-xyclopropyl-*N*-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxamit;

2-(2-clophenyl)-2-hydroxy-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}etanamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-clo-5-sulfamoyl-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-3-hydroxy-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-{4-(4-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit;

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-difloaxetamit;

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflopropanamit;

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit (raxemic);

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit (Chất đồng phân đối ảnh A);

N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit (Chất đồng phân đối ảnh B);

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(cis)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(trans)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit (Chất đồng phân đối ảnh A);

2-(2-clophenyl)-*N*-(4-{4-[(trans)-2,5-dimetylpyrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)axetamit (Chất đồng phân đối ảnh B);

N-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-(3-sulfamoyl-4-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1*H*-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-flophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-4-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-flophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-[4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-metylphenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(difloaxetyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1-metyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{3-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{5-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-{5-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-{5-sulfamoyl-2-(triflometyl)-4-[4-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

2-[2-clo-6-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-[2-clo-3-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

2-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]-*N*-[4-(4-flo-1*H*-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(triflometyl)phenyl]axetamit;

N-[4-(3-tert-butyl-4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;

N-[4-(3-bromo-4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-clo-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3,4-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

N-[4-(4-clo-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-clophenyl)axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-xyano-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(3-hydroxy-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-5-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(4-xyano-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[4-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-{4-[5-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-*N*-[4-(pyridin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit

2-(2-clo-3-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clo-4-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clo-5-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

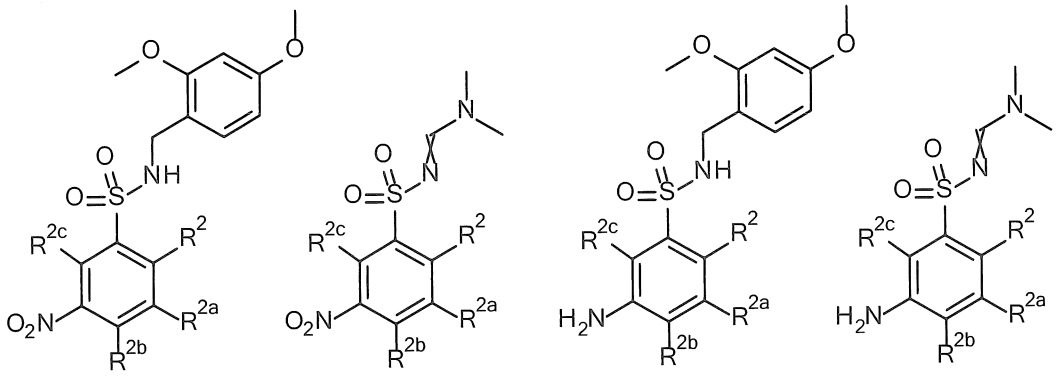
2-(2-clo-6-hydroxyphenyl)-*N*-[4-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit;

2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyaxetamit.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức: 2-(2-clophenyl)-N-[4-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]axetamit.

18. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, cùng với ít nhất một chất bổ trợ dược dụng.

19. Hợp chất trung gian có công thức **3a, 3b, 4a** hoặc **4b**:



3a **3b** **4a** **4b**

trong đó:

R^2 là phenyl hoặc heteroaryl,

trong đó nhóm phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế một đến ba lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

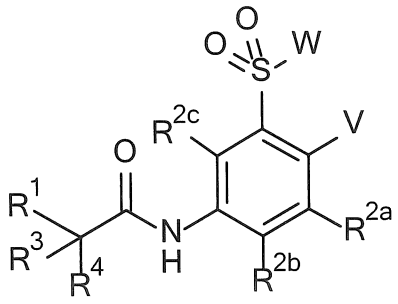
được thế một lần bằng R^{11a} và tùy ý một đến hai lần bằng R^{11}, độc lập với nhau, là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc được thế bằng hai nhóm thế R^{11} liền kề cùng là nhóm metylendioxy để tạo thành vòng có 5 cạnh;

R^{2a} là hydro, xyano, nitro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2b} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

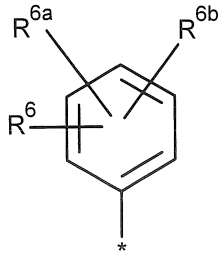
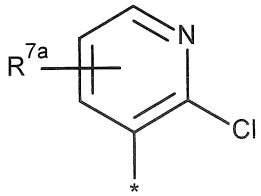
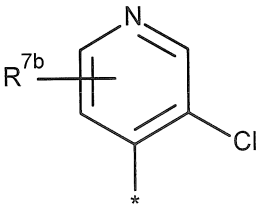
R^{2c} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl, trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro.

20. Hợp chất trung gian có công thức sau:



trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:


,

hoặc

,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn kết của nhóm này với phần còn lại của phân tử trong đó R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} và R^{7b} có ý nghĩa như được xác định trong điểm 1;

R^{2a} là hydro, xyano, nitro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2b} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl;

R^{2c} là hydro, halogen, C_1-C_2-alkyl hoặc C_1-C_2-haloalkyl, trong đó không ít hơn một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là hydro;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, flo, metyl hoặc OH;

W là nhóm amino tùy ý được bảo vệ bằng (dimetylamino)metylen hoặc 2,4-dimetoxybenzyl,

V là clo hoặc brom.

21. Hợp chất có công thức sau:

1 2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

2 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-flo-5-nitrobenzensulfonamit;

3 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit;

4 2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

5 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

6 2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

7 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzen-sulfonamit;

8 2-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit;

9 2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

10 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzen-sulfonamit;

11 5-amino-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit;

12 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit;

13 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit;

14 5-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-benzensulfonamit;

15 2-(2-clophenyl)-N-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;

16 N-{4-[3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

17 2-clo-N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit;

18 N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit;

19 5-amino-N-[(dimetylamino)metylen]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]benzen-sulfonamit;

20 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitrobenzensulfonamit;

21 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metylen]-benzensulfonamit;

22 2-(2-clophenyl)-N-(3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-[4-(triflo-metyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)axetamit;

23 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]axetamit;

24 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

25 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzen-sulfonamit;

26 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit;

27 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

28 2-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit;

29 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit;

30 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit;

31 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzen-sulfonamit;

32 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzen-sulfonamit;

33 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-flo-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

35 2-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-benzensulfonamit;

36 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzen-sulfonamit;

37 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzen-sulfonamit;

38 2-[4-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit;

39 2-(2-clophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;

42 2-(4-{[(2,2-difloetyl)amino]metyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

43 tert-butyl (2,2-difloetyl)[(1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)metyl]carbamat;

44 tert-butyl {[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}(2,2-difloetyl)carbamat;

46 2-xyano-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

47 2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-nitrobenzencarboximidamit;

48 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzen-sulfonamit;

49 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}axetamit;

50 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit;

51 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-metoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl}axetamit;

52 2-(2-clophenyl)-N-{4-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;

53 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}axetamit;

54 2-(2-clophenyl)-N-{4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;

55 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit;

56 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit;

57 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)phenyl}axetamit;

58 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

59 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit;

60 2-(2-clophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)axetamit;

61 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

62 2-(2-flophenyl)-N-{4-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)-sulfamoyl]phenyl}axetamit;

63 N-{4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

64 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

69 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzen-sulfonamit;

70 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}axetamit;

71 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

72 2-bromo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

73 5-amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)benzensulfonamit;

74 N-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit;

76 2-bromo-N-[(dimetylamino)metyliden]-5-nitrobenzensulfonamit;

77 5-amino-2-bromo-N-[(dimetylamino)metyliden]benzensulfonamit;

78 N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit;

79 N-(4-bromo-3-{(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit;

80 N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clo-4-flophenyl)axetamit;

81 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]axetamit;

82 4-amino-N-(2,4-dimetoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamit;

83 5-amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit;

84 5-amino-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimetylamino)metyliden] benzensulfonamit;

85 5-amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit;

86 5-amino-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit;

87 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit;

88 5-amino-2-(1-xyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit;

89 5-amino-2-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit;

90 5-amino-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)benzensulfonamit;

91 5-amino-2-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzensulfonamit;

92 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-benzensulfonamit;

93 5-amino-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit;

94 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzensulfonamit;

95 Tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat;

97 5-bromo-2-clo-N-[(dimetylamino)metyliden]pyridin-3-sulfonamit;

98 2-clo-N-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit;

99 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenyl-metyliden)amino]pyridin-3-sulfonamit;

100 5-amino-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimetylamino)metyliden] pyridin-3-sulfonamit;

101 N-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

102 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-sulfonamit;

103 N-[(dimetylamino)metyliden]-5-[(diphenylmetyliden)amino]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit;

104 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-5'-(triflometyl)-2,3'-bipyridin-3-sulfonamit;

105 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metyliden]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]axetamit;

106 5-amino-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimetylamino)metyliden]-benzensulfonamit;

107 2-[4-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-benzensulfonamit;

108 5-amino-2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit;

109 5-amino-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit;

110 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimetylamino)metylen]pyridin-3-sulfonamit;

111 5-amino-N-[(dimetylamino)metylen]-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-sulfonamit;

112 5-amino-N-[(dimetylamino)metyliden]-2-[4-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridin-3-sulfonamit;

113 Metyl 1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat;

114 N-(4-bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit;

115 N-(4-bromo-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-clophenyl)axetamit;

116 N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzensulfonamit;

117 N-[(dimetylamino)metylen]-5-nitro-2-[4-(triflometyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzensulfonamit;

118 2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

119 5-amino-2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonamit;

120 Etyl 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-carboxylat;

121 axit 1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-carboxylic;

122 2-(trimetylsilyl)etyl (1-{2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)carbamat;

123 2-(trimetylsilyl)etyl [1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamat;

124 N-{4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-clophenyl)axetamit;

125 N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difloaxetamit;

126 N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflopropanamit;

127 (±)-N-[1-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-triflo-2-metylpropanamit;

128 2-(2-clophenyl)-N-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimetyl-pyrolidin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit; (hỗn hợp các chất đồng phân lập thể);

129 N-(4-{4-[(2,2-difloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-flophenyl)axetamit;

131 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzensulfonamit;

132 2-(2-clophenyl)-N-(3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)axetamit;

133 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

134 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}axetamit;

135 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

138 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzensulfonamit;

139 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetamit;

140 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

141 2-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzensulfonamit;

142 2-(2-clophenyl)-N-{4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;

144 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzen-sulfonamit;

145 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}axetamit;

148 2-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitrobenzen-sulfonamit;

149 2-(2-clophenyl)-N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}axetamit;

150 N-{4-[5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

152 N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzensulfonamit;

153 2-(2-clophenyl)-N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}axetamit;

154 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-flophenyl)axetamit;

155 N-{3-[(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-metylphenyl)axetamit;

156 tert-butyl 3-(4-{[(2-clophenyl)axetyl]amino}-2-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrol-1-carboxylat;

157 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]axetamit;

158 2-(2-clophenyl)-N-[3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}-4-(1-metyl-1H-pyrrol-3-yl)phenyl]axetamit;

159 2-(2-clophenyl)-N-[4-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-{[(dimetylamino)metylen]sulfamoyl}phenyl]axetamit.

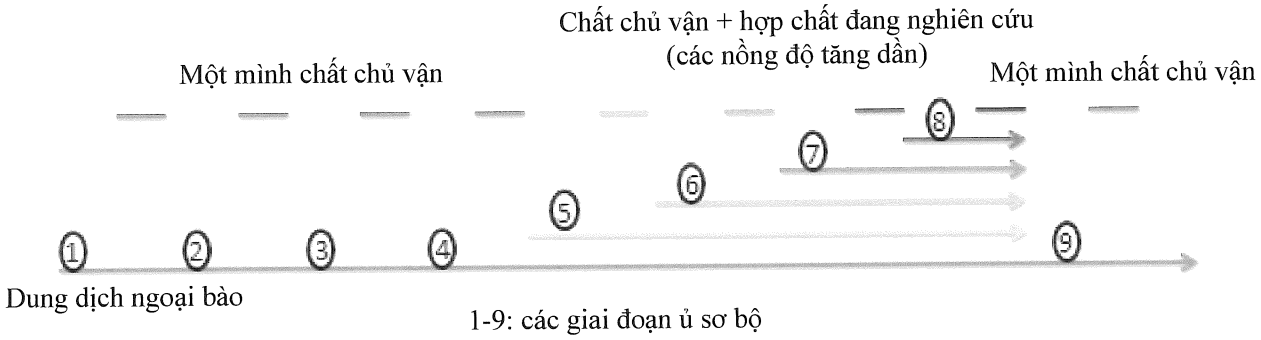

Chất chủ vận + hợp chất đang nghiên cứu
(các nồng độ tăng dần)
Một mình chất chủ vận
Một mình chất chủ vận
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Dung dịch ngoại bào
1-9: các giai đoạn ủ sơ bộ

Fig. 1

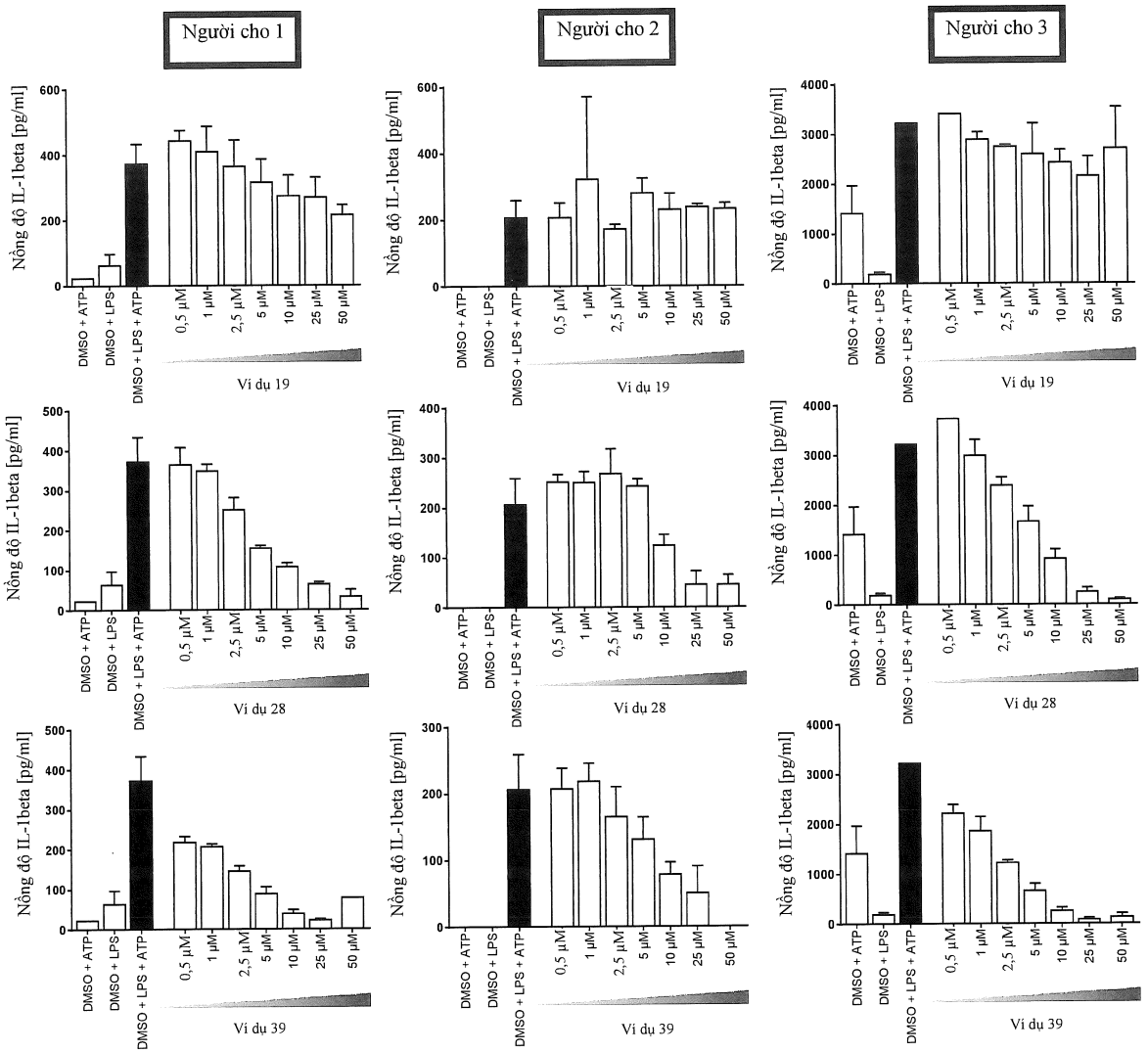

Người cho 1
Người cho 2
Người cho 3
Nồng độ IL-1beta [pg/ml]
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0,5 µM
1 µM
2,5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Ví dụ 19
Ví dụ 28
Ví dụ 39

Fig. 2a

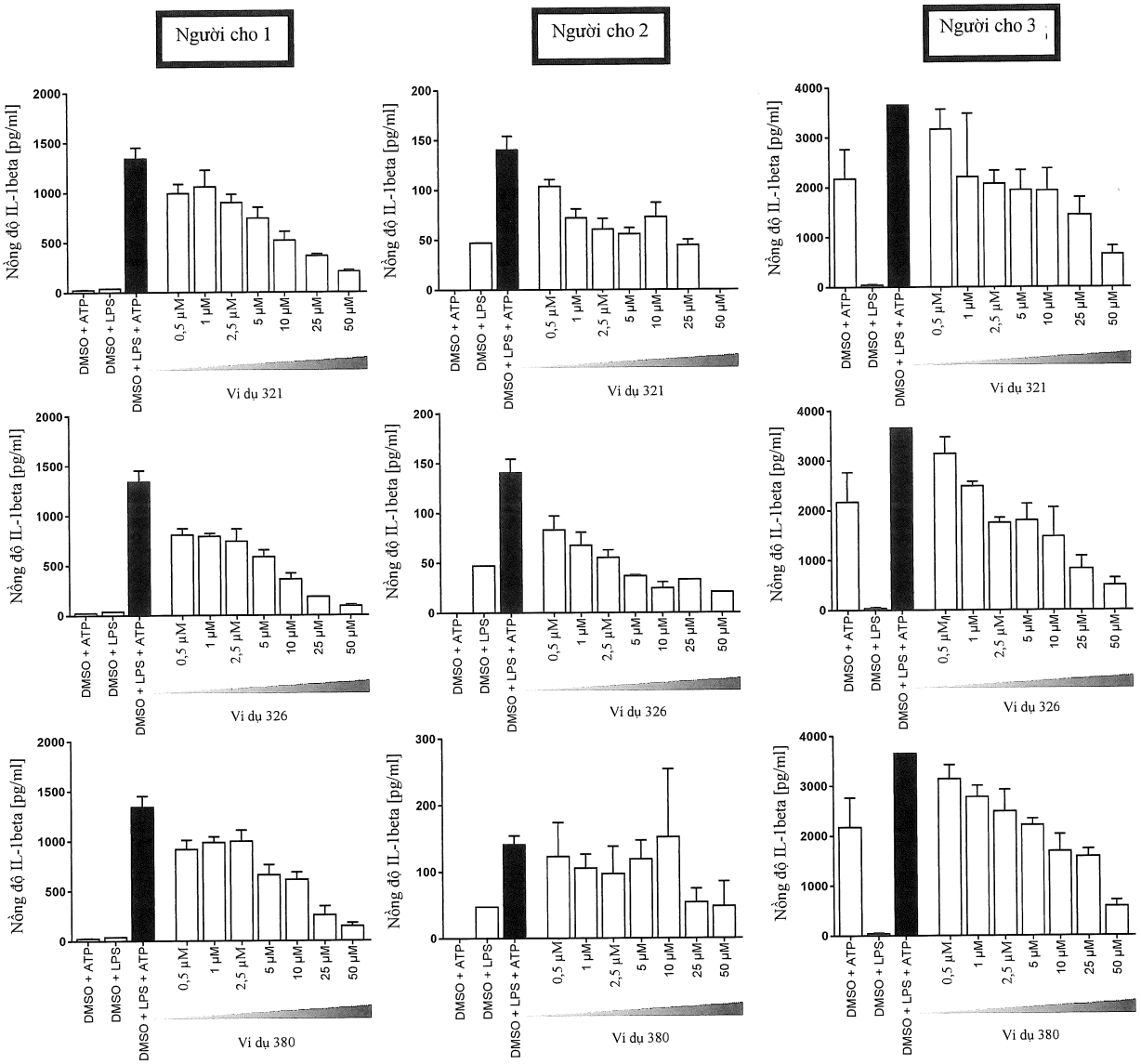

Người cho 1
Người cho 2
Người cho 3
Nồng độ IL-1beta [pg/ml]
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0,5 µM
1 µM
2,5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Ví dụ 321
Ví dụ 326
Ví dụ 380

Fig. 2b

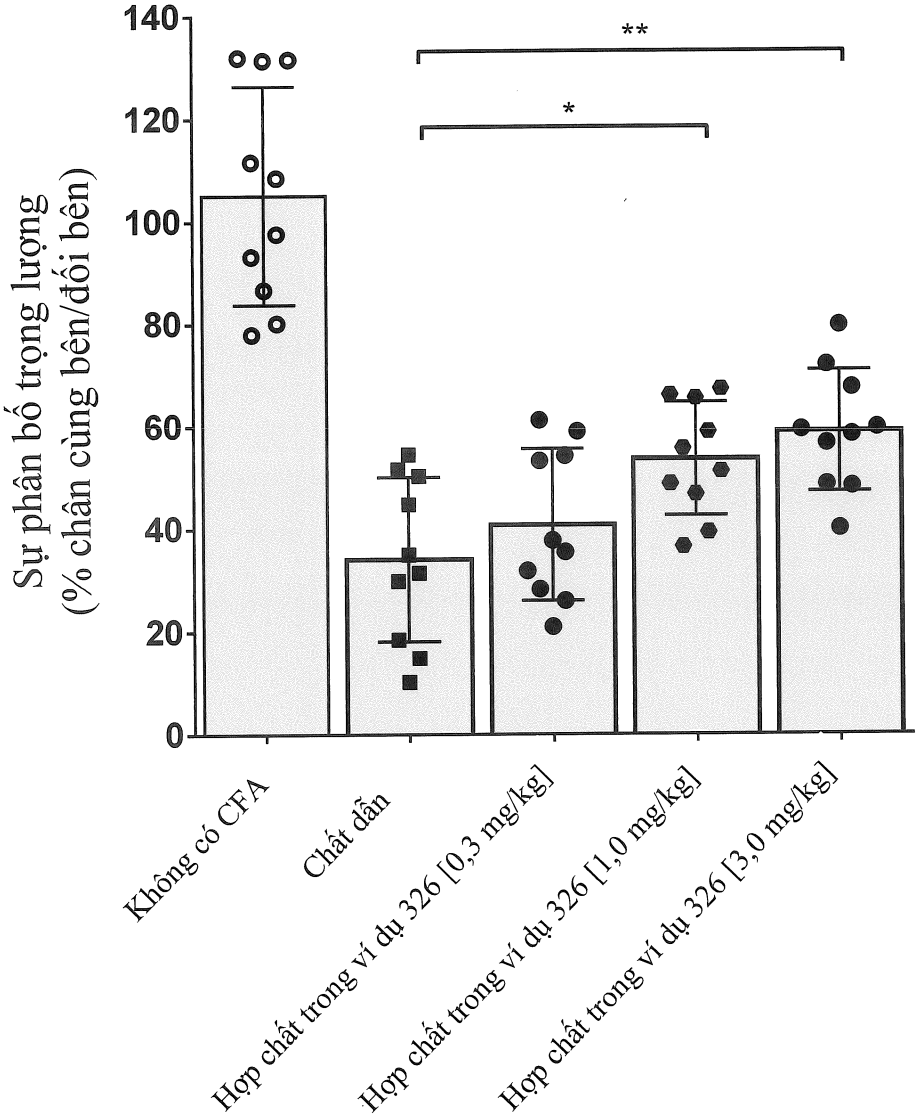

Sự phân bố trọng lượng
(% chân cùng bên/đối bên)
140
120
100
80
60
40
20
0
**
*
Không có CFA
Chất dẫn
Hợp chất trong ví dụ 326 [0,3 mg/kg]
Hợp chất trong ví dụ 326 [1,0 mg/kg]
Hợp chất trong ví dụ 326 [3,0 mg/kg]

Fig. 3

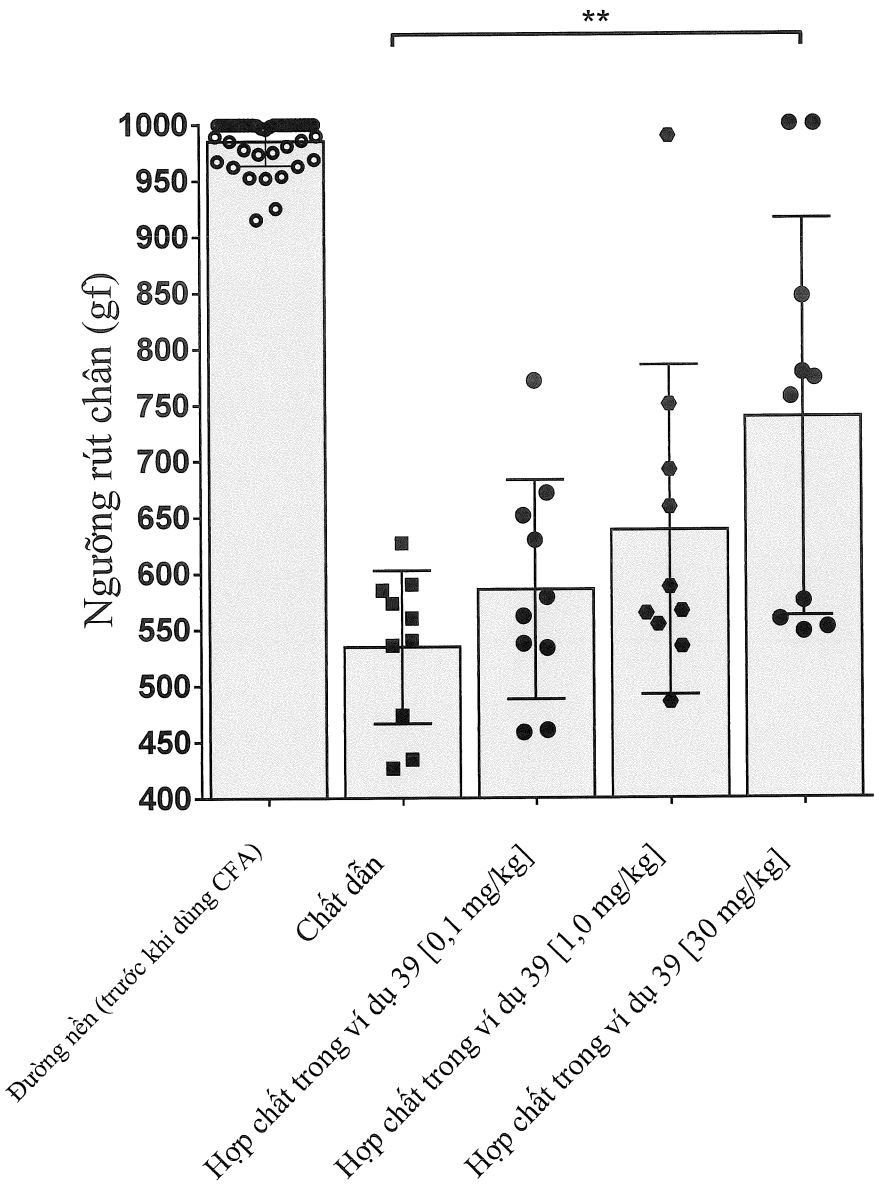

**
Ngưỡng rút chân (gf)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
Đường nền (trước khi dùng CFA)
Chất dẫn
Hợp chất trong ví dụ 39 [0,1 mg/kg]
Hợp chất trong ví dụ 39 [1,0 mg/kg]
Hợp chất trong ví dụ 39 [30 mg/kg]

Fig. 4a

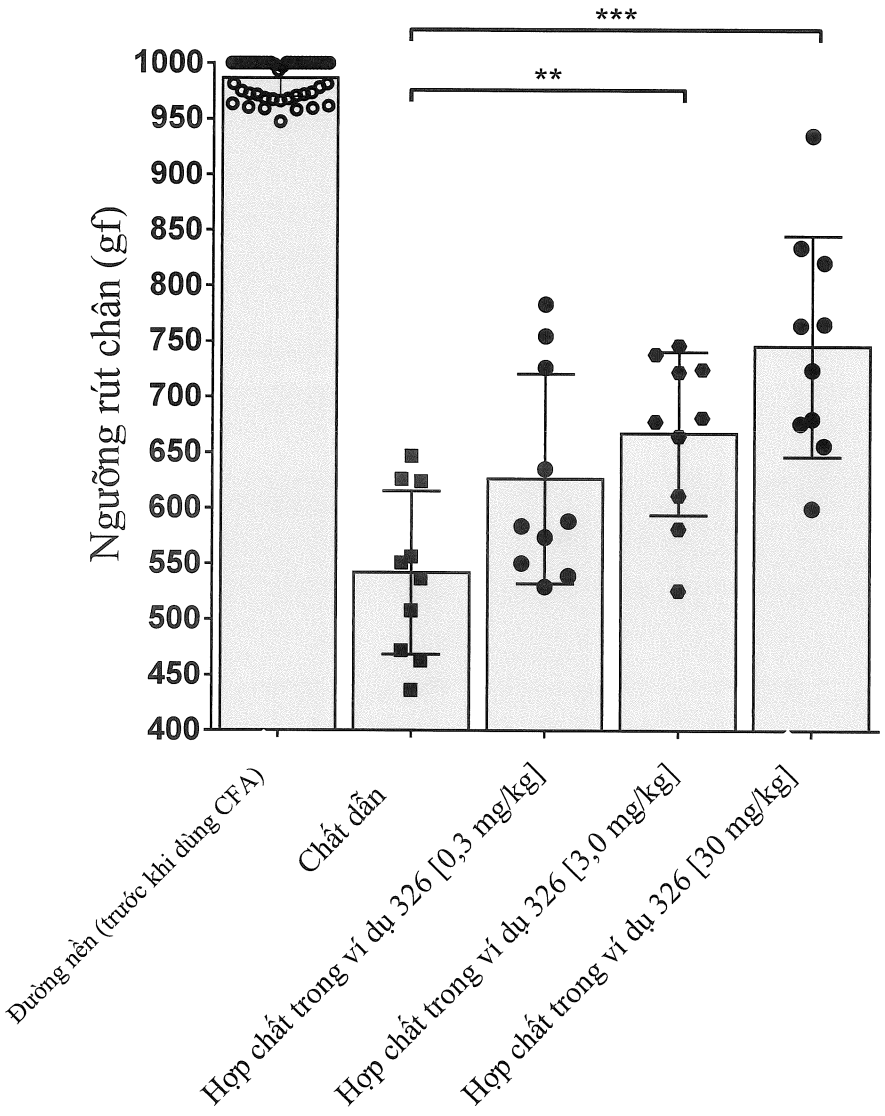

***
**
Ngưỡng rút chân (gf)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
Đường nền (trước khi dùng CFA)
Chất dẫn
Hợp chất trong ví dụ 326 [0,3 mg/kg]
Hợp chất trong ví dụ 326 [3,0 mg/kg]
Hợp chất trong ví dụ 326 [30 mg/kg]

Fig. 4b