



(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) 
1-0021966

(51)⁷ **A61K 31/497**

(13) **B**

-
(21)	1-2012-00240	(22)	29.06.2010		
(86)	PCT/US2010/040486	29.06.2010	(87)	WO2011/002817	06.01.2011
(30)	61/221,430	29.06.2009	US		
	61/292,360	05.01.2010	US		
(45)	25.10.2019	379	(43)	25.10.2012	295
(73)	AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US) 88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America.				
(72)	SAUNDERS, Jeffrey, O. (US), SALITURO, Francesco, G. (US), YAN, Shunqi (US)				
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)				
-

(54) **HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN PYRUVAT KINAZA M2 (PKM2) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất điều biến pyruvat kinaza M2 (PKM2) được mô tả trong bản mô tả. Hợp chất điều biến PKM2 và dược phẩm chứa hợp chất này được sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất điều biến pyruvat kinaza M2 (PKM2) và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tế bào ung thư về cơ bản là dựa vào quá trình đường phân để tạo ra năng lượng tế bào và các sản phẩm trung gian hóa sinh để sinh tổng hợp lipid và nucleotit, trong khi đa số các tế bào “bình thường” trong mô của người trưởng thành sử dụng sự hô hấp ưa khí. Sự khác biệt cơ bản trong cơ chế trao đổi chất của tế bào giữa các tế bào ung thư và tế bào bình thường, được gọi là hiệu ứng Warburg, đã được khai thác nhằm các mục đích chẩn đoán, nhưng vẫn chưa được khai thác cho lợi ích trị liệu.

Pyruvat kinaza (PK) là enzym chuyển hóa nhằm chuyển hóa phosphoenolpyruvat thành pyruvat trong quá trình đường phân. Bốn dạng đồng phân PK tồn tại ở động vật có vú là: dạng đồng phân L và R được biểu hiện ở gan và tế bào hồng cầu, dạng đồng phân M1 được biểu hiện ở hầu hết các mô của người trưởng thành, và dạng đồng phân M2 là biến thể ghép của M1 được biểu hiện trong quá trình phát triển phôi. Tất cả các tế bào khối u biểu hiện duy nhất dạng đồng phân M2 ở phôi. Sự khác biệt đã biết giữa dạng đồng phân M1 và M2 của PK là ở chỗ M2 là enzym có hoạt tính thấp dựa vào sự hoạt hóa biến cấu bởi hợp chất trung gian của quá trình đường phân ngược chiều, fructoza-1,6-bisphosphat (FBP), trong khi đó M1 là enzym có hoạt tính cấu trúc.

Tất cả các tế bào khối u biểu hiện duy nhất dạng đồng phân M2 của pyruvat kinaza ở phôi, gợi ý việc dùng PKM2 làm đích tiềm năng để điều trị ung thư. PKM2 còn được biểu hiện trong mô mỡ và các tế bào T được hoạt hóa. Như vậy, việc điều biến (ví dụ ức chế hoặc hoạt hóa) PKM2 có thể là hữu hiệu để điều trị, ví dụ bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, tình trạng bệnh tự miễn, và bệnh phụ thuộc quá trình tăng sinh, ví dụ chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH). Chất ức chế hiện nay của pyruvat kinaza không có tính chọn lọc, làm cho nó khó có thể điều trị bệnh liên quan tới chức năng pyruvat kinaza.

Ngoài ra, peptit phosphotyrosin liên kết với PKM2 dẫn đến sự phân ly FBP từ

PKM2 và các thay đổi cấu trúc của PKM2 từ dạng tetrame có hoạt tính thành dạng không hoạt tính. Hợp chất mà liên kết với PKM2 và khóa enzym ở thể cấu tạo mang hoạt tính sẽ dẫn đến mất sự kiểm soát biến cấu PKM2 cần để chuyển các sản phẩm trung gian hóa sinh từ quá trình đường phân thành quá trình sinh tổng hợp nucleotit và lipid. Như vậy, sự hoạt hóa PKM2 (tức là, chất hoạt hóa của PKM2) cũng có thể ức chế sự phát triển và tăng sinh của các tế bào ung thư, các tế bào miễn dịch được hoạt hóa, và tế bào mỡ.

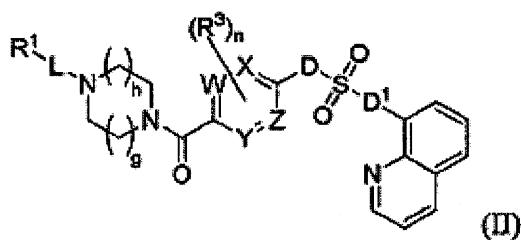
Vẫn có nhu cầu về các điều trị mới cho các bệnh như bệnh ung thư, bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, tình trạng bệnh tự miễn, bệnh phụ thuộc vào quá trình tăng sinh (ví dụ BPH), và bệnh khác liên quan tới chức năng của pyruvat kinaza (ví dụ PKM2).

Tài liệu WO 2007/023186 bộc lộ các dẫn xuất pyrazin và sử dụng chúng làm chất ức chế PI3K.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất điều biến pyruvat kinaza M2 (PKM2) và muối, solvat, và hydrat được dụng của chúng, ví dụ, hợp chất hoạt hóa PKM2. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và dược phẩm này được dùng trong các phương pháp điều trị bệnh và tình trạng bệnh liên quan tới chức năng pyruvat kinaza (ví dụ, chức năng PKM2), bao gồm, ví dụ bệnh ung thư, bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, các rối loạn tự miễn, và chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó



trong đó:

mỗi W, X, Y và Z độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D¹ độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^b;

L là liên kết, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, hoặc -NR^bC(O)-;

R¹ được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl; mỗi trong số các gốc được thay bằng 0 đến 5 R^d;

mỗi R³ độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, hydroxyl và -OR^a;

mỗi R^a độc lập được chọn từ alkyl, axyl, hydroxyalkyl và haloalkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro, halo, alkyl, alkoxy và halo alkoxy hoặc hai R^c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế tùy ý;

mỗi R^d độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkynyl, nitro, xyano, hydroxyl, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b và -OR^a, hoặc hai R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl được thế tùy ý;

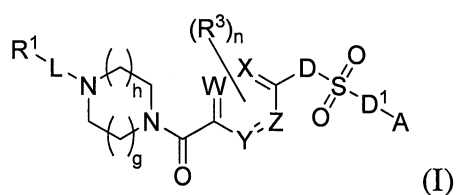
n là 0, 1 hoặc 2;

m là 1, 2 hoặc 3;

h là 1; và

g là 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dung có công thức (I):



trong đó:

W, X, Y và Z mỗi nhóm độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D^1 độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^b ;

A là aryl được thế tùy ý hoặc heteroaryl được thế tùy ý;

L là liên kết, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, hoặc -NR^bC(O)- (trong đó điểm gắn vào R¹ là ở phía tay trái);

R^1 được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; mỗi nhóm được thế bằng từ 0 đến 5 R^d ;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, hydroxyl và $-OR^a$, hoặc hai R^3 liên kề cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý; mỗi R^a được chọn độc lập từ alkyl, axyl, hydroxyalkyl và haloalkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro, halo, alkyl, alkoxy và halo alkoxy hoặc hai R^c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế tùy ý;

mỗi R^d độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkynyl, nitro, xyano, hydroxyl, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ và $-OR^a$, hoặc hai R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý;

n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1, 2 hoặc 3;

h là 0, 1, 2; và

g là 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn như được nêu (ví dụ điều trị) trong bản mô tả gồm bước sử dụng hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều biến (ví dụ tăng hoặc giảm) mức hoạt tính PKM2 và/hoặc quá trình đường phân (ví dụ điều biến khả năng nội sinh của tế bào ở người bệnh để điều chỉnh giảm PKM2) ở người bệnh có nhu cầu. Phương pháp này gồm bước cho người bệnh có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả, nhờ đó điều biến (ví dụ tăng hoặc giảm) mức hoạt tính PKM2 và/hoặc quá trình đường phân ở người bệnh. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả được sử dụng để duy trì PKM2 ở thể cấu tạo mang hoạt tính của nó hoặc hoạt hóa hoạt tính pyruvat kinaza trong các tế bào tăng sinh như là phương pháp để chuyển hướng chất chuyển hoá glucoza vào quá trình dị hóa chứ không phải là quá trình đồng hóa ở người bệnh.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế quá trình tăng sinh tế bào ở người bệnh có nhu cầu. Phương pháp gồm bước cho người bệnh có nhu cầu sử

dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả, nhờ đó ức chế quá trình tăng sinh tế bào ở người bệnh. Ví dụ, phương pháp này có thể ức chế sự phát triển của tế bào đã bị biến đổi, ví dụ tế bào ung thư, hoặc ức chế nói chung sự phát triển ở tế bào phụ thuộc PKM2 mà chịu quá trình đường phân hiếu khí.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho người bệnh bị hoặc mắc cảm với bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến chức năng của PKM2 ở người bệnh có nhu cầu. Phương pháp gồm bước cho người bệnh có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả, nhờ đó điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm bệnh hoặc rối loạn ở người bệnh. Theo phương án nhất định, chất điều biến được đưa vào được phẩm. Theo phương án nhất định, phương pháp bao gồm bước nhận diện hoặc lựa chọn người bệnh mà sẽ có lợi từ quá trình điều biến (ví dụ, hoạt hóa) PKM2. Ví dụ, người bệnh có thể được nhận diện dựa trên cơ sở mức hoạt tính PKM2 trong tế bào của người bệnh để điều trị bệnh ung thư có liên quan đến chức năng PKM2. Theo phương án khác, người bệnh được chọn là người bệnh bị hoặc mắc cảm với rối loạn hoặc bệnh đã được nhận diện trong bản mô tả, ví dụ rối loạn đặc trưng bởi sự phát triển tế bào hoặc quá trình tăng sinh tế bào không mong muốn, ví dụ bệnh ung thư, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, chứng tái phát hẹp (van tim), và các bệnh tự miễn.

Theo phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được sử dụng ở liều lượng và tần suất đủ để làm tăng quá trình sản xuất lactat hoặc quá trình phosphoryl hóa oxy hóa.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig.1 là bảng gồm các hợp chất được lấy làm ví dụ và hoạt tính tương ứng của các hợp chất này.

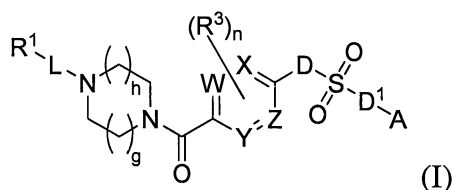
Mô tả chi tiết sáng chế

Chi tiết về cấu trúc và sự sắp xếp các thành phần được nêu trong phần mô tả dưới đây hoặc được minh họa trong hình vẽ là không bị giới hạn. Các phương án có thể được thực hành hoặc tiến hành theo nhiều cách khác nhau. Ngoài ra, cách diễn đạt và thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả là nhằm mục đích mô tả và không được xem là giới hạn. Việc sử dụng “bao gồm”, “gồm”, hoặc “có”, “chứa”, “có liên quan đến”, và các biến thể của chúng trong bản mô tả, là chỉ sự bao gồm các mục được liệt kê sau đó và dạng tương đương của chúng cũng như các mục bổ sung.

Hợp chất

Sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm điều biến PKM2, ví dụ, hoạt hóa PKM2. Hợp chất điều biến PKM2, ví dụ hoạt hóa PKM2, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn như rối loạn khối u (ví dụ, ung thư) hoặc các rối loạn liên quan đến chất béo (ví dụ, bệnh béo phì).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

W, X, Y và Z mỗi nhóm độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D¹ độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^b;

A là aryl được thế tùy ý hoặc heteroaryl được thế tùy ý;

L là liên kết, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, hoặc -NR^bC(O)- (trong đó điểm gắn vào R¹ nằm ở phía tay trái);

R¹ được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; mỗi nhóm được thế bằng từ 0 đến 5 R^d;

mỗi R³ độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, hydroxyl và -OR^a, hoặc hai R³ liên kề cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý;

mỗi R^a độc lập được chọn từ alkyl, axyl, hydroxyalkyl và haloalkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro, halo, alkyl, alkoxy và halo alkoxy hoặc hai R^c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế tùy ý;

mỗi R^d độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkynyl, nitro, xyano, hydroxyl, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b và -OR^a, hoặc hai R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý;

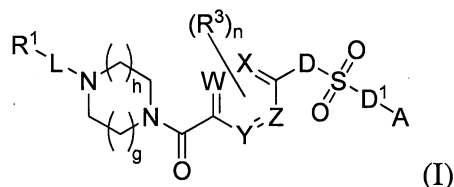
n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1, 2 hoặc 3;

h là 0, 1, 2; và

g là 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

W, X, Y và Z mỗi nhóm độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D¹ độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^b;

A là heteroaryl dạng vòng đôi được thế tùy ý;

L là liên kết, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, hoặc -NR^bC(O)-;

R¹ được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; mỗi nhóm trong số này được thế bằng từ 0 đến 5 R^d;

mỗi R³ độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, hydroxyl và -OR^a hoặc hai R³ liên kế cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclyl được thế tùy ý;

mỗi R^a độc lập được chọn từ alkyl, axyl, hydroxyalkyl và haloalkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro, halo, alkyl, alkoxy và halo alkoxy hoặc hai R^c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế tùy ý;

mỗi R^d độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkynyl, nitro, xyano, hydroxyl, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b và -OR^a, hoặc hai R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý;

n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1, 2 hoặc 3;

h là 0, 1, 2; và

g là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, h là 1. Theo một số phương án, h là 2.

Theo một số phương án, g là 1. Theo một số phương án, g là 2.

Theo một số phương án, cả h và g là 1. Theo một số phương án, h là 1 và g là 2.

Theo một số phương án, g là 1 và h là 2.

Theo một số phương án, W, X, Y và Z là CH. Theo một số phương án, ít nhất một trong số W, X, Y và Z là N. Theo một số phương án, ít nhất hai trong số W, X, Y và Z là N. Theo một số phương án, ít nhất ba trong số W, X, Y và Z là N.

Theo một số phương án, W, X, Y, Z và cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyridyl. Theo một số phương án, W, X, Y, Z và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrimidyl. Theo một số phương án, W, X, Y, Z và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyridazinyl.

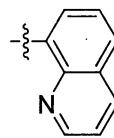
Theo một số phương án, W, X và Y là CH và Z là N.

Theo một số phương án, X, Y và Z là CH và W là N.

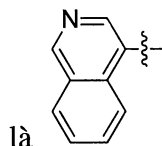
Theo một số phương án, D là NR^b và D^1 là liên kết. Theo một số phương án, D là liên kết và D^1 là NR^b . Theo một số phương án, cả D và D^1 là NR^b . Theo một số phương án, R^b là alkyl (ví dụ, methyl hoặc ethyl). Theo một số phương án, R^b là hydro (H).

Theo một số phương án, A là heteroaryl dạng vòng đôi có 9 đến 10 cạnh (ví dụ quinazolinyl, quinoxalinyl, xinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzoxazolyl, pyrolopyridyl, pyrolopyrimidyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, hoặc benzoxazolyl). Theo một số phương án, A là heteroaryl dạng vòng đôi chứa N có 9 đến 10 cạnh. Theo một số phương án, A là quinazolinyl được thế tùy ý (ví dụ, 8-quinazolinyl hoặc 4-quinazolinyl), quinoxalinyl được thế tùy ý (ví dụ, 5-quinoxalinyl), quinolinyl được thế tùy ý (ví dụ, 4-quinolinyl hoặc 8-quinolinyl), xinolinyl được thế tùy ý (ví dụ, 8-xinolinyl), isoquinolinyl được thế tùy ý, indolyl được thế tùy ý (7-indolyl), benzoxazolyl được thế tùy ý (ví dụ, 7-benzoxazolyl), pyrolopyridyl được thế tùy ý (ví dụ, 4-pyrolopyridyl), pyrolopyrimidyl được thế tùy ý (ví dụ, 4-pyrolopyrimidyl), benzimidazolyl được thế tùy ý (ví dụ, 7-benzimidazolyl), benzthiazolyl được thế tùy ý

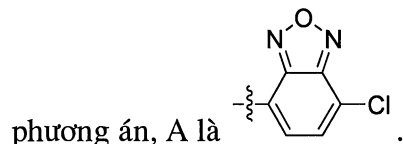
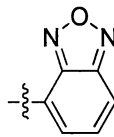
(ví dụ, 4-benzthiazolyl, 2-metyl-4-benzthiazolyl hoặc 7-benzthiazolyl), hoặc benzoxazolyl được thế tùy ý (ví dụ, 4-benzoxazolyl). Theo một số phương án, A được



thế tùy ý bằng halo. Theo một số phương án, A là . Theo một số phương án, A



là . Theo một số phương án, A là được thế tùy ý. Theo một số



phương án, A là

Theo một số phương án, L là liên kết.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-$ và m là 1. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^c là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^c là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và R^c còn lại là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^c là halo (ví dụ flo) và một R^c là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^c là halo (ví dụ flo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^c là alkoxy (ví dụ, metoxy hoặc etoxy) và một R^c là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^c là alkoxy (ví dụ, metoxy hoặc etoxy). Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^c cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-$ và m là 2. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^c là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^c là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và mỗi trong số R^c còn lại là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^c cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl) và mỗi trong số hai R^c còn lại là hydro.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-$ và m là 3. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^c là hydro.

Theo một số phương án, L là $-C(O)-$.

Theo một số phương án, L là $-O-C(O)-$.

Theo một số phương án, L là $NR^bC(O)-$ và R^b là H. Theo một số phương án, L là $NR^bC(S)-$ và R^b là H.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ và m là 1. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^c là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^c là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và một R^c là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^c là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl).

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ và m là 2. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^c là hydro.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ và m là 3. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^c là hydro.

Theo một số phương án, R^1 là alkyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, hoặc n-butyl). Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, hoặc n-butyl. Theo một số phương án, R^1 là etyl hoặc propyl (n-propyl hoặc i-propyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc $-O(CO)-$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-O(CO)-$.

Theo một số phương án, R^1 là alkyl được thế bằng một R^d (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, hoặc n-butyl). Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, hoặc n-propyl được thế bằng một R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là $-C(O)OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-NHC(O)-$.

Theo một số phương án, R^1 là alkyl được thế bằng hai R^d (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, hoặc n-butyl). Theo một số phương án, R^1 là metyl, etyl, hoặc n-propyl được thế bằng hai R^d . Theo một số phương án, R^1 là n-propyl được thế bằng hai R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là xyano và R^d còn lại là $-NR^aR^b$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a và R^b là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-CH_2-$.

Theo một số phương án, R^1 là heteroaryl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, heteroaryl dạng vòng đơn chứa S, heteroaryl dạng vòng đơn chứa N hoặc heteroaryl dạng vòng đôi chứa N). Theo một số phương án, R^1 là heteroaryl dạng vòng đơn có từ 5 đến 8 cạnh được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, thiophenyl, pyridyl, pyrimidyl hoặc pyrazyl). Theo một số phương án, R^1 là pyridyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl), pyrimidyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-pyrimidyl hoặc 5-pyrimidyl) hoặc pyrazinyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-

pyrazinyl). Theo một số phương án, R^1 là thiazolyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-thiazolyl hoặc 5-thiazolyl). Theo một số phương án, R^1 là pyrimidyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-pyrimidyl). Theo một số phương án, R^1 là thiadiazolyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 4-thiadiazolyl). Theo một số phương án, R^1 là pyrolyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-pyrolyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc $-O(CO)-$. Theo một số phương án, R^1 là pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl).

Theo một số phương án, R^1 là pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl) được thế bằng một R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là $-OC(O)R^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là $-C(O)OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-CH_2-$. Theo một số phương án, R^1 là pyridyl (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl) được thế bằng hai R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là $-C(O)OR^a$ và R^d còn lại là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-CH_2-$.

Theo một số phương án, R^1 là pyrimidyl (ví dụ, 2-pyrimidyl hoặc 5-pyrimidyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết.

Theo một số phương án, R^1 là pyrimidyl (ví dụ, 2-pyrimidyl hoặc 5-pyrimidyl) được thế bằng một R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là halo (ví dụ flo hoặc clo).

Theo một số phương án, R^1 là pyrazinyl (ví dụ, 2-pyrazinyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết.

Theo một số phương án, R^1 là thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-C(O)-$.

Theo một số phương án, R^1 là thiazolyl (ví dụ, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl) được thế bằng một R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là

alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là -C(O)-.

Theo một số phương án, R^1 là thiophenyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-thiophenyl). Theo một số phương án, R^1 là thiophenyl.

Theo một số phương án, R^1 là thiadiazolyl (ví dụ, 4-thiadiazolyl).

Theo một số phương án, R^1 là pyrrolyl (ví dụ, 2-pyrrolyl).

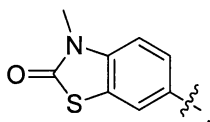
Theo một số phương án, R^1 là xycloalkyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, xyclopropyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl). Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl. Theo một số phương án, R^1 là xyclohexyl. Theo một số phương án, R^1 là xyclopentyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là -CH₂-C(O)-. Theo một số phương án, R^1 là aryl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, -CH₂-, -C(O)-, hoặc -O(CO)-.

Theo một số phương án, R^1 là aryl (ví dụ, phenyl). Theo một số phương án, R^1 là phenyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, -CH₂-, -C(O)-, hoặc -O(CO)-.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng một R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d được thế ở vị trí ortho. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d được thế ở vị trí meta. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d được thế ở vị trí para. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là halo (ví dụ, flo, brom hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, *t*-butyl, *n*-butyl hoặc *n*-pentyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là -OR^a. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là -C(O)R^a. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là -SR^a. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là -C(O)OR^a. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là xyano. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là -NR^aR^b. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là haloalkoxy (ví dụ, diflometoxy hoặc triflometoxy). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là -OC(O)R^a. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là alkynyl (ví dụ, 1-hexynyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl,

isobutyl, *t*-butyl hoặc *n*-pentyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là hydroxyalkyl (ví dụ, 2-hydroxyethyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a và R^b là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là axyl (ví dụ, axetyl) và R^b là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, hoặc $-\text{O}(\text{CO})-$.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng hai R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và R^d còn lại là $-\text{OR}^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo) và R^d còn lại là $-\text{OR}^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^d là $-\text{OR}^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo) và R^d còn lại là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo) và R^d còn lại là haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là $-\text{OR}^a$ và R^d còn lại là $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là $-\text{OR}^a$ và còn lại R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và R^d còn lại là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là halo (ví dụ, flo) và R^d còn lại là haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là haloalkyl (ví dụ, triflometyl) và R^d còn lại là alkyl (ví dụ, metyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^d , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo thành heterocyclyl được thế tùy ý. Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^d , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo thành heterocyclyl có từ 5 đến 7 cạnh được thế tùy ý. Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^d , cùng với vòng phenyl mà chúng được gắn vào, tạo thành cấu trúc như sau:



Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, hoặc $-\text{O}(\text{CO})-$.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng ba R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, ba R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo) và một R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo), một R^d là alkyl (ví dụ, metyl) và một R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, ba R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và một R^d là hydroxyl. Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo) và một R^d là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là hydroxyl và hai R^d là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, ba R^d là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, ba R^d là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc $-O(CO)-$.

Theo một số phương án, R^1 là phenyl được thế bằng bốn R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^d là hydroxyl, một R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl) và hai R^d là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là liên kết, $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc $-O(CO)-$.

Theo một số phương án, R^1 là heterocyclyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d .

Theo một số phương án, R^1 là tetrahydrofuranyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 2-tetrahydrofuranyl hoặc 3-tetrahydrofuranyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^1 là tetrahydrofuranyl (ví dụ, 2-tetrahydrofuranyl hoặc 3-tetrahydrofuranyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-C(O)-$.

Theo một số phương án, R^1 là azetidinyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d (ví dụ, 3-azetidinyl). Theo một số phương án, R^1 là azetidinyl (ví dụ, 3-azetidinyl). Theo một số phương án, R^1 là azetidinyl (ví dụ, 3-azetidinyl) được thế bằng một R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^d là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, L là $-C(O)-$.

Theo một số phương án, R^1 là aryl dạng vòng đôi có từ 10 đến 14 cạnh được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số phương án, R^d là naphtyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số phương án, R^d là naphtyl.

Theo một số phương án, L là liên kết, $-(CR^cR^c)_m-$, $-NR^bC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-C(O)-$, hoặc $-O(CO)-$.

Theo một số phương án, L là liên kết và R^1 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, alkyl, aryl hoặc heteroaryl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-$ và R^1 là xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, L là $-NR^bC(O)-$ và R^b là hydro; và R^1 là aryl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, aryl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ và R^1 là xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, L là $-C(O)-$ và R^1 là aryl, alkyl, hoặc heteroaryl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, aryl, alkyl, hoặc heteroaryl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, L là $-OC(O)-$ và R^1 là alkyl, aryl hoặc heteroxyclyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này, alkyl, aryl, hoặc heteroxyclyl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, L là $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$ và R^1 là heteroxyclyl hoặc xycloalkyl được thế bằng từ 0 đến 5 R^d . Theo một số khía cạnh của các phương án này,

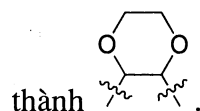
heteroxyclyl hoặc xycloalkyl của R^1 là như được nêu trong phương án và khía cạnh bất kỳ trong số các phương án và khía cạnh trên đây.

Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1.

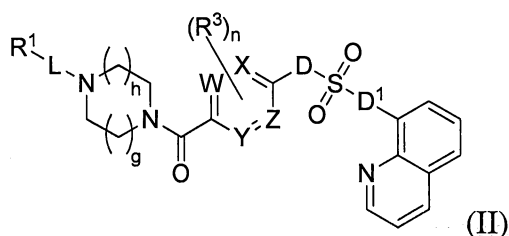
Theo một số phương án, R^3 là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số phương án, R^3 là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số phương án, R^3 là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo một số phương án, R^3 là hydroxyl. Theo một số phương án, R^3 là haloalkyl (ví dụ, triflometyl).

Theo một số phương án, n là 2.

Theo một số phương án, hai R^3 liên kế cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl. Theo một số phương án, cả hai R^3 là $-OR^a$. Theo một số phương án, hai R^3 liên kế cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo



Theo phương án nhất định, hợp chất là có công thức (II) hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó L , R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , Y , Z , m , h và g như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả trong.

Theo phương án nhất định, A là aryl (ví dụ, phenyl hoặc naphtyl) được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 R^2 , trong đó mỗi R^2 độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, aryl, heteroaryl, alkyl, $-OR^a$, $-COOR^c$, hoặc $-CONR^cR^c$; và D , D^1 , L , R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , X , Y , Z , W , n , m , h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả. Theo một số khía cạnh của các phương án này, D và D^1 là N . Theo một số khía cạnh của các phương

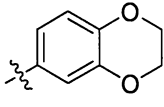
án này, ít nhất một trong số W, X, Y và Z là N. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một trong số W, Y và Z là N; h là 1 và g là 1.

Theo phương án nhất định, A là heteroaryl (ví dụ, heteroaryl dạng vòng đơn chứa N hoặc heteroaryl dạng vòng đôi chứa N); và D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả. Theo một số phương án, A là heteroaryl dạng vòng đơn có từ 5 đến 8 cạnh (ví dụ, pyridyl, pyrimidyl, hoặc pyrazyl); và D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả. Theo một số phương án, A là heteroaryl dạng vòng đơn chứa N có từ 5 đến 8 cạnh; và D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả. Theo một số phương án, A là pyridyl được thế tùy ý (ví dụ, 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl), pyrimidyl được thế tùy ý (ví dụ, 2-pyrimidyl hoặc 5-pyrimidyl), hoặc pyrazyl được thế tùy ý (ví dụ, 2-pyrazyl); và L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

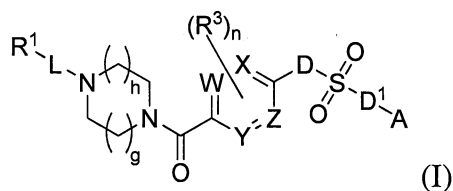
Theo một số phương án, A được thế bằng một R²; và D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R² là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R² là halo. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R² là flo (F). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R² là brom (Br). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R² là clo (Cl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, R² là -OR^a. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số phương án, A được thế bằng hai R²; và D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả. Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R² là halo (ví dụ, flo hoặc flo và clo). Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R² là alkyl (ví dụ, metyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R² là -OR^a. Theo một số khía cạnh của các

phương án này, một R^2 là halo và R^2 còn lại là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^2 là brom (BR) và R^2 còn lại là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^2 là clo (Cl) và R^2 còn lại là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^2 là flo (F) và R^2 còn lại là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^a là alkyl (ví dụ, metyl hoặc etyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, cả hai R^2 là $-OR^a$. Theo một số khía cạnh của các phương án này, hai $-OR^a$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl. Theo

một số phương án, A là ; và D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

W, X, Y và Z mỗi nhóm độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D¹ độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^b;

A là aryl được thế tùy ý hoặc heteroaryl được thế tùy ý;

L là liên kết, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$, $-OC(O)-$, hoặc $-C(O)NR^b-$;

R¹ độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; mỗi nhóm được thế bằng từ 0 đến 3 R^d;

mỗi R³ độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, hydroxyl và $-OR^a$ hoặc hai R³ liên kề cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclyl được thế tùy ý;

mỗi R^a độc lập được chọn từ alkyl và haloalkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro, halo, alkyl, alkoxy và halo alkoxy hoặc hai R^c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl được thế tùy ý;

mỗi R^d độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, nitro, xyano và $-OR^a$, hoặc hai R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế tùy ý;

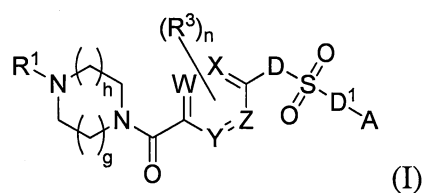
n là 0, 1, hoặc 2;

m là 1, 2 hoặc 3;

h là 0, 1, 2; và

g là 0, 1 hoặc 2. Theo một số khía cạnh của phương án này, A, D, D^1 , L, R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , X, Y, Z, W, n , m , h và g là như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

W, X, Y và Z mỗi nhóm độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D^1 độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^c ;

A là aryl được thế tùy ý hoặc heteroaryl được thế tùy ý;

R^1 độc lập được chọn từ alkyl, aryl được thế tùy ý, và heteroaryl được thế tùy ý;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, và $-OR^a$;

mỗi R^a độc lập được chọn từ alkyl, haloalkyl và heteroaryl được thế tùy ý;

mỗi R^b độc lập là alkyl;

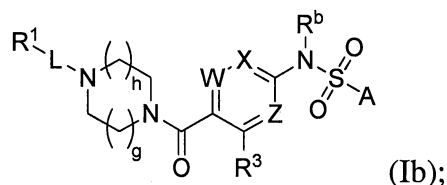
mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro hoặc alkyl;

n là 0, 1, hoặc 2;

h là 0, 1, 2; và

g là 0, 1 hoặc 2. Theo một số khía cạnh của phương án này, A, D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h và g là như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

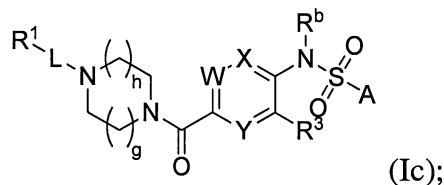
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Ib) hoặc được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Ib):



trong đó A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Z, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

Theo một số phương án, X, W và Z là CH. Theo một số phương án, một trong số X, W và Z là N và hai trong số X, W và Z còn lại là CH.

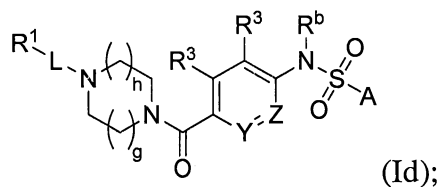
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Ic) hoặc được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Ic):



trong đó A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

Theo một số phương án, X, Y và W là CH. Theo một số phương án, một trong số X, Y và W là N và hai trong số X, Y và W còn lại là CH.

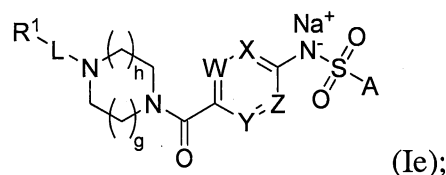
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Id) hoặc được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Id):



trong đó A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

Theo một số phương án, Y và Z là CH. Theo một số phương án, một trong số Y và Z là N và một trong số Y và Z là CH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Ie) hoặc được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng có công thức (Ie):



trong đó A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, Z, m, h và g là như được xác định ở trên trong công thức (I) hoặc bất kỳ một trong số các phương án hoặc khía cạnh được mô tả trong bản mô tả.

Theo phương án nhất định, hợp chất được lấy làm ví dụ có công thức I bao gồm hợp chất được bộc lộ trong Fig.1 và trong Ví dụ. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả điều biến PKM2 bằng cách tương tác (ví dụ, liên kết) với túi liên kết FBP. Ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể cạnh tranh với liên kết FBP trong PKM2.

Theo một số phương án hợp chất được mô tả trong bản mô tả có một hoặc nhiều tính chất đã được nêu trong bản mô tả, ví dụ, một hoặc nhiều tính chất sau đây: nó là chất điều biến biến cấu (ví dụ, chất hoạt hóa); nó điều biến sự giải phóng FBP (ví dụ, thúc đẩy); nó là chất điều biến (ví dụ, chất chủ vận) của FBP, ví dụ, chất chủ vận liên kết với ái lực thấp hơn, gần bằng, hoặc cao hơn FBP; nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) sự hòa tan của PKM2 dạng tetrame; nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) sự tập hợp PKM2 dạng tetrame; nó điều biến một cách có chọn lọc (ví dụ, hoạt hóa) PKM2 qua ít nhất một dạng đồng phân khác của PK, ví dụ, nó có tính chọn lọc đối với PKM2 qua PKR,

PKM1, hoặc PKL; là có ái lực đối với PKM2 mà lớn hơn ái lực của nó với ít nhất một dạng đồng phân khác của PK, ví dụ, PKR, PKM1, hoặc PKL.

Theo phương án khác, chất hoạt hóa của PKM2 được sử dụng trong các phương pháp và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả hoạt động bởi hoặc có một hoặc nhiều cơ chế hoặc tính chất sau:

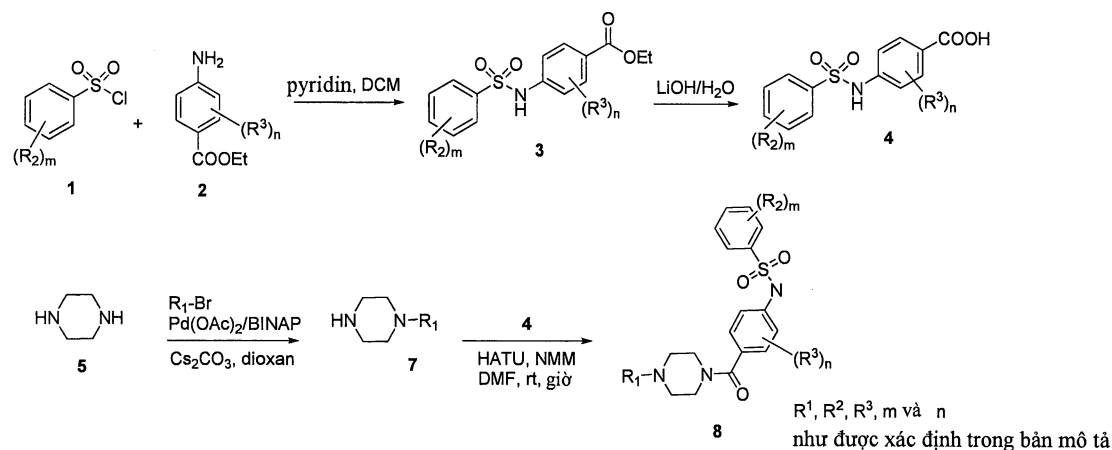
- a. nó là chất hoạt hóa biến cấu của PKM2;
- b. nó điều biến (ví dụ, làm ổn định) liên kết FBP trong túi liên kết của PKM2;
- c. nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) sự giải phóng FBP từ túi liên kết của PKM2;
- d. nó là chất điều biến (ví dụ, chất chủ vận), ví dụ, chất tương tự, của FBP, ví dụ, chất chủ vận liên kết PKM2 với ái lực thấp hơn, gần bằng, hoặc cao hơn FBP;
- e. nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) sự hòa tan của PKM2 dạng tetrame;
- f. nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) sự tập hợp PKM2 dạng tetrame;
- g. nó điều biến (ví dụ, làm ổn định) cấu trúc dạng tetrame của PKM2;
- h. nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) liên kết phosphotyrosin chứa polypeptit với PKM2;
- i. nó điều biến (ví dụ, thúc đẩy) khả năng của phosphotyrosin chứa polypeptit trong việc giải phóng FBP từ PKM2, ví dụ, bằng cách gây ra sự thay đổi cấu trúc của PKM2, ví dụ, ở vị trí của Lys 433, nhờ đó cản trở việc giải phóng FBP;
- k. nó liên kết với hoặc thay đổi vị trí của Lys 433 so với túi liên kết FBP;
- l. nó điều biến một cách có chọn lọc (ví dụ, hoạt hóa) PKM2 qua ít nhất một dạng đồng phân khác của PK, ví dụ, nó có tính chọn lọc đối với PKM2 qua một hoặc nhiều PKR, PKM1, hoặc PKL;
- m. nó có ái lực với PKM2 mà là lớn hơn ái lực của nó đối với ít nhất một dạng đồng phân khác của PK, ví dụ, PKR, PKM1, hoặc PKL.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể được thử nghiệm khả năng hoạt hóa PKM2 của nó. Để đơn giản hóa, hoạt tính hoạt hóa của các hợp chất này được biểu diễn dưới dạng AC_{50} trên Fig.1 và trong toàn bộ đơn. Hợp chất được lấy làm ví dụ được thể hiện trên Fig.1. Như được thể hiện trên Fig.1, “A” chỉ chất hoạt hóa của PKM2 với $EC_{50} < 100\text{nM}$. “B” chỉ chất hoạt hóa của PKM2 với EC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 500nM. “C” chỉ chất hoạt hóa của PKM2 với EC_{50} nằm trong khoảng từ 500nM

đến 1000nM. “D” chỉ chất hoạt hóa của PKM2 với EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 μ M đến 10 μ M. “E” chỉ các số liệu không có sẵn.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể được tạo ra sử dụng nhiều kỹ thuật tổng hợp.

Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1 trên đây là sơ đồ được lấy làm ví dụ mô tả quy trình tổng hợp tiêu biểu hợp chất nhất định được mô tả trong bản mô tả. Sulfonyl clorua 1 được cho phản ứng với amin 2 dưới các điều kiện ghép chuẩn để tạo ra este 3. Thủy phân hợp chất 3 sử dụng lithi hydroxit tạo ra axit carboxylic 4. Piperazin (5) cùng với bromua thích hợp dưới các điều kiện ghép paladi chuẩn để tạo ra 7. Sau đó, axit carboxylic 4 được xử lý với dẫn xuất piperazin 7 để tạo ra hợp chất cuối cùng 8.

Như có thể được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, các phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức trong bản mô tả sẽ là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Ngoài ra, các bước tổng hợp khác nhau có thể được tiến hành theo trình tự hoặc thứ tự xen kẽ để thu được hợp chất mong muốn. Các biến đổi hóa học tổng hợp và phương pháp nhóm bảo vệ (sự bảo vệ và khử bảo vệ) hữu ích để tổng hợp hợp chất được mô tả trong bản mô tả là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, các biến đổi và nhóm bảo vệ như được nêu trong R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley và Sons (1991); L. Fieser và M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*,

John Wiley và Sons (1994); và L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley và Sons (1995), và các ấn bản sau đó của chúng.

Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó xuất hiện dưới dạng chất triệt quang và hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân đối ảnh đơn, chất đồng phân không đối quang đơn và hỗn hợp đồng phân không đối quang. Tất cả các dạng đồng phân này của các hợp chất này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi được chỉ định khác, khi hợp chất được đặt tên hoặc được biểu thị bởi cấu trúc mà không chỉ rõ hóa học lập thể và có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, nó được hiểu là đại diện cho tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất đó. Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả có thể còn chứa các liên kết (ví dụ, liên kết cacbon-cacbon) hoặc các phân tử thế mà có thể giới hạn sự quay liên kết, ví dụ, giới hạn thu được từ sự có mặt của vòng hoặc liên kết đôi. Do đó, tất cả các chất đồng phân *cis/trans* và *E/Z* đều được bao gồm.

Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này (ví dụ, có công thức I) cũng có thể gồm một hoặc nhiều thay thế đồng vị. Ví dụ, H có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D hoặc đơteri), và ^3H (T hoặc triti); C có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể là ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và dạng tương tự. Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được biểu diễn ở nhiều dạng đồng phân, trong các trường hợp này, đặc biệt bao gồm tất cả dạng đồng phân của hợp chất được mô tả trong bản mô tả, mặc dù chỉ dạng đồng phân đơn mới có thể được biểu diễn (ví dụ, việc alkyl hóa hệ vòng có thể dẫn đến sự alkyl hóa ở nhiều vị trí; tất cả các sản phẩm phản ứng này đều được bao gồm). Tất cả các dạng đồng phân này của hợp chất đều được bao gồm. Tất cả các dạng tinh thể của hợp chất được mô tả trong bản mô tả được bao gồm.

Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm bản thân hợp chất, cũng như muối của chúng và tiền dược chất của chúng, nếu có khả năng áp dụng. Muối, ví dụ, có thể được tạo thành giữa anion và phân tử thế mang điện dương (ví dụ, amino) trên hợp chất được mô tả trong bản mô tả. Các anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, và axetat. Tương tự, muối cũng có thể được tạo thành giữa cation và phân tử thế mang điện âm (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất được mô tả trong bản mô tả. Các cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magiê, ion canxi, và cation amoni như ion tetrametylamoni.

Ví dụ về tiền dược chất bao gồm các este và dẫn xuất dược dụng khác, mà, khi sử dụng cho đối tượng, có khả năng tạo ra hoạt chất.

Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được cải biến bằng cách gắn các nhóm chức thích hợp để tăng cường các tính chất sinh học được chọn, ví dụ, nhằm đích các mô cụ thể. Các biến đổi này là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm các biến đổi mà làm tăng tính thấm sinh học vào ngăn sinh học nhất định (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), tăng khả năng sử dụng qua đường miệng, tăng khả năng hòa tan để cho phép sử dụng bằng cách tiêm, thay đổi cơ chế trao đổi chất và thay đổi tốc độ bài tiết.

Theo phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng làm nền hoặc giá đỡ mà có thể được dùng trong kỹ thuật hóa học tổ hợp để điều chế các dẫn xuất và/hoặc thư viện hóa học của các hợp chất. Các dẫn xuất và thư viện này của hợp chất có hoạt tính sinh học và hữu ích để nhận diện và thiết kế hợp chất có hoạt tính cụ thể. Kỹ thuật tổ hợp thích hợp để sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả là đã biết trong lĩnh vực như được lấy làm ví dụ bởi Obrecht, D. và Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), và bao gồm các kỹ thuật như "phân chia và tập hợp" hoặc kỹ thuật tổng hợp "song song", kỹ thuật pha rắn và pha dung dịch, và kỹ thuật mã hóa (xem, ví dụ, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Như vậy, một phương án của sáng chế mô tả phương pháp sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả để tạo ra các dẫn xuất hoặc thư viện hóa học gồm bước: 1) cung cấp vật thể gồm nhiều lỗ; 2) cung cấp một hoặc nhiều hợp chất được xác định bởi các phương pháp được mô tả trong bản mô tả trong mỗi lỗ; 3) cung cấp một hoặc nhiều hóa chất bổ sung trong mỗi lỗ; 4) tách riêng một hoặc nhiều sản phẩm thu được từ mỗi lỗ. Phương án khác của sáng chế mô tả phương pháp sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả để tạo ra các dẫn xuất hoặc thư viện hóa học gồm bước: 1) cung cấp một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả được gắn vào giá đỡ rắn; 2) xử lý một hoặc nhiều hợp chất được xác định bởi các phương pháp được mô tả trong bản mô tả được gắn vào giá đỡ rắn với một hoặc nhiều hóa chất bổ sung; 3) tách riêng một hoặc nhiều sản phẩm thu được từ giá đỡ rắn. Theo các phương pháp được nêu trên đây, "thẻ gắn" hoặc chất nhận diện hoặc các gốc đánh dấu có thể được gắn vào và/hoặc được gỡ khỏi hợp chất được mô tả trong bản mô tả hoặc dẫn xuất của chúng, để tạo điều kiện thuận lợi cho việc theo dõi, xác định hoặc tách riêng sản phẩm

mong muốn hoặc các sản phẩm trung gian của chúng. Các gốc này là đã biết trong lĩnh vực. Các hóa chất được sử dụng trong các phương pháp nêu trên có thể bao gồm, ví dụ, dung môi, chất phản ứng, chất xúc tác, chất phản ứng là nhóm bảo vệ và nhóm khử bảo vệ bảo vệ và chất tương tự. Ví dụ về các hóa chất này là các hóa chất xuất hiện trong các bài và luận thuyết hóa học tổng hợp và nhóm bảo vệ khác nhau được viện dẫn trong bản mô tả.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” chỉ gốc bất kỳ trong số flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ mạch hydrocacbon có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ định. Ví dụ, C₁-C₁₂ alkyl thể hiện rằng nhóm có thể có từ 1 đến 12 (bao gồm) nguyên tử cacbon trong nó. Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halo, và bao gồm gốc alkyl trong đó tất cả các hydro được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkyl). Thuật ngữ “arylalkyl” hoặc “aralkyl” chỉ gốc alkyl trong đó nguyên tử hydro alkyl được thay thế bằng nhóm aryl. Aralkyl bao gồm nhóm trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm aryl. Ví dụ về “arylalkyl” hoặc “aralkyl” bao gồm nhóm benzyl, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 9-florenyl, benzhydryl, và trityl.

Thuật ngữ “alkylen” chỉ alkyl có hoá trị hai, ví dụ, -CH₂-, -CH₂CH₂-, và -CH₂CH₂CH₂-.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl và 3-octenyl. Một trong số các cacbon liên kết đôi có thể tùy ý là điểm gắn của phân tử thế alkenyl. Thuật ngữ “alkynyl” chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và khác biệt ở chỗ có một hoặc nhiều liên kết ba. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propargyl, và 3-hexynyl. Một trong số các cacbon liên kết ba có thể tùy ý là điểm gắn của phân tử thế alkynyl.

Thuật ngữ “alkylamino” và “đialkylamino” lần lượt chỉ gốc -NH(alkyl) và -NH(alkyl)₂. Thuật ngữ “aralkylamino” chỉ gốc -NH(aralkyl). Thuật ngữ alkylaminoalkyl chỉ gốc (alkyl)NH-alkyl-; thuật ngữ đialkylaminoalkyl chỉ gốc

(alkyl)₂N-alkyl-. Thuật ngữ “alkoxy” chỉ gốc -O-alkyl. Thuật ngữ “mercapto” chỉ gốc SH. Thuật ngữ “thioalkoxy” chỉ gốc -S-alkyl. Thuật ngữ thioaryloxy chỉ gốc -S-aryl.

Thuật ngữ “aryl” chỉ hệ vòng hydrocacbon thơm dạng vòng đơn, vòng đôi, hoặc ba vòng, trong đó nguyên tử vòng bất kỳ có khả năng thay thế có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Ví dụ về gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphthyl, và anthracenyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm hydrocacbon không thơm dạng vòng, vòng đôi, ba vòng, hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cacbon. Nguyên tử vòng có khả năng được thế bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bởi một hoặc nhiều phần tử thế). Nhóm xycloalkyl có thể có chứa vòng được ngưng tụ hoặc vòng spiro. Vòng được ngưng tụ là vòng có chung nguyên tử cacbon thông thường. Ví dụ về gốc xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclohexyl, methylxyclohexyl, adamantyl, và norbornyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "nhóm dị vòng" chỉ cấu trúc vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, vòng có từ 3 đến 14 cạnh, tốt hơn nữa nếu là vòng từ 3 đến 7 cạnh), mà cấu trúc vòng của nó bao gồm từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S. Nhóm heteroxyclyl hoặc dị vòng có thể có chứa vòng được ngưng tụ hoặc vòng spiro. Dị vòng cũng có thể là đa vòng, với mỗi nhóm có, ví dụ từ 5 đến 7 thành phần vòng. Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” bao gồm cấu trúc heteroxyclyl no và no một phần. Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ hệ vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tức là, dạng vòng đơn có từ 5 đến 8 cạnh, dạng vòng đôi có từ 8 đến 12 cạnh, hoặc dạng ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh) có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng khác loại nếu là vòng đơn, từ 1 đến 6 nguyên tử vòng khác loại nếu là vòng đôi, hoặc từ 1 đến 9 nguyên tử vòng khác loại nếu là vòng ba, nguyên tử vòng khác loại độc lập được chọn từ O, N, và S (ví dụ từ 1 đến 3, từ 1 đến 6, hoặc từ 1 đến 9 nguyên tử vòng khác loại gồm N, O, hoặc S nếu lần lượt là vòng đơn, vòng đôi, hoặc ba vòng). Nguyên tử vòng có khả năng thế bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Nhóm heteroxyclyl và heteroaryl bao gồm, ví dụ, thiophen, thianthren, furan, pyran, isobenzofuran, chromen, xanthen, phenoxathiin, pyrol, imidazol, pyrazol, isothiazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, indazol, purin, quinolizin, isoquinolin, quinolin, phtalazin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, pteridin, carbazol, carbolin, phenanthridin, acridin, pyrimidin, phenanthrolin, phenazin, phenarsazin, phenothiazin, furazan, phenoxazin, pyrrolidin, oxolan, thiolan,

oxazol, piperidin, piperazin, morpholin, lacton, lactam như azetidinon và pyrrolidinon, sultam, sulton, và chất tương tự. Dị vòng hoặc vòng heteroaryl có thể được thế ở một hoặc nhiều vị trí với các phần tử thế như được nêu trong bản mô tả, như ví dụ, halogen, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hydroxyl, amino, nitro, sulfhydryl, imino, amido, phosphat, phosphonat, phosphinat, cacbonyl, carboxyl, silyl, ete, alkylthio, sulfonyl, keton, aldehyt, este, heteroxyclyl, gốc thơm hoặc thơm khác loại, $-CF_3$, $-CN$, hoặc chất tương tự.

Thuật ngữ “heteroxyclylalkyl”, trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm dị vòng.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” chỉ nhóm hydrocacbon không no một phần, không thơm, dạng vòng đơn, vòng đôi, hoặc ba vòng có từ 5 đến 12 cacbon, tốt hơn nếu là từ 5 đến 8 cacbon. Cacbon không no có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế xycloalkenyl. Nguyên tử vòng có khả năng thế bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Nhóm xycloalkenyl có thể chứa vòng được ngưng tụ hoặc vòng spiro. Vòng được ngưng tụ là vòng có chung nguyên tử cacbon thông thường. Ví dụ về gốc xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, hoặc norbornenyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” chỉ hệ vòng no một phần, không thơm dạng vòng đơn có từ 5 đến 10 cạnh, dạng vòng đôi có từ 8 đến 12 cạnh, hoặc dạng ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh, có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại nếu là vòng đơn, từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại nếu là vòng đôi, hoặc từ 1 đến 9 nguyên tử khác loại nếu là ba vòng, nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N, và S (ví dụ, từ 1 đến 3, từ 1 đến 6, hoặc từ 1 đến 9 nguyên tử vòng khác loại gồm N, O, hoặc S nếu lần lượt là vòng đơn, vòng đôi, hoặc ba vòng). Cacbon không no hoặc nguyên tử khác loại có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế heteroxycloalkenyl. Nguyên tử vòng có khả năng thế bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Nhóm heteroxycloalkenyl có thể chứa vòng được ngưng tụ. Vòng được ngưng tụ là vòng có chung nguyên tử cacbon thông thường. Ví dụ về heteroxycloalkenyl bao gồm nhưng không giới hạn ở tetrahydropyridyl và dihydropyranlyl.

Thuật ngữ “hetaralkyl” và “heteroaralkyl”, trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl. Nguyên tử vòng khác loại của hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm N-O, S(O), và S(O)₂.

Thuật ngữ “oxo” chỉ nguyên tử oxy, mà tạo thành cacbonyl khi được gắn vào cacbon, tạo thành N-oxit khi được gắn vào N, và tạo thành sulfoxit hoặc sulfon khi được gắn vào lưu huỳnh.

Thuật ngữ “axyl” chỉ phần tử thế alkylcacbonyl, xycloalkylcacbonyl, arylcacbonyl, heteroxycylcacbonyl, hoặc heteroarylcacbonyl, bất kỳ trong số các phần tử trên có thể được thế tiếp (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế).

Thuật ngữ “các phần tử thế” chỉ nhóm “được thế” trên nhóm alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, heteroxycyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkenyl, aryl, hoặc heteroaryl ở nguyên tử có khả năng thế bất kỳ của nhóm đó. Nguyên tử có khả năng thế bất kỳ có thể được thế. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các phần tử thế này bao gồm, không giới hạn, alkyl (ví dụ, alkyl C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 mạch thẳng hoặc mạch nhánh), xycloalkyl, haloalkyl (ví dụ, perfloalkyl như CF₃), aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, alkoxy, haloalkoxy (ví dụ, perfloalkoxy như OCF₃), halo, hydroxy, carboxy, carboxylat, xyano, nitro, amino, alkyl amino, SO₃H, sulfat, phosphat, metylendioxy (-O-CH₂-O- trong đó các oxy được gắn vào nguyên tử lân cận), etylendioxy, oxo (không phải phần tử thế trên heteroaryl), thioxo (ví dụ, C=S) (không phải phần tử thế trên heteroaryl), imino (alkyl, aryl, aralkyl), S(O)_nalkyl (trong đó n là 0-2), S(O)_n aryl (trong đó n là 0-2), S(O)_n heteroaryl (trong đó n là 0-2), S(O)_n heteroxycyl (trong đó n là 0-2), amin (mono-, di-, alkyl, xycloalkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl, và hỗn hợp của chúng), este (alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl), amit (mono-, di-, alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteroaryl, và hỗn hợp của chúng), sulfonamit (mono-, di-, alkyl, aralkyl, heteroaralkyl, và hỗn hợp của chúng). Theo một khía cạnh, các phần tử thế trên nhóm độc lập là phần tử thế đơn bất kỳ, hoặc tập hợp con bất kỳ của các phần tử thế nêu trên. Theo khía cạnh khác, phần tử thế chính nó có thể được thế bằng bất kỳ một trong số các phần tử thế nêu trên.

Thuật ngữ “có tính chọn lọc” nghĩa là tác dụng điều biến (ví dụ, hoạt hóa) PKM2 cao hơn ít nhất 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 6 lần, hoặc 10 lần so với PKM1.

Thuật ngữ “chất hoạt hóa” trong bản mô tả này nghĩa là chất làm tăng (đo được) hoạt tính của pyruvat kinaza (ví dụ, PKM2) hoặc gây ra hoạt tính pyruvat kinaza (ví dụ, PKM2) để làm tăng đến mức lớn hơn mức hoạt tính cơ bản của PKM2. Ví dụ, chất hoạt hóa có thể bất chước tác dụng gây ra bởi phối tử tự nhiên (ví dụ, FBP). Tác dụng hoạt

hóa gây ra do hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể là bằng, hoặc lớn hơn, hoặc thấp hơn tác dụng hoạt hóa gây ra bởi phối tử tự nhiên, nhưng có kiểu tác dụng giống nhau. Hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được đánh giá để xác định xem nó có phải là chất hoạt hóa hay không bằng cách xác định trực tiếp hoặc gián tiếp hoạt tính của pyruvat kinase khi được đưa qua hợp chất. Hoạt tính của hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được đo, ví dụ, dựa trên chất đối chứng. Trong một số ví dụ, hoạt tính được đo của hợp chất thử nghiệm là để hoạt hóa PKM2. Hoạt tính của PKM2 có thể được đo, ví dụ, bằng cách giám sát nồng độ của cơ chất như ATP hoặc NADH.

Các chữ viết tắt Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms lần lượt là metyl, etyl, phenyl, triflometansulfonyl, nonaflobutansulfonyl, *p*-toluensulfonyl và metansulfonyl. Danh sách các chữ viết tắt đầy đủ hơn được sử dụng bởi các nhà hóa học hữu cơ có trình độ trong lĩnh vực xuất hiện trong lần phát hành đầu tiên của từng quyển của *Journal of Organic Chemistry*; danh sách này thường có mặt trong bảng có tiêu đề Danh sách Các chữ viết tắt chuẩn. Các chữ viết tắt có trong danh sách, và tất cả các chữ viết tắt được sử dụng bởi các nhà hóa học hữu cơ có trình độ trung bình trong lĩnh vực được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp đánh giá hợp chất

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể được đánh giá khả năng điều biến PKM2 (ví dụ, hoạt hóa PKM2) bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được đánh giá khả năng điều biến PKM2 (ví dụ, hoạt hóa PKM2) trong điều kiện thiếu serin. Theo một số phương án, các phương pháp được lấy làm ví dụ bao gồm bước cho hợp chất tiếp xúc với thử nghiệm dựa trên tế bào mà cho phép đánh giá khả năng điều biến (ví dụ, hoạt hóa) PKM2. Ví dụ, hợp chất ứng cử có thể được cho tiếp xúc với tế bào và xác định lượng tiêu thụ oxy hoặc sản xuất lactat. Sự thay đổi phosphoenolpyruvat của tế bào, thay đổi glycerol-phosphat, thay đổi ribosa hoặc deoxyriboza, thay đổi quá trình tổng hợp lipid, hoặc thay đổi quá trình chuyển hóa glucoza thành lipid hoặc axit nucleic hoặc axit amin hoặc protein cũng có thể được sử dụng để đánh giá khả năng điều biến PKM2 của hợp chất (ví dụ, hoạt hóa PKM2). Việc đánh giá cũng có thể bao gồm việc xác định sự thay đổi pyruvat hoặc xác định sự thay đổi điện thế màng ty thể, ví dụ, như được xác định bằng các chất màu đo điện thế phát huỳnh quang.

Hoạt tính của enzym PKM được đo trong thử nghiệm sàng lọc/kiểm tra có thể đo được bằng cách, ví dụ, giám sát nồng độ của cơ chất (ví dụ, ATP hoặc NADH) có mặt trong hỗn hợp phản ứng. Pyruvat, được sản xuất nhờ hoạt tính enzym của pyruvat kinaza, được chuyển hóa thành lactat nhờ lactat dehydrogenaza, mà đòi hỏi việc sử dụng NADH ($\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$). Như vậy, hoạt tính của PKM2 có thể được đo gián tiếp bằng cách giám sát sự tiêu thụ NADH qua, ví dụ thử nghiệm phát huỳnh quang. Ngoài ra, hoạt tính của enzym PKM2 có thể được giám sát trực tiếp bằng cách xác định sản lượng ATP, vì ATP được tạo ra khi phosphoenolpyruvat được chuyển hóa thành pyruvat. Các phương pháp để giám sát lượng của cơ chất trong hỗn hợp phản ứng bao gồm, ví dụ, hấp thụ, sự phát huỳnh quang, tán xạ Raman, sự phát lân quang, sự phát quang, thử nghiệm luxiferaza, và hoạt tính phóng xạ.

Quy trình sàng lọc đòi hỏi sự có mặt của các thành phần cụ thể trong hỗn hợp phản ứng. Các thành phần được sử dụng trong thử nghiệm bao gồm, ví dụ, nucleosit diphosphat (ví dụ, ADP), phosphoenolpyruvat, NADH, lactat dehydrogenaza, FBP, tác nhân khử (ví dụ, dithiotreitol), chất tẩy rửa (ví dụ, Brij 35), glyxerol, và dung môi (ví dụ, DMSO). Các điều kiện phản ứng được lấy làm ví dụ được tìm thấy trong bảng 1.

Bảng 1

Thành phần của điều kiện phản ứng	Lượng trong thử nghiệm hoạt hóa
ADP	0,1-5,0 mM
Phosphoenolpyruvat	0,1-5,0 mM
NADH	10-1000 μM
Lactat dehydrogenaza	0,1-10 đơn vị
Fructoza-1,6-bisphosphat	0
DTT	0,1-50 mM
Brij 35	0,01-1%
Glyxerol	0,1-10%
Pyruvat Kinaza M2 (được sử dụng để sàng lọc)	1-100 pg
DMSO	1-10%

Theo một số phương án, hợp chất như hợp chất được mô tả trong bản mô tả, có thể được đánh giá trong thử nghiệm tế bào/ex vivo. Ví dụ, tế bào đã được xử lý bằng hợp chất được mô tả trong bản mô tả (tức là, chất hoạt hóa PKM2), và hợp chất được đánh giá, ví dụ, khả năng đi vào tế bào và liên kết với PKM2 của nó, gây ra cấu trúc được hoạt hóa của PKM2. Hợp chất chưa được liên kết còn thừa sau đó có thể được rửa trôi bằng PBS, và tế bào được phân giải, ví dụ, bằng cách làm đông nhanh trên đá khô, sau đó bổ sung chất đệm phân giải chứa chất tẩy rửa. Sau đó, sản phẩm phân giải tế bào, trong đó PKM2 được hoạt hóa vẫn còn nguyên, có thể được loại bỏ và được thêm vào dung dịch hóa học bao gồm các hóa chất cần thiết để xác định hoạt tính pyruvat kinaza. Thử nghiệm có thể được kết hợp với thử nghiệm khác như thử nghiệm được kết hợp với enzym LDHa. Sau đó, lượng hoạt tính pyruvat kinaza được đo có thể được chuẩn hóa đến hàm lượng protein tổng trong sản phẩm phân giải tế bào, và liên quan tới nồng độ của chất hoạt hóa PKM2 được thêm vào tế bào. Điều này có thể cho phép thu được giá trị AC_{50} (nồng độ tại đó PKM2 được hoạt hóa 50%). Mức độ tăng tổng tính theo số lần của hoạt tính đối với các tế bào được xử lý bất chước cũng có thể được tính toán, và “mức hoạt hóa tối đa” có thể được sử dụng để phân biệt giữa hợp chất hoạt hóa hoàn toàn PKM2 và hợp chất có thể chỉ hoạt hóa một phần PKM2. Trong trường hợp xác định hoạt tính PKM2 từ mô (ví dụ, trong tế bào khối u), động vật mang mô/khối u được quan tâm có thể được định liều với hợp chất. Sau khoảng thời gian được chỉ định trong đó sự tiếp xúc đạt được ở mô/khối u đích được quan tâm, mô/khối u sau đó có thể được thu hoạch từ động vật, làm đông nhanh, và sau đó được phân giải và làm đồng nhất. Lượng hoạt tính pyruvat kinaza trong sản phẩm phân giải tế bào này sau đó có thể được định lượng như được nêu trên đây.

PKM1 và PKM2 để sử dụng trong các phương pháp sàng lọc/kiểm tra được mô tả trong bản mô tả có thể được sản xuất bởi phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để biểu hiện các protein tái tổ hợp. Ví dụ, axit nucleic mã hóa cho polypeptit mong muốn có thể được đưa vào các loại tế bào khác nhau hoặc hệ biểu hiện không chứa hệ tế bào. Hệ biểu hiện của sinh vật nhân chuẩn (ví dụ, các dòng tế bào COS, HEK293T, CHO, và NIH) và của sinh vật không nhân (ví dụ, E. coli) có thể được tạo ra trong đó trình tự PKM được đưa vào plasmit hoặc vectơ khác, mà sau đó được sử dụng để biến nạp vào các tế bào sống. Các cấu trúc trong đó cADN PKM chứa toàn bộ khung đọc mở, hoặc mảnh có hoạt tính sinh học của chúng, được cài xen theo hướng chính xác

vào plasmit biểu hiện và có thể được sử dụng để biểu hiện protein. Hệ biểu hiện của sinh vật không nhân và nhân chuẩn cho phép biểu hiện và khôi phục các protein dung hợp trong đó protein PKM được liên kết cộng hóa trị với phân tử dán nhãn ở phía đầu tận amin hoặc đầu tận carboxy, mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc nhận diện và/hoặc tinh sạch. Ví dụ về nhãn mà có thể được sử dụng bao gồm các nhãn hexahistidin, HA, FLAG, và c-myc epitop. Vị trí phân cắt enzym hoặc hóa học có thể được tạo ra giữa protein PKM và phân tử nhãn sao cho nhãn này có thể được loại bỏ sau khi tinh sạch.

Hợp chất hữu ích làm chất hoạt hóa PKM2 là các hợp chất chứng minh tính đặc hiệu và sự hoạt hóa của enzym PKM2 khi không có mặt FBP đến mức lớn hơn 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, hoặc 100% so với khi có mặt FBP. Ngoài ra, hợp chất có thể được đánh giá khi có mặt hoặc không có mặt peptit phosphotyrosin. Peptit phosphotyrosin liên kết với PKM2 dẫn đến sự phân ly của FBP từ PKM2 và các thay đổi cấu trúc của PKM2 từ dạng tetrame có hoạt tính thành dạng không có hoạt tính. Hợp chất liên kết với PKM2 và khóa enzym ở dạng có hoạt tính ngay cả trong điều kiện có mặt peptit phosphotyrosin sẽ dẫn đến sự mất kiểm soát biến cấu của PKM2 cần để chuyển hướng các sản phẩm trung gian hóa sinh từ quá trình đường phân thành quá trình sinh tổng hợp các sản phẩm trung gian khác. Điều này, đến lượt nó, sẽ dẫn đến tác dụng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư, các tế bào miễn dịch được hoạt hóa và các tế bào mỡ.

Các phương pháp điều trị

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn như được nêu trong bản mô tả này (ví dụ, điều trị) gồm bước sử dụng hợp chất, muối được dung của hợp chất hoặc dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả (ví dụ, hợp chất có công thức (I), (I-a), (II) hoặc trên Fig.1).

Hợp chất và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng cho các tế bào trong môi trường nuôi cấy, ví dụ, *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc cho đối tượng, ví dụ *in vivo*, để điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc chẩn đoán nhiều loại rối loạn khác nhau, bao gồm các rối loạn được mô tả dưới đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” hoặc “sự điều trị” được xác định là sự đưa vào hoặc sử dụng hợp chất, một mình hoặc kết hợp với hợp chất thứ hai, cho đối tượng, ví dụ người bệnh, hoặc đưa vào hoặc sử dụng hợp chất cho

mô hoặc tế bào được phân lập, ví dụ dòng tế bào, từ đối tượng, ví dụ người bệnh, có rối loạn (ví dụ rối loạn như được nêu trong bản mô tả này), triệu chứng của rối loạn, hoặc tổ bệnh rối loạn, với mục đích chữa trị, làm lành, làm thuyên giảm, làm nhẹ, thay đổi, bù đắp, làm tốt hơn, cải thiện hoặc tác động đến rối loạn, một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tổ bệnh rối loạn (ví dụ, để ngăn ngừa ít nhất một triệu chứng rối loạn hoặc để làm chậm sự tấn công của ít nhất một triệu chứng rối loạn).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, lượng của hợp chất hữu hiệu để điều trị rối loạn, hoặc “lượng hữu hiệu để trị liệu” chỉ lượng của hợp chất mà là hữu hiệu, dựa vào việc cho đối tượng sử dụng liều đơn hoặc đa liều, để điều trị tế bào, hoặc để chữa trị, làm thuyên giảm, làm nhẹ hoặc cải thiện cho đối tượng mắc rối loạn nằm ngoài mong đợi so với khi không có điều trị này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, lượng của hợp chất hữu hiệu để ngăn ngừa rối loạn, hoặc “lượng hữu hiệu phòng ngừa” của hợp chất chỉ lượng hữu hiệu, dựa vào việc cho đối tượng sử dụng liều đơn hoặc đa liều, để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xảy ra sự tấn công hoặc sự tái phát của rối loạn hoặc triệu chứng của rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” được dự định để bao gồm người và động vật không phải người. Đối tượng người được lấy làm ví dụ bao gồm người bệnh mắc rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả trong bản mô tả hoặc đối tượng bình thường. Thuật ngữ “động vật không phải người” bao gồm tất cả các động vật có xương sống, ví dụ, động vật không phải động vật có vú (như gà con, động vật lưỡng cư, loài bò sát) và động vật có vú, như động vật linh trưởng không phải người, vật nuôi trong gia đình và/hoặc động vật hữu ích trong nông nghiệp, ví dụ, cừu, chó, mèo, bò, lợn, v.v.

Các rối loạn khối u

Hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị rối loạn khối u. “Rối loạn khối u” là bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi các tế bào có khả năng phát triển hoặc sao chép tự trị, ví dụ, trạng thái hoặc tình trạng bất thường đặc trưng bởi sự phát triển của tế bào tăng sinh. Các rối loạn khối u được lấy làm ví dụ, bao gồm: caxinom, bệnh sacôm, các rối loạn di căn (ví dụ, khối u xuất hiện từ căn nguyên tuyến tiền liệt, ruột kết, phổi, vú và gan), các rối loạn khối u tạo máu, ví dụ, bệnh bạch cầu, khối u di căn. Các bệnh ung thư phổ biến bao gồm: ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư phổi, ung thư gan, và ung thư tụy. Việc

điều trị bằng hợp chất có thể là với lượng hữu hiệu để làm giảm ít nhất một triệu chứng của rối loạn khối u, ví dụ, quá trình tăng sinh tế bào giảm, khối lượng khối u giảm, v.v.

Các phương pháp đã bộc lộ có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị ung thư, bao gồm ví dụ, các khối u rắn, khối u mô mềm, và di căn của chúng. Các phương pháp đã bộc lộ là cũng hữu ích để điều trị ung thư không phải loại rắn. Các khối u rắn được lấy làm ví dụ bao gồm u ác tính (ví dụ, bệnh sacôm, caxinom tuyến, và caxinom) của các hệ cơ quan khác nhau, như u ở phổi, vú, lympho, dạ dày-ruột (ví dụ, ruột kết), và tuyến sinh dục niệu (ví dụ, u thận, niệu mạc, hoặc tinh hoàn), họng, tuyến tiền liệt, và buồng trứng. Caxinom tuyến được lấy làm ví dụ bao gồm ung thư dạ dày-ruột, caxinom tế bào thận, ung thư gan, caxinom phổi tế bào không nhỏ, và ung thư ruột non.

Các bệnh ung thư được lấy làm ví dụ khác bao gồm: bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, ở người lớn; bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, ở trẻ em; bệnh bạch cầu dạng tủy cấp, ở người lớn; caxinom vô tuyến thượng thận; caxinom vô tuyến thượng thận, ở trẻ em; u bạch huyết liên quan đến AIDS; u ác tính liên quan đến AIDS; ung thư hậu môn; u tế bào hình sao, ở tiểu não trẻ em; u tế bào hình sao, ở não trẻ em; ung thư đường mật, ở ngoài gan; ung thư bàng quang; ung thư bàng quang, ở trẻ em; ung thư xương, bệnh sacôm xương / u mô bào sợi ác tính; u thần kinh đệm cuống não, ở trẻ em; u não, ở người lớn; u não, u thần kinh đệm cuống não, ở trẻ em; u não, u tế bào hình sao tiểu não, ở trẻ em; u não, u tế bào hình sao ở não/u thần kinh đệm ác tính, ở trẻ em; u não, u màng não thất, ở trẻ em; u não, u nguyên bào tủy, ở trẻ em; u não, u thần kinh ngoại bì nguyên thủy não trên lều, ở trẻ em; u não, u thần kinh đệm đường thị giác và vùng dưới đồi, ở trẻ em; u não, ở trẻ em (khác); ung thư vú; ung thư vú và sự thai nghén; ung thư vú, ở trẻ em; ung thư vú, ở nam giới; u tuyến phế quản/carcinoit, ở trẻ em; khối u carcinoit, ở trẻ em; khối u carcinoit, dạ dày-ruột; caxinom, vô tuyến thượng thận; caxinom, tế bào đảo; caxinom nguyên thủy chưa biết; u bạch huyết hệ thần kinh trung ương, nguyên thủy; u tế bào hình sao tiểu não, ở trẻ em; u tế bào hình sao ở não/u thần kinh đệm ác tính, ở trẻ em; ung thư cổ tử cung; ung thư ở trẻ em; bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính; bệnh bạch cầu tạo tủy mãn tính; các rối loạn tăng sinh tủy mãn tính; sacôm tế bào rõ của màng bao gân; ung thư ruột kết; ung thư dạ dày, ở trẻ em; u bạch huyết tế bào T ở da; ung thư màng trong dạ con; u màng não thất, ở trẻ em; ung thư biểu mô, buồng trứng; ung thư thực quản; ung thư thực quản, ở trẻ em; họ khối u Ewing; khối u tế bào phôi ngoài sọ, ở trẻ em; khối u tế bào phôi ngoài tuyến

sinh dục; ung thư đường mật ngoài gan; ung thư mắt, khối u ác tính trong mắt; ung thư mắt, u nguyên bào võng mạc; ung thư túi mật; ung thư dạ dày (dạ dày); ung thư dạ dày (dạ dày), ở trẻ em; khối u carcinoit dạ dày-ruột; khối u tế bào phôi, ở ngoài sọ, ở trẻ em; khối u tế bào phôi, ngoài tuyến sinh dục; khối u tế bào phôi, buồng trứng; khối u nguyên bào nuôi; u thần kinh đệm, cuống não ở trẻ em; u thần kinh đệm, đường thị giác và vùng dưới đồi ở trẻ em; bệnh bạch cầu tế bào tóc; ung thư đầu và cổ; ung thư tế bào gan (gan), ở người lớn (nguyên phát); ung thư tế bào gan (gan), ở trẻ em (nguyên phát); u bạch huyết Hodgkin, ở người lớn; u bạch huyết Hodgkin, ở trẻ em; u bạch huyết Hodgkin trong quá trình mang thai; ung thư hạ hầu; u thần kinh đệm vùng dưới đồi và đường thị giác, ở trẻ em; khối u ác tính trong mắt; caxinom tế bào đảo (tụy nội tiết); sacom Kaposi; ung thư thận; ung thư thanh quản; ung thư thanh quản, ở trẻ em; bệnh bạch cầu, dạng lympho nguyên bào cấp tính, ở người lớn; bệnh bạch cầu, dạng lympho nguyên bào cấp tính, ở trẻ em; bệnh bạch cầu, dạng tủy cấp tính, ở người lớn; bệnh bạch cầu, dạng tủy cấp tính, ở trẻ em; bệnh bạch cầu, dạng lympho bào mãn tính; bệnh bạch cầu, tạo tủy mãn tính; bệnh bạch cầu, tế bào lông/tóc; ung thư môi và khoang miệng; ung thư gan, ở người lớn (nguyên phát); ung thư gan, ở trẻ em (nguyên phát); ung thư phổi, tế bào không nhỏ; ung thư phổi, tế bào nhỏ; bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, cấp tính ở người lớn; bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, cấp tính ở trẻ em; bệnh bạch cầu dạng lympho bào, mãn tính; u bạch huyết, liên quan đến AIDS; u bạch huyết, hệ thần kinh trung ương (nguyên phát); u bạch huyết, tế bào T ở da; u bạch huyết, Hodgkin, ở người lớn; u bạch huyết, Hodgkin, ở trẻ em; u bạch huyết, Hodgkin trong quá trình mang thai; u bạch huyết, không phải dạng Hodgkin, ở người lớn; u bạch huyết, không phải dạng Hodgkin, ở trẻ em; u bạch huyết, không phải dạng Hodgkin trong quá trình mang thai; u bạch huyết, hệ thần kinh trung ương nguyên phát; Macroglobulin huyết, Waldenstrom; ung thư vú ở nam; u trung biểu mô ác tính, ở người lớn; u trung biểu mô ác tính, ở trẻ em; u tuyến ức ác tính; u nguyên bào tủy, ở trẻ em; khối u ác tính; khối u ác tính, trong mắt; caxinom tế bào Merkel; u trung biểu mô, ác tính; ung thư cổ có vảy di căn nguyên phát ẩn; hội chứng ung thư đa nội tiết, ở trẻ em; ung thư đa u tuỷ/tế bào huyết tương; u sùi dạng nấm; hội chứng loạn sản tủy; bệnh bạch cầu tạo tủy, mãn tính; bệnh bạch cầu dạng tủy, cấp tính ở trẻ em; u tuỷ, đa; các rối loạn tăng sinh tủy, mãn tính; ung thư khoang mũi và hốc mũi; ung thư vòm họng; ung thư vòm họng, ở trẻ em; u nguyên bào thần kinh; u bạch huyết không phải dạng Hodgkin, ở người lớn; u bạch huyết không phải dạng Hodgkin, ở trẻ em; u bạch huyết không phải dạng Hodgkin trong quá trình mang thai; ung thư phổi tế bào không nhỏ;

ung thư miệng, ở trẻ em; ung thư khoang miệng và môi; ung thư thuộc miệng-hầu; bệnh sacôm xương /u mô bào sợi của xương ác tính; ung thư buồng trứng, ở trẻ em; ung thư biểu mô buồng trứng; khối u tế bào phôi buồng trứng; khối u buồng trứng có tiềm năng ác tính thấp; ung thư tụy; ung thư tụy, ở trẻ em; ung thư tụy, tế bào đảo; ung thư khoang mũi và hốc mũi; ung thư tuyến cận giáp; ung thư dương vật; u tế bào ưa crôm; khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy tuyến tùng và trên lều, ở trẻ em; khối u tuyến yên; khối u tế bào huyết tương /đa u tuỷ; u nguyên bào màng phổi; giai đoạn mang thai và ung thư vú; giai đoạn mang thai và u bạch huyết Hodgkin; giai đoạn mang thai và u bạch huyết không phải dạng Hodgkin; u bạch huyết hệ thần kinh trung ương nguyên phát; ung thư gan nguyên phát, ở người lớn; ung thư gan nguyên phát, ở trẻ em; ung thư tuyến tiền liệt; ung thư trực tràng; ung thư tế bào thận (thận); ung thư tế bào thận, ở trẻ em; bể thận và ống niệu, ung thư tế bào chuyển tiếp; u nguyên bào võng mạc; bệnh sacôm cơ vân, ở trẻ em; ung thư tuyến nước bọt; ung thư tuyến nước bọt, ở trẻ em; sacôm, họ khối u Ewing; sacôm, Kaposi; sacôm (bệnh sacôm xương)/u mô sợi của xương ác tính; sacôm, bệnh sacôm cơ vân, ở trẻ em; sacôm, mô mềm, ở người lớn; sacôm, mô mềm, ở trẻ em; hội chứng Sezary; ung thư da; ung thư da, ở trẻ em; ung thư da (khối u ác tính); caxinom da, tế bào Merkel; ung thư phổi tế bào nhỏ; ung thư ruột non; sacom mô mềm, ở người lớn; sacom mô mềm, ở trẻ em; ung thư cổ có vảy nguyên phát ẩn, di căn; ung thư dạ dày (dạ dày); ung thư dạ dày (dạ dày), ở trẻ em; u thần kinh ngoại biên nguyên thủy trên lều, ở trẻ em; u bạch huyết tế bào T, ở da; ung thư tinh hoàn; u tuyến ức, ở trẻ em; u tuyến ức, ác tính; ung thư tuyến giáp; ung thư tuyến giáp, ở trẻ em; ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và ống niệu; khối u lá nuôi phôi, thời kỳ thai nghén; vị trí nguyên phát chưa biết, ung thư, ở trẻ em; ung thư bất thường ở trẻ em; ống niệu và bể thận, ung thư tế bào chuyển tiếp; ung thư niệu đạo; sacom tử cung; ung thư âm đạo; u thần kinh đệm đường thị giác và vùng dưới đồi, ở trẻ em; ung thư âm hộ; globulin huyết Macro Waldenstrom; và khối u Wilm. Các di căn của ung thư nêu trên cũng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa theo các phương pháp được mô tả trong bản mô tả.

Phương pháp điều trị ung thư kết hợp

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được sử dụng cùng với một hoặc nhiều phương pháp điều trị ung thư bổ sung. Các phương pháp điều trị ung thư được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ: phương pháp hóa trị liệu, các phương pháp điều trị nhằm đích như phương pháp điều trị kháng thể, miễn dịch trị liệu, và trị

liệu bằng hormon. Ví dụ về mỗi phương pháp trong số các phương pháp điều trị này được đưa ra dưới đây.

Phương pháp hóa trị liệu

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được sử dụng với một hoặc nhiều phương pháp hóa trị liệu. Hóa trị liệu là việc điều trị ung thư bằng thuốc mà có thể phá hủy các tế bào ung thư. “Hóa trị liệu” thường chỉ thuốc gây độc tế bào mà nhìn chung tác động nhanh đến sự phân chia của các tế bào, trái với việc trị liệu nhằm đích. Thuốc hóa trị liệu can thiệp vào sự phân chia tế bào theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, bằng sự nhân đôi ADN hoặc tách riêng các nhiễm sắc thể mới được tạo thành. Hầu hết các dạng của hóa trị liệu đều nhằm đích tất cả các tế bào phân chia nhanh chóng và không đặc hiệu đối với các tế bào ung thư, mặc dù mức độ đặc hiệu nhất định có thể đến từ việc nhiều tế bào ung thư không có khả năng sửa chữa tổn hại ADN, trong khi các tế bào bình thường nhìn chung là có thể.

Ví dụ về chất hóa trị liệu được sử dụng trong phương pháp trị liệu ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hoá (ví dụ, axit folic, purin, và dẫn xuất pyrimidin) và chất alkyl hóa (ví dụ, nitơ mù tạt, các nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, chất độc con suối, chất gây độc tế bào, chất ức chế topoisomerase và các chất khác). Chất được lấy làm ví dụ bao gồm Aclarubicin, Actinomycin, Alitretinon, Altretamin, Aminopterin, axit Aminolevulinic, Amrubicin, Amsacrine, Anagrelide, Arsenic trioxid, Asparaginase, Atrasentan, Belotecan, Bexarotene, endamustine, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capecitabine, Carboplatin, Carboquone, Carmofur, Carmustine, Celecoxib, Clorambuxil, Chlormethine, Xisplatin, Cladribine, Clofarabine, Crisantaspase, Xyclophosphamid, Xytarabin, Dacarbazine, Dactinomycin, Daunorubicin, Decitabine, Demecolcine, doxetaxel, Doxorubicin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucin, Enocitabine, Epirubicin, Estramustine, Etoposide, Floxuridine, Fludarabine, Flouraxil (5FU), Fotemustine, Gemcitabine, mô cấy Gliadel, Hydroxycarbamid, Hydroxyure, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilone, Larotaxel, Leucovorin, Liposomal doxorubicin, Liposomal daunorubicin, Lonidamin, Lomustine, Lucanthone, Mannosulfan, Masoprostol, Melphalan, Mercaptopurine, Mesna, Metotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguanzone, Mitotan, Mitomycin, Mitoxantrone, Nedaplatin, Nimustine, Oblimersen, Omaxetaxine, Ortaxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegasparase, Pemetrexed, Pentostatin, Pirarubicin, Pixantrone, Plicamycin, Porfimer

natri, Prednimustine, Procarbazine, Raltitrexed, Ranimustine, Rubitecan, Sapacitabine, Semustine, Sitimagene ceradenovec, Satraplatin, Streptozocin, Talaporfin, Tegafur-uraxil, Temoporfin, Temozolomide, Teniposide, Tesetaxel, Testolactone, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurin, Tioguanine, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquone, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamid, Uramustine, Valrubicin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristine, Vindesine, Vinflunin, Vinorelbine, Vorinostat, Zorubicin, và chất kìm hãm vi khuẩn hoặc chất gây độc tế bào khác được mô tả trong bản mô tả.

Do một số thuốc khi sử dụng cùng với nhau có tác dụng tốt hơn so với khi dùng một mình, hai hoặc hơn hai thuốc thường được sử dụng đồng thời. Thường, hai hoặc hơn hai hóa trị liệu được sử dụng dưới dạng hóa trị liệu kết hợp. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu kết hợp) có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả trong bản mô tả.

Trị liệu nhằm đích

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được sử dụng với một hoặc nhiều phương pháp điều trị nhằm đích. Trị liệu nhằm đích gồm việc sử dụng chất đặc hiệu đối với các protein được khử điều tiết của các tế bào ung thư. Thuốc trị liệu nhằm đích phân tử nhỏ thường ức chế miền enzym trên các protein quan trọng bị gây đột biến, được biểu hiện quá, hoặc theo cách khác trong tế bào ung thư. Ví dụ thông thường là chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và cả chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin như Alvocidib và Seliciclib. Phương pháp trị liệu bằng kháng thể đơn dòng là chiến lược khác trong đó chất trị liệu là kháng thể liên kết đặc hiệu với protein trên bề mặt của các tế bào ung thư. Ví dụ bao gồm kháng thể trastuzumab kháng-HER2/neu (HERCEPTIN[®]) thường được sử dụng trong ung thư vú, và kháng thể rituximab kháng CD20 và Tositumomab thường được sử dụng trong nhiều tế bào B ác tính. Các kháng thể khác được lấy làm ví dụ bao gồm Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Các protein dung hợp được lấy làm ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, phương pháp trị liệu nhằm đích có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả trong bản mô tả.

Phương pháp trị liệu nhằm đích cũng có thể bao gồm các peptit nhỏ dưới dạng “thiết bị dẫn đường” mà có thể liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào hoặc chất nền ngoại bào được tác động bao quanh khối u. Các nuclit phóng xạ được gắn vào các peptit này (ví dụ, RGD) cuối cùng sẽ tiêu diệt tế bào ung thư nếu nuclit phân hủy ở vùng lân cận tế bào. Ví dụ về trị liệu này bao gồm BEXXAR®.

Phương pháp trị liệu miễn dịch

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được sử dụng với một hoặc nhiều phương pháp trị liệu miễn dịch. Phương pháp trị liệu miễn dịch bệnh ung thư chỉ tập hợp đa dạng các chiến lược trị liệu được thiết kế để gây ra hệ miễn dịch của chính người bệnh để chống lại khối u. Các phương pháp hiện nay để tạo ra đáp ứng miễn dịch chống khối u bao gồm trị liệu miễn dịch BCG thuộc bong đối với bệnh ung thư bàng quang nông, và sử dụng interferon và xytokin khác để gây ra đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân mắc caxinom tế bào thận và u melanin.

Sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị sinh có thể được xem là dạng trị liệu miễn dịch, vì các tế bào miễn dịch của thể cho thường sẽ tấn công khối u trong hiệu ứng mô ghép chống lại khối u. Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả trong bản mô tả.

Phương pháp trị liệu bằng hormon

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả được sử dụng với một hoặc nhiều phương pháp trị liệu bằng hormon. Sự phát triển của một số bệnh ung thư có thể được ức chế bằng cách cung cấp hoặc chặn các hormon nhất định. Ví dụ phổ biến về khối u nhạy hormon bao gồm các loại ung thư vú và tuyến tiền liệt nhất định. Việc loại bỏ hoặc phong tỏa estrogen hoặc testosterone thường là phương pháp điều trị bổ sung quan trọng. Trong các bệnh ung thư nhất định, việc sử dụng chất chủ vận hormon, như progestogen có thể có lợi ích trị liệu. Theo một số phương án, chất trị liệu hormon có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả trong bản mô tả.

Bệnh béo phì và các rối loạn mỡ

Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh béo phì, ví dụ, ở đối tượng là người, ví dụ, ở đối tượng trẻ em hoặc người lớn. “Bệnh béo phì” chỉ tình trạng bệnh trong đó đối tượng có chỉ số khối lượng cơ thể lớn hơn hoặc bằng 30. Nhiều hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng thừa cân. “Thừa cân”

chỉ tình trạng bệnh trong đó đối tượng có chỉ số khối lượng cơ thể lớn hơn hoặc bằng 25,0. Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) và các định nghĩa khác là theo “Hướng dẫn lâm sàng NIH về việc Xác định và Đánh giá, và Điều trị Bệnh thừa cân và Bệnh béo phì ở người lớn” (1998). Việc điều trị bằng hợp chất có thể là ở lượng hữu hiệu để thay đổi khối lượng của đối tượng, ví dụ, đến ít nhất 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, hoặc 55%. Việc điều trị với hợp chất có thể là ở lượng hữu hiệu để giảm chỉ số khối lượng cơ thể của đối tượng, ví dụ, xuống thấp hơn 30, 28, 27, 25, 22, 20, hoặc 18. Hợp chất có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự tăng cân, tốc độ trao đổi chất, hoặc lắng mỡ bất thường hoặc không thích hợp, ví dụ, chứng biếng ăn, chứng cuồng ăn vô độ, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, hoặc chứng tăng lipit huyết (ví dụ, triglycerit tăng và/hoặc cholesteol tăng), cũng như các rối loạn chuyển hóa mỡ hoặc lipit.

Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị bệnh béo phì có liên quan đến Hội chứng Prader-Willi (PWS). PWS là rối loạn di truyền có liên quan đến béo phì (ví dụ, béo phì dạng bệnh).

Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả có thể được sử dụng để giảm mỡ cơ thể, ngăn ngừa mỡ cơ thể tăng lên, giảm cholesteol (ví dụ, cholesteol tổng và/hoặc tỷ lệ tổng cholesteol/cholesteol HDL), và/hoặc giảm sự thèm ăn trong các cá thể có PWS đi kèm với bệnh béo phì, và/hoặc giảm các bệnh đi kèm như bệnh tiểu đường, tim mạch bệnh, và bệnh đột quỵ.

Chế phẩm và con đường sử dụng

Chế phẩm được mô tả trong bản mô tả bao gồm hợp chất được nêu trong bản mô tả (ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả), cũng như chất trị liệu bổ sung nếu có mặt, với lượng hữu hiệu để nhận được quá trình điều biến bệnh hoặc triệu chứng bệnh, bao gồm các bệnh được mô tả trong bản mô tả.

Thuật ngữ “chất mang hoặc chất hỗ trợ được dụng” chỉ chất mang hoặc chất hỗ trợ mà có thể được sử dụng cho người bệnh, cùng với hợp chất được đề xuất trong bản mô tả, và không phá hủy hoạt tính dược lý của chúng và không độc khi được dùng ở liều đủ để phân phối lượng trị liệu của hợp chất.

Chất mang được dụng, chất hỗ trợ và môi trường dẫn thuốc mà có thể được sử dụng trong dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất trao đổi ion, oxit nhôm, nhôm stearat, lexitin, hệ chuyển thuốc tự nhũ hóa (SEDDS) như d- α -tocopherol polyetylglycol 1000 suxinat, chất hoạt động bề mặt

được sử dụng trong các dạng liều lượng dược như Tweens hoặc chất nền chuyển dạng polyme tương tự khác, các protein huyết thanh, như albumin huyết thanh của người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp một phần glyxerit của béo axit thực vật no, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic đioxit dạng keo, magiê trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất gốc xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ cừu. Các cyclodextrin như α -, β -, và γ -cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được biến đổi hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất hòa tan khác cũng có thể được sử dụng một cách thuận lợi để tăng cường sự chuyển các hợp chất có công thức được mô tả trong bản mô tả.

Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách phun xông, tại chỗ, qua trực tràng, qua mũi, qua má, qua âm đạo hoặc qua nguồn cấy, tốt hơn nếu là bằng cách sử dụng qua đường miệng hoặc sử dụng bằng cách tiêm. Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả có thể chứa chất mang, tá dược hoặc môi trường dẫn thuốc được dụng không gây độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng axit, bazơ hoặc chất đệm được dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong tủy sống, trong thương tổn và trong sọ.

Dược phẩm có thể là dưới dạng chế phẩm tiêm vô trùng, ví dụ, dưới dạng hỗn dịch chứa nước hoặc dạng dầu để tiêm vô trùng. Hỗn dịch có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực sử dụng chất phân tán hoặc chất thẩm ướt (như, ví dụ, Tween 80) và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong chất làm loãng hoặc dung môi có thể chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa, không độc, ví dụ, dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Các môi trường dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được có thể được sử dụng là manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng

bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit của nó có thể sử dụng trong chế phẩm tiêm, dưới dạng dầu được dụng tự nhiên, như dầu ôliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở các dạng được polyoxyetyl hóa của chúng. Dung dịch dầu hoặc hỗn dịch này còn có thể chứa chất làm loãng hoặc chất phân tán rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc chất phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong việc bào chế các dạng liều lượng được dụng như nhũ tương và hoặc hỗn dịch. Chất hoạt động bề mặt khác thường được sử dụng như Tweens hoặc Spans và/hoặc chất nhũ hóa tương tự hoặc các chất tăng cường sinh khả dụng khác mà thường được sử dụng để sản xuất các dạng liều lượng được dụng rắn, lỏng, hoặc dạng khác cũng có thể được sử dụng cho các mục đích bào chế.

Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả có thể được cấp qua đường miệng trong dạng liều lượng có thể chấp nhận được qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và hỗn dịch nước, dạng phân tán và dung dịch. Trong trường hợp viên nén để dùng qua đường miệng, chất mang thường được sử dụng gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magiê stearat, cũng thường được thêm vào. Để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nang, chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô được sấy khô. Khi hỗn dịch nước và/hoặc nhũ tương được cấp qua đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong pha dầu được kết hợp với chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo huyền phù. Nếu muốn, chất tạo ngọt và/hoặc tạo mùi vị và/hoặc chất tạo màu có thể được thêm vào.

Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả cũng có thể được sử dụng dưới dạng thuốc đạn để sử dụng qua trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất được đề xuất trong bản mô tả với tá dược không gây kích ứng thích hợp ở dạng rắn khi ở nhiệt độ trong phòng nhưng ở dạng lỏng khi ở nhiệt độ trong trực tràng và do vậy sẽ tan trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các nguyên liệu này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Việc sử dụng tại chỗ dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả là hữu ích khi việc điều trị mong muốn liên quan đến các vùng hoặc cơ quan dễ dàng tiếp cận bởi việc sử dụng tại chỗ. Đối với sử dụng tại chỗ cho da, dược phẩm cần được bào chế với thuốc mỡ thích hợp chứa thành phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Chất mang để sử dụng tại chỗ hợp chất được đề xuất trong bản mô tả bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỡ lỏng, dầu mỡ trắng, propylen

glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế với mỹ phẩm lỏng hoặc kem thích hợp chứa hoạt chất được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang với chất nhũ hóa thích hợp. Chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearylic, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước. Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả cũng có thể được sử dụng tại chỗ cho đường ruột dưới dạng chế phẩm viên đạn trực tràng hoặc trong chế phẩm thụt thích hợp. Cao dán da tại chỗ cũng được bao gồm.

Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả có thể được sử dụng bằng sol khí hoặc xông qua mũi. Dược phẩm này được bào chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và có thể được bào chế dưới dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc chất bảo quản thích hợp khác, chất thúc đẩy sự hấp thu để tăng cường tính sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc chất hòa tan hoặc chất phân tán khác đã biết trong lĩnh vực.

Khi dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả gồm sự kết hợp của hợp chất có công thức được mô tả trong bản mô tả và một hoặc nhiều chất trị liệu hoặc chất phòng ngừa bổ sung, cả hợp chất và chất bổ sung đều cần có mặt ở mức liều lượng từ khoảng 1 đến 100%, và tốt hơn nữa nếu từ khoảng 5 đến 95% liều lượng thường được cấp trong chế độ trị liệu đơn. Các chất bổ sung có thể được sử dụng riêng rẽ, dưới dạng một phần liều của chế độ đa liều lượng, với hợp chất được đề xuất trong bản mô tả. Theo cách khác, các chất này có thể là một phần của dạng liều lượng đơn, được trộn cùng với hợp chất được đề xuất trong bản mô tả trong chế phẩm đơn.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể, ví dụ, được sử dụng bằng cách tiêm, vào tĩnh mạch, vào động mạch, dưới da, trong bụng, trong cơ, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, qua má, qua mũi, qua niêm mạc, tại chỗ, trong chế phẩm mắt, hoặc bằng cách xông, với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, liều lượng thay thế nằm trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg/liều, từ 4 đến 120 giờ một lần, hoặc theo yêu cầu của thuốc cụ thể. Các phương pháp ở đây gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất để đạt được tác dụng mong muốn hoặc tác dụng đã nêu. Thường, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả sẽ được sử dụng từ khoảng 1 đến khoảng 6 lần một ngày hoặc theo cách khác, dưới dạng truyền liên tục. Việc sử dụng này có thể được sử dụng như là phương pháp trị liệu mãn tính hoặc cấp tính. Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với nguyên liệu chất

mang để sản xuất dạng liều lượng đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và cách thức sử dụng cụ thể. Chế phẩm cụ thể sẽ chứa từ khoảng 5% đến khoảng 95% hoạt chất (khối lượng/khối lượng). Theo cách khác, chế phẩm này có chứa từ khoảng 20% đến khoảng 80% hoạt chất.

Liều thấp hơn hoặc cao hơn liều đã nêu trên đây có thể là cần đến. Liều lượng và các chế độ điều trị cụ thể cho người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi tác, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng và tiến triển của bệnh, tình trạng bệnh hoặc triệu chứng, xu hướng bệnh, tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của người bệnh, và sự phán đoán của thầy thuốc điều trị.

Dựa vào sự cải thiện tình trạng bệnh của người bệnh, liều lượng duy trì của hợp chất, chế phẩm hoặc dạng kết hợp được đề xuất trong bản mô tả có thể được sử dụng, nếu cần. Sau đó, liều lượng hoặc tần suất sử dụng, hoặc cả hai, có thể được giảm, theo hàm của triệu chứng, đến mức tại đó tình trạng bệnh đã được cải thiện được giữ nguyên khi triệu chứng được làm thuyên giảm đến mức độ mong muốn. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể cần điều trị gián đoạn trên cơ sở lâu dài khi có sự tái phát bất kỳ của triệu chứng bệnh.

Chọn lọc người bệnh và giám sát

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể điều biến PKM2. Do đó, người bệnh và/hoặc đối tượng có thể được chọn để điều trị sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả trước tiên là bằng cách đánh giá người bệnh và/hoặc đối tượng để xác định xem đối tượng có đang cần đến sự điều biến PKM2 không, và nếu đối tượng được xác định là cần đến sự điều biến PKM2, thì cho đối tượng sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả.

Đối tượng có thể được đánh giá là cần đến sự điều biến của PKM2 bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách xác định sự có mặt và/hoặc hoạt tính của PKM2 ở người bệnh. Theo một số phương án, hoạt tính và/hoặc mức PKM2 được đánh giá trong bệnh ung thư.

Người bệnh tiếp nhận hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể được theo dõi, ví dụ, sự cải thiện tình trạng bệnh và/hoặc các tác dụng phụ. Sự cải thiện tình trạng bệnh của người bệnh có thể được đánh giá, ví dụ, bằng cách theo dõi sự phát triển, sự

không phát triển, hoặc mức thoái biến của bệnh ung thư (ví dụ, khối u). Theo một số phương án, người bệnh được đánh giá sử dụng thử nghiệm bức xạ hoặc đánh giá các thông số tan máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Thử nghiệm PKM2

Quy trình:

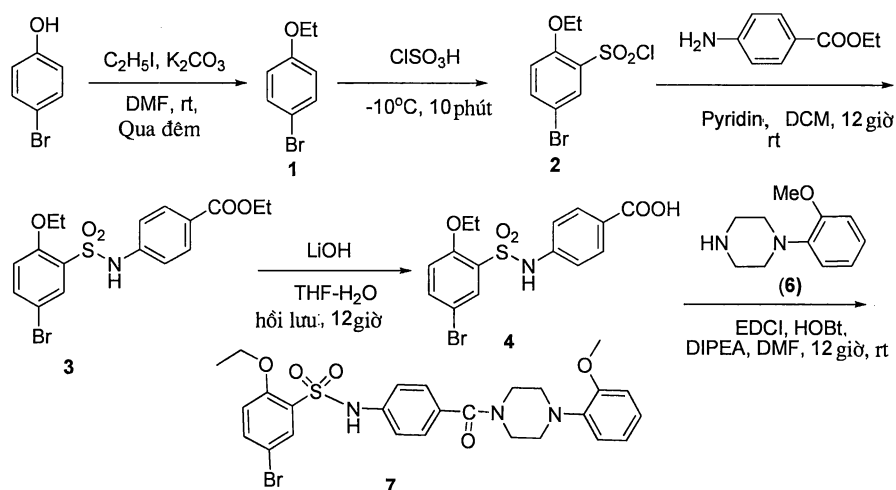
- dung dịch enzym gốc PKM2 được pha loãng trong Chất đệm Phản ứng
- 2 μ L của hợp chất trước tiên được thêm vào mỗi lỗ, và sau đó 180 μ L hỗn hợp phản ứng được thêm vào.
- Hỗn hợp phản ứng với hợp chất (không chứa ADP) được ủ trong 30 phút ở 4°C.
- Các đĩa được tái cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung 20 μ L ADP để bắt đầu phản ứng.
- Tiến trình phản ứng được xác định theo các thay đổi về độ hấp thụ ở bước sóng 340nm ở nhiệt độ trong phòng (rt) (25°C)

Hỗn hợp phản ứng: PKM2 (50 ng/lỗ), ADP (0,7mM), PEP (0,15mM), NADH (180 μ M), LDH (2 đơn vị) trong Chất đệm Phản ứng

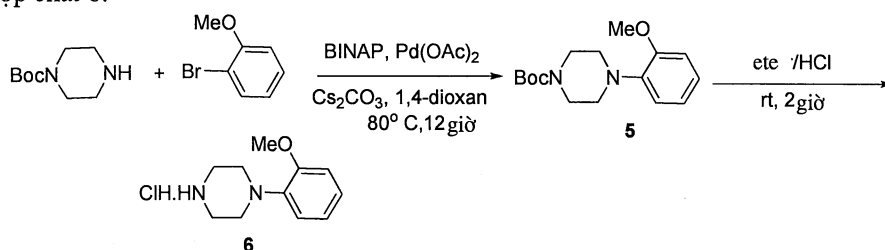
Chất đệm Phản ứng: KCl 100mM, Tris 50mM, pH = 7,5, MgCl₂ 5mM, DTT 1mM, BSA 0,03%.

Ví dụ 2: Hợp chất và Chế phẩm của chúng

Sơ đồ 2:



Hợp chất 6:



Quy trình chung cho hợp chất 1: Cho kali cacbonat (9,970g, 0,0722mol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch 4-brom phenol (5,0, 0,0289mol, 1 đương lượng) trong DMF (50mL), sau đó bổ sung etyl iodua (4,70ml, 0,0578 mol, 2 đương lượng) và khuấy qua đêm. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn tất nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (25mL) và được chiết bằng etylaxetat (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch nước muối biển (40ml). Lớp etylaxetat được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (9:1, etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất 1 (5,0g, 86,2%). MS (201,06) 202,1 (M+1).

Quy trình chung cho hợp chất 2: Hợp chất 1 được lấy trong trong bình cầu hai cổ (2,00g, 0,0099mol, 1 đương lượng). Axit closulfonic (25mL, 0,358mol, 36 đương lượng) được thêm từ từ trong khoảng thời gian 10 phút ở nhiệt độ -10°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Sau khi hoàn tất nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (100mL) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O , làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn 2 thu được bằng phương pháp tinh sạch bằng cột (silicagel 60-120 mắt lưới, 5% etyl axetat-hexan) dưới dạng chất rắn (3g, 43,3%).

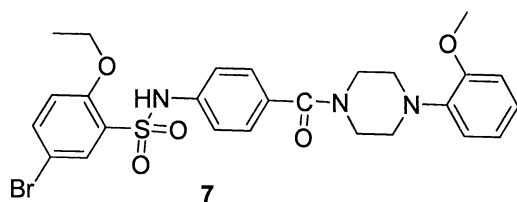
Quy trình chung cho hợp chất 3: Cho dung dịch 5-brom-2-etoxybenzen-1-sulfonyl clorua (hợp chất 2, 654mg, 2,17mmol, 1,2 đương lượng) trong DCM (5mL/5mL) vào dung dịch ethyl-4-aminobenzoat (300mg, 1,81mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp 1:1 của DCM/pyridin (5mL/5mL) ở 0° C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (rt) qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa với nước, làm khô trên natri sulphat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được rửa với diethyl ete sau đó là n-hexan và được làm khô để tạo thành hợp chất 3 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,600g, 77%).

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) 1,30 (t, 3H), 1,58 (t, 3H), 4,20-4,40 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,56-7,60 (dd, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H).

Quy trình chung cho hợp chất 4: Ethyl 4-(5-brom-2-etoxyphenylsulfonamido) benzoat (hợp chất 3, 600mg, 0,0014mol, 1 đương lượng) được lấy trong THF-H₂O (1:1, 30mL/30mL). Sau đó, bổ sung LiOH.H₂O (0,293g, 0,007mol, 5 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng trên và khuấy hồi lưu qua đêm. Sau khi hoàn tất nguyên liệu khởi đầu, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được rửa với ethyl axetat. Lớp nước được axit hóa bằng axit xitric (pH = 4) và được chiết lần nữa với ethyl axetat (2 x 25mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Axit thu được được rửa thêm với hexan để thu được hợp chất tinh khiết 4 (0,500g, 89%).

MS (400,24) 397,9 (đỉnh M-2, kiểu âm); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) 1,20 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,10-7,20 (d, 3H), 7,60-8,0 (m, 4H), 10,6 (s, 1H), 12,6 (bs, 1H).

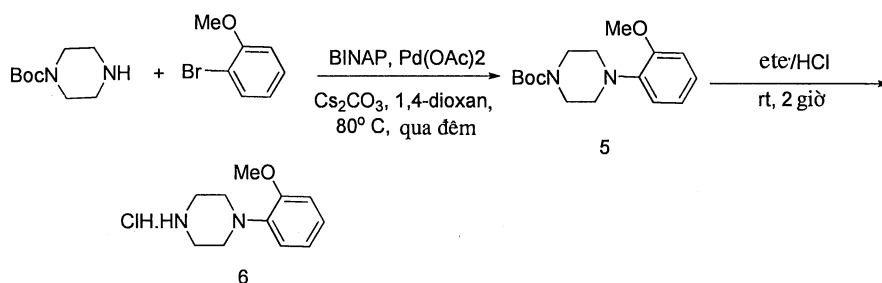
Quy trình chung cho hợp chất 7: Bổ sung EDCI (0,157g, 0,00082mol, 1,1 đương lượng), HOBt (0,126g, 0,00082mol, 1,1 đương lượng) và DIPEA (0,48mL, 0,0026mol, 3,5 đương lượng) vào dung dịch axit 4-(5-brom-2-etoxyphenylsulfonamido) benzoic (hợp chất 4, 0,300g, 0,00074mol, 1 đương lượng) trong DMF (25mL) ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Dung dịch gồm 1-2-(metoxyphenyl) piperazin (Hợp chất 6, 0,171g, 0,00074mol, 1 đương lượng) sau đó được thêm vào ở 0°C và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, nước (30mL) được thêm vào và được chiết với ethyl axetat (2x30mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc và bổ sung pentan để tạo thành hợp chất 7 dưới dạng chất rắn màu trắng mà được lọc và làm khô (200mg, hiệu suất 46,5%).



^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1,30 (t, 3H), 2,80-3,0 (bs, 4H), 3,30-3,60 (bm, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,30-7,34 (d, 2H), 7,70-7,75 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 10,35 (s, 1H); MS 574,0; MS đỉnh bazơ ở 574,0; HPLC độ tinh khiết 97,80%.

Tổng hợp hợp chất 6:

Sơ đồ 3:



Quy trình chung cho hợp chất 5: Trong bình cầu đáy tròn hai cổ, *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (4,97g, 0,0267mol, 1 đương lượng), 2-brom anisol (5,0g, 0,0267mol, 1 đương lượng) và CS_2CO_3 (21,7g, 0,0668mol, 2,5 đương lượng) được nạp vào 1,4-đioxan (100mL) được loại khí trong môi trường khí N_2 . Sau đó, thêm BINAP (1,49g, 0,00240mol, 0,09 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,96g, 0,00042mol, 0,016 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí N_2 và khuấy ở 80°C qua đêm. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn tất nguyên liệu khởi đầu, lượng dư của dung môi được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120, 5-6%, etyl axetat/hexan) để tạo thành sản phẩm mong muốn 5 dưới dạng dầu nhớt (2,8g, 36%).

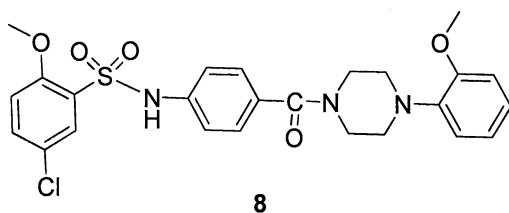
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,42 (s, 9H), 3,0 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H); MS 293,1 (đỉnh M+1).

Quy trình chung cho hợp chất 6: Trong bình cầu RB hai cổ, *tert*-butyl- 4-(2-metoxypheyl) piperazin-1-carboxylat (hợp chất 5, 0,600g, 0,00205mol, 1 đương

lượng) được xử lý bằng ete-HCl (10mL). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Sau khi hoàn tất nguyên liệu khởi đầu như được chỉ ra bởi TLC, ete được loại bỏ dưới áp suất giảm và nguyên liệu rắn thu được. Nguyên liệu rắn được rửa với etyl axetat và được làm khô để thu được hợp chất amin 6 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,425g, 90,08%).

Các chất tương tự sau được điều chế sử dụng quy trình trên đây với các sulfonyl clorua khác nhau thay cho hợp chất 2.

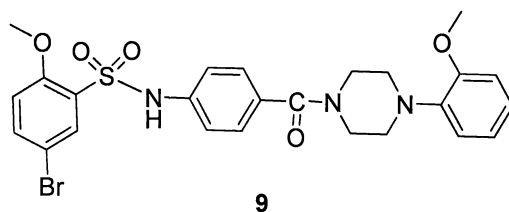
5-clo-2-metoxi-N-(4-(4-(2-metoxiphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (8)



Hợp chất 8 được điều chế từ 2-metoxi-5-clobenzensulfonyl clorua có bán trên thị trường như được thể hiện trên Sơ đồ 2.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2,8-3,0 (bm, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H); MS đỉnh bazơ ở m/z 516; HPLC độ tinh khiết: 94,33%

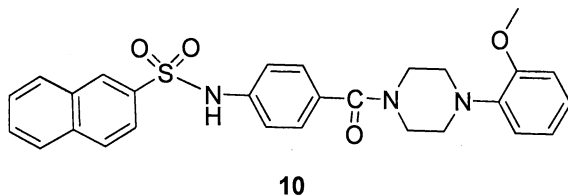
5-brom-2-metoxi-N-(4-(4-(2-metoxiphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (9)



Sulfonyl clorua tương ứng được điều chế từ 4-bromphenol. Phản ứng O-metyl hóa 4-bromphenol sau đó là phản ứng axit closulfonic tạo ra 2-metoxi-5-brombenzensulfonyl clorua mà được dùng để sản xuất hợp chất 9 như được đưa ra trong Sơ đồ 2.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90-3,00 (bm, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H); MS đỉnh bazơ ở 562,0; HPLC độ tinh khiết: 94,36%

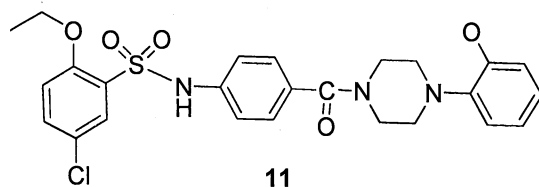
N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)naphtalen-2-sulfonamit (10)



Naphtalen-2-sulfonyl clorua có bán trên thị trường được sử dụng thay cho hợp chất 2 được sử dụng để tạo ra hợp chất 10.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2,80-3,00 (bm, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,60-7,80 (m, 3H), 8,00-8,20 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 10,7 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 504,2; HPLC độ tinh khiết: 93,65% (UPLC)

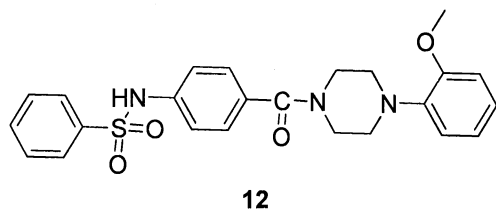
5-clo-2-etoxy-N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (11)



Sulfonyl clorua tương ứng được điều chế từ 4-clophenol. Phản ứng O-etyl hóa 4-clophenol sau đó là phản ứng axit closulfonic dưới các điều kiện thích hợp tạo ra 2-etoxy-5-clobenzensulfonyl clorua mà được dùng để điều chế hợp chất 11 như được thể hiện trên Sơ đồ 2.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1,30 (t, 3H), 2,80-3,0 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 530,1; HPLC độ tinh khiết 97,48%

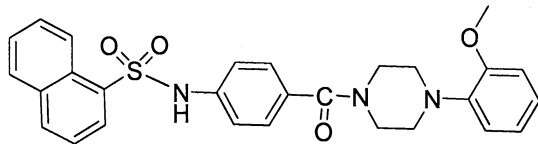
N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (12)



Hợp chất 12 được điều chế theo Sơ đồ 2 sử dụng benzensulfonyl clorua.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,84-6,98 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 10,6 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 452,6; HPLC độ tinh khiết 96,90%.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)naphtalen-1-sulfonamit (13)

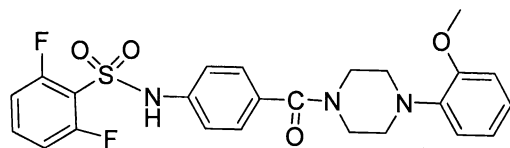


13

Hợp chất 13 được điều chế theo Sơ đồ 2 sử dụng naphtalen-1-sulfonyl clorua có bán trên thị trường.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,84-6,98 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,62-7,78 (m, 3H), 8,08 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,98 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 502,1; HPLC độ tinh khiết 96,59%.

2,6-điflo-N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (14)

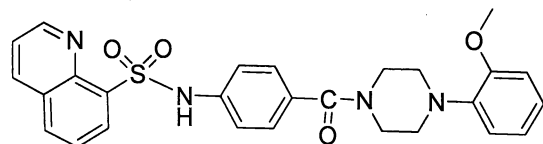


14

Hợp chất 14 được điều chế theo Sơ đồ 2 sử dụng 2,6-điflobenzensulfonyl clorua có bán trên thị trường.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,84-7,00 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,68-7,74 (m, 1H), 11,2 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 488,1; HPLC độ tinh khiết 97,16%.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (15)

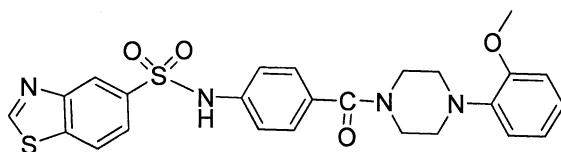


15

Hợp chất 15 được điều chế theo Sơ đồ 2 sử dụng quinolin-8-sulfonyl clorua có bán trên thị trường.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,15-7,20 (2 vạch đôi, 4H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,15 (bs, 1H), 10,42 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 503,2; HPLC độ tinh khiết 97,11%.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)benzo[d]thiazol-5-sulfonamit (17)

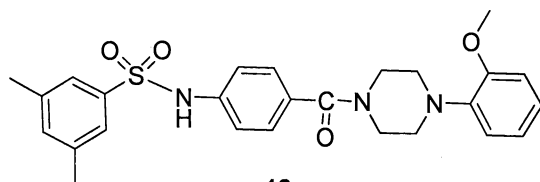


17

Hợp chất 17 được điều chế từ benzthiazol-6-sulfonyl clorua có bán trên thị trường theo quy trình Sơ đồ 2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,82-7,00 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 509,1; HPLC độ tinh khiết 97,29%

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)-3,5-đimetylbenzen-sulfonamit (18)

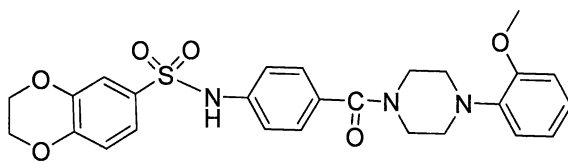


18

Hợp chất 18 được điều chế từ 3,5-đimetylbenzensulfonyl clorua có bán trên thị trường theo quy trình được đưa ra trong Sơ đồ 2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,35 (s, 6H), 2,80-2,90 (m, 4H), 3,42-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,88 (bs, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (s, 2H), 10,5 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 480,3; HPLC độ tinh khiết 98,56%.

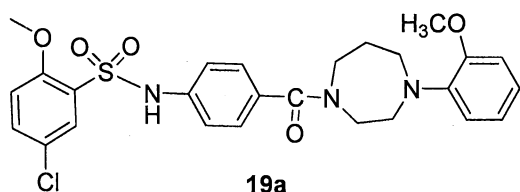
N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamit (19)

**19**

Hợp chất 19 được điều chế từ 2,3-dihydrobenzodioxo-6-sulfonyl clorua có bán trên thị trường theo quy trình được đưa ra trong Sơ đồ 2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,80-3,00 (m, 4H), 3,42-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (m, 4H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,26-7,30 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 10,5 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 510,3; HPLC độ tinh khiết 97,02%.

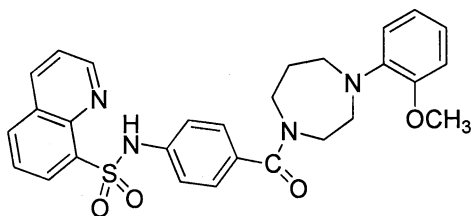
5-clo-2-metoxi-N-(4-(4-(2-metoxiphenyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (19a)

**19a**

Hợp chất 19a được điều chế theo Sơ đồ 2. N-boc-homopiperazin được dùng thay cho N-Boc-piperazin để điều chế hợp chất trung gian N-2-metoxiphenyl-homo piperazin thông qua phản ứng Buchwald như được đưa ra trong Sơ đồ 3.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1,70 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 3,10-3,40 (m, 9H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,70-6,82 (m, 4H), 6,96-7,30 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 10,40 (d, 1H); MS đỉnh bazơ ở 530,1; HPLC độ tinh khiết 95,89%.

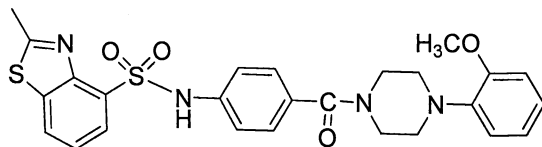
N-(4-(4-(2-metoxiphenyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (19b)

**19b**

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1,70 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 3,10-3,40 (m, 8H), 3,58-3,80 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,70-7,20 (m, 7H), 7,80 (m, 2H), 8,30 (t, 1H), 8,40 (d, 1H),

8,56 (t, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (d, 1H); MS đỉnh bazơ ở 517,2; HPLC độ tinh khiết 97,60%.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)2-metylbenzo[d]thiazol-4-sulfonamit (35)

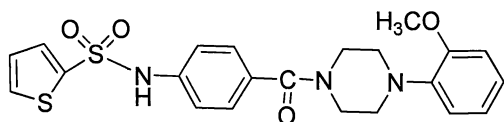


35

2-metylbenzothiazol-4-sulfonyl clorua được điều chế theo Patent Mỹ số 4,643,759. Hợp chất 35 được điều chế theo quy trình chung được bộc lộ trong Sơ đồ 2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,80 (s, 3H), 3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,90-7,0 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,6 (1H); MS đỉnh bazơ ở 523,4; LCMS độ tinh khiết 97,38%

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)thiophen-2-sulfonamit (36)



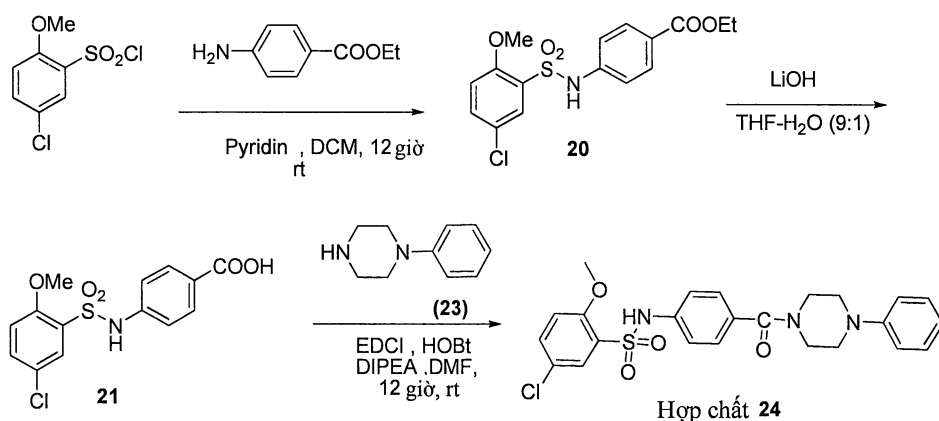
36

Hợp chất 36 được điều chế từ thiophen-2-sulfonyl clorua có bán trên thị trường theo quy trình chung được bộc lộ trong Sơ đồ 2.

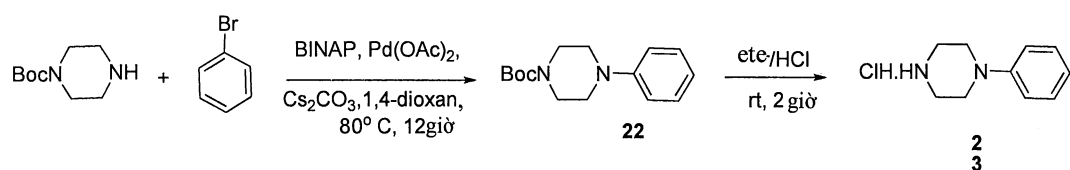
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (bs, 4H), 3,30-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,90-7,0 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 10,70 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 458,2; HPLC độ tinh khiết 95,02%.

Tổng hợp các chất tương tự phenyl:

Sơ đồ 4



Hợp chất 22:



Quy trình tổng hợp hợp chất 20: Bổ sung dung dịch ethyl 4-aminobenzoat (400mg, 0,00242mol, 1 đương lượng) trong pyridin và DCM theo tỷ lệ 1:1 (5mL/5mL) vào dung dịch 2-methoxy-5-clobenzensulfonyl clorua (878mg, 0,00362mol, 1,5 đương lượng) trong diclometan trong môi trường khí nitơ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa hai lần với nước, và làm khô với natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được cô, làm khô, rửa với ete sau đó là n-hexan và được làm khô để tạo ra hợp chất 20 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,8g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 1,34 (t, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,22-4,32 (q, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

Quy trình tổng hợp hợp chất 21: LiOH (226mg, 0,0049mol, 4 đương lượng) được thêm vào dung dịch được khuấy của hợp chất 20 (500mg, 0,0013mol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp THF- H_2O (tỷ lệ 1:1, 30ml/30ml) và được gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được axit hóa với axit xitric đến độ pH = 4 và được chiết với etyl axetat. Lớp etyl axetat được rửa với nước, làm khô trên natri sulfat và chưng cất. Chất rắn thu được 21 được làm khô và được sử dụng không cần tinh sạch trong bước tiếp theo (400mg, hiệu suất 87%).

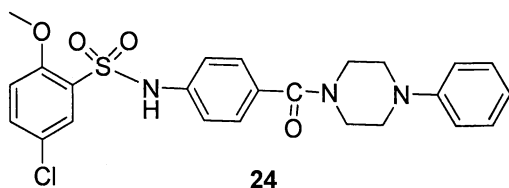
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,82 (s, 3H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,88-7,92 (m, 3H), 10,64 (s, 1H), 12,70 (s, 1H).

Quy trình tổng hợp hợp chất 22: Việc tổng hợp hợp chất 22 được tiến hành theo quy trình tương tự với hợp chất 5 sử dụng brombenzen thay cho 2-bromanisol. MS 263 (đỉnh M+1).

Quy trình tổng hợp hợp chất 23: Hợp chất 22 (500mg) được hòa tan trong 30ml ete/HCl và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm để loại bỏ ete, rửa với pentan và được làm khô trên natri sulfat để thu được hợp chất 23 (300mg, hiệu suất 97%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (m, 4H), 3,40-3,42 (m, 4H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 9,0 (bs, 1H), 9,40 (bs, 2H).

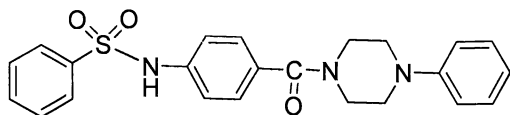
Quy trình tổng hợp hợp chất 24: Bổ sung EDCI (62mg, 0,00032mol, 1,1 đương lượng), HOBT (50mg, 0,00032mol, 1,1 đương lượng) và DIPEA (0,16ml, 0,00088mol, 3 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của hợp chất 21 (100mg, 0,00029mol, 1 đương lượng) trong DMF (10mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở 0°C và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch của hợp chất 23 (59mg, 0,00029mol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF và một nửa đương lượng của DIPEA được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng trên đây ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rửa với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng cách kết tinh với hỗn hợp dung môi etyl axetat/hexan để thu được hợp chất 24 ở hiệu suất 24,6% (35mg).



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,62-7,66 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 10,40 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 486,0; HPLC độ tinh khiết 97,34%.

**Hợp chất từ 25 đến 30 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được bọc lộ trong Sơ đồ 4.

N-(4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)benzenesulfonamit (25)

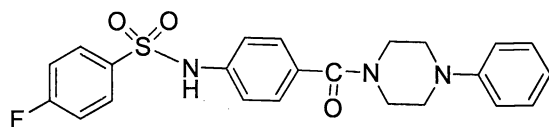


25

Hợp chất 25 được điều chế sử dụng benzenesulfonyl clorua theo quy trình tương tự với quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,10-7,35 (m, 6H), 7,50-7,70 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 10,60 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 422,0; HPLC độ tinh khiết 97,92%.

4-Fluoro-N-(4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)benzenesulfonamit (26)

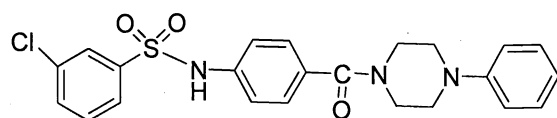


26

Hợp chất 26 được tạo ra sử dụng 4-flobenzenesulfonyl clorua theo quy trình tương tự với quy trình được đưa ra trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,80 (bm, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 10,6 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 440,1; HPLC độ tinh khiết 96,72%.

3-clo-N-(4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)benzenesulfonamit (27)

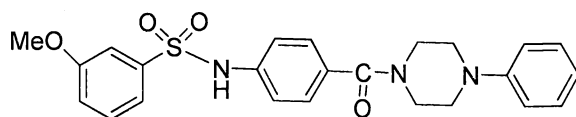


27

Hợp chất 27 được điều chế sử dụng 3-clobenzenesulfonyl clorua thương mại theo quy trình tương tự với quy trình như được đưa ra trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,80 (bm, 4H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,18-7,22 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 10,6 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 456,2; HPLC độ tinh khiết 97,25%.

3-Metoxi-N-(4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)benzenesulfonamit (28)

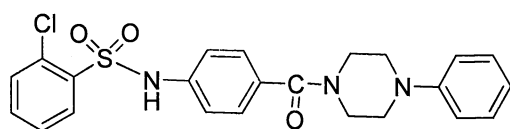


28

Hợp chất 28 được điều chế sử dụng 3-metoxysulfonyl clorua theo quy trình chung được đưa ra trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,14-7,24 (m, 5H), 7,28 (bs, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,50 (t, 1H), 10,6 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 452,2; HPLC độ tinh khiết 93,60%.

2-clo-N-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzensulfonamit (29)

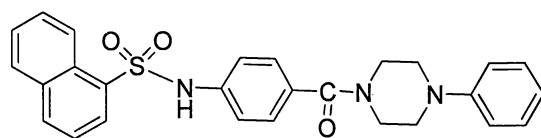


29

Hợp chất 29 được điều chế sử dụng 2-clobenzensulfonyl clorua có bán trên thị trường theo quy trình chung được đưa ra trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,16-7,38 (m, 6H), 7,58 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 10,90 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 456,2; HPLC độ tinh khiết 99,21%.

N-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)naphtalen-1-sulfonamit (30)

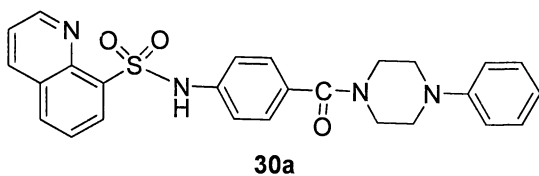


30

Hợp chất 30 được điều chế sử dụng naphtalen-1-sulfonyl clorua có bán trên thị trường theo quy trình chung được đưa ra trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,10-3,20 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,20-8,30 (m, 2H), 8,76 (d, 1H), 11,0 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 472,3; HPLC độ tinh khiết 99,14%.

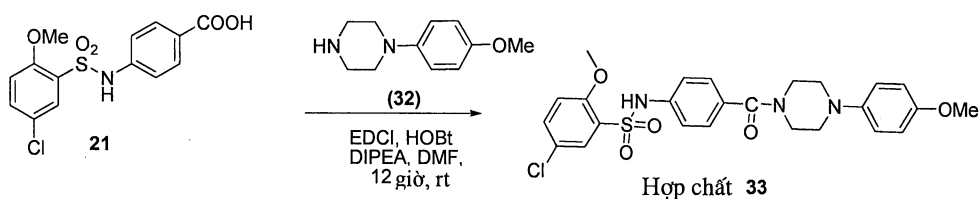
N-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (30a)



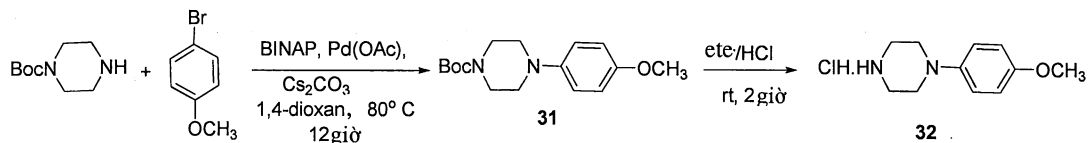
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,00-3,20 (bm, 4H), 3,30-3,70 (bs, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,10-7,22 (m, 6H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 473,2; HPLC độ tinh khiết 98,50%.

Tổng hợp các chất tương tự 4-metoxi phenyl

Sơ đồ 5:



Hợp chất **31**:

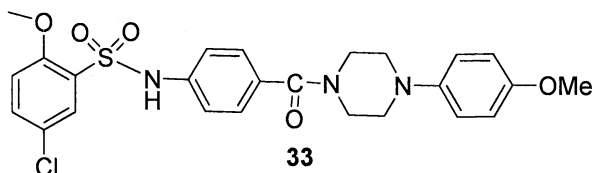


Tổng hợp hợp chất **31**:

Khí N_2 được sục vào dung dịch 4-bromanisol (2,0g, 0,0106mol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (30mL) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung Cs_2CO_3 (7,64g, 0,023mol, 2,2 đương lượng), BINAP (598mg, 0,00096mol, 0,09 đương lượng), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (38mg, 0,00017mol, 0,016 đương lượng) và tetrabutylamoni iodua (15mg). Hỗn hợp phản ứng được sục với nitơ một lần nữa trong thêm 15 phút, sau đó bổ sung N-Boc-piperazin (2,38g, 0,0128mol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C qua đêm và được theo dõi bằng TLC. Dung môi dư được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa lại một lần với nước, làm khô trên natri sulfat và cô. Nguyên liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột sử dụng silicagel 60-120 mắt lưới (15% Etyl axetat/hexan) để cho 1,5g (hiệu suất 48,3%) hợp chất **31**.

Tổng hợp hợp chất 32: Hợp chất 31 được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trong 60ml ete/HCl. Lượng dư của dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn thu được được rửa với n-hexan và được làm khô để thu được 780mg (hiệu suất 99,7%) hợp chất 32.

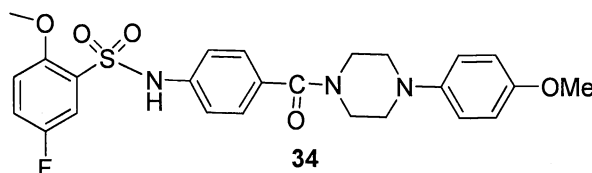
5-clo-2-metoxi-N-(4-(4-(4-metoxiphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (33)



Hợp chất 33 được điều chế theo quy trình được mô tả đối với hợp chất 24 trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,00 (bs, 4H), 3,40-3,70 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,90 (dd, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,62-7,66 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 557,1; HPLC độ tinh khiết 94,14%.

5-flo-2-metoxi-N-(4-(4-(4-metoxiphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (34)

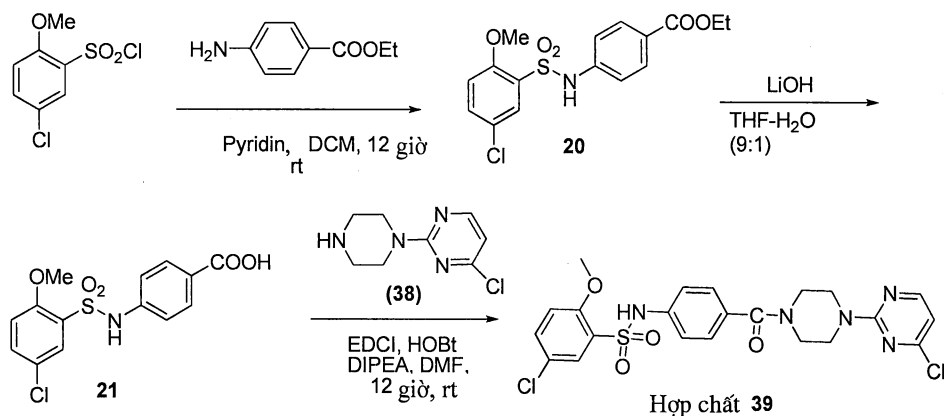


Hợp chất 34 được điều chế theo quy trình chung được đưa ra trong Sơ đồ 4 bắt đầu từ 2-metoxi-4-flobenzensulfonyl clorua.

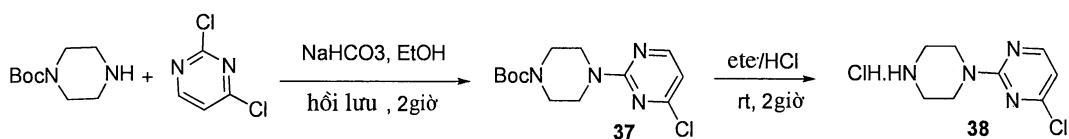
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,00 (bs, 4H), 3,40-3,70 (m, 7H), 3,82 (s, 3H), 6,80-6,90 (dd, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 10,4 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 500,2; HPLC độ tinh khiết 95,48%.

Tổng các chất tương tự 4-clo pyrimidin:

Sơ đồ 6:



Hợp chất 38:



Điều chế hợp chất 37: 2,4-điclopyrimidin (801mg, 0,0053mol, 1 đương lượng), N-Boc-piperazin (1,0gm, 0,0053mol, 1 đương lượng) và natri bicacbonat (903mg, 0,0107mol, 2 đương lượng) được hòa tan trong etanol (50ml) và được khuấy hồi lưu trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Dung môi dư được loại bỏ, được hòa tan trong nước và chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa với nước, làm khô với natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch trên silicagel (60-120 mắt lưới) sử dụng 15% etyl axetat-hexan để tạo ra hợp chất sản phẩm kết hợp 37 (230mg).

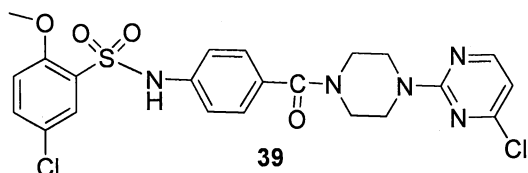
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1,5 (s, 9H), 3,5 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Điều chế hợp chất 38: Dung dịch gồm hợp chất 37 trong 20ml ete/HCl được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong 1 giờ. Dung môi dư được chưng cất loại bỏ dưới áp suất giảm và nguyên liệu thô được rửa với n-pentan và được làm khô để tạo thành 180mg của hợp chất 38 theo hiệu suất định lượng.

Điều chế hợp chất 39: Bổ sung EDCI (67mg, 0,35mmol, 1,1 đương lượng), HOBT (53,7mg, 0,35, 1,1 đương lượng) và DIPEA (2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của hợp chất 21 (109mg, 0,31mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch của hợp chất 38 (75mg, 0,319mmol, 1 đương lượng) trong 5ml DMF và 1,5 đương lượng DIPEA được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi

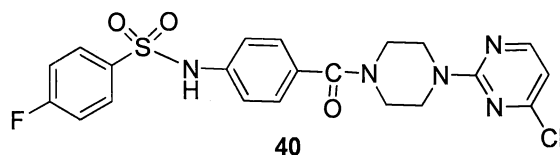
hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch trên cột silicagel (60-120 mắt lưới) sử dụng 2% MeOH-DCM để tạo ra 30mg hợp chất 39 ở hiệu suất 18%.

5-clo-N-(4-(4-(4-clopyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)-2-metoxi benzensulfonamit (39)



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,60 (bs, 4H), 3,70-3,78 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 522,1; HPLC độ tinh khiết 96,50%.

N-(4-(4-(4-clopyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)-4-flobenzensulfonamit (40)

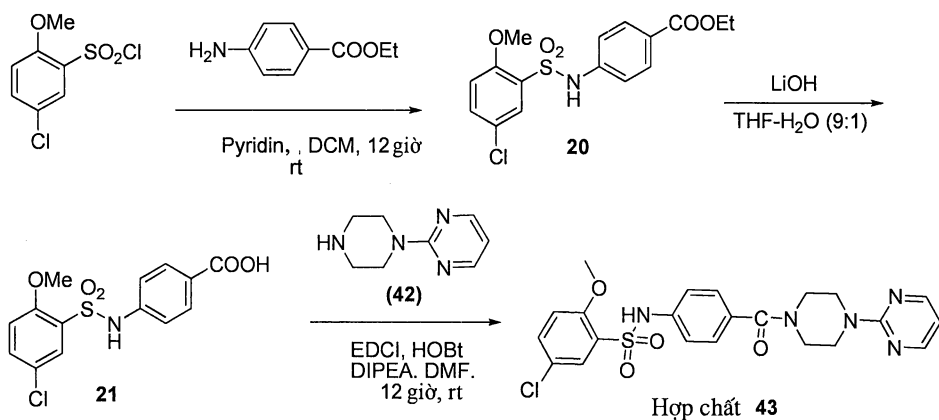


Hợp chất 40 được điều chế từng phần theo quy trình được thiết lập để kết hợp hợp chất 38 của pyrimidin như được đưa ra trong Sơ đồ 6 và sau đó theo các phương pháp chung như được nêu trong Sơ đồ 4 bắt đầu từ 4-flobenzensulfonyl clorua.

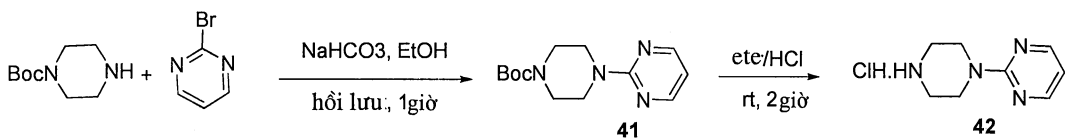
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,60 (bs, 4H), 3,70-3,78 (bm, 4H), 6,78 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 10,60 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 476,2; HPLC độ tinh khiết 97,89%.

Tổng các chất tương tự 2-pyrimidin

Sơ đồ 7:



Hợp chất 42:



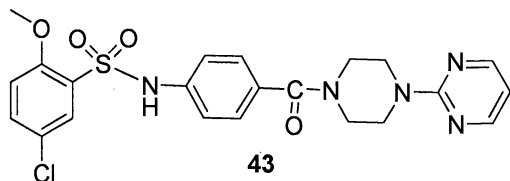
Điều chế hợp chất 41: Bổ sung natri bicacbonat (528mg, 0,0062mol, 2 đương lượng) sau đó là N-Boc-piperazin (585mg, 0,0031mol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch 2-brompyrimidin (500mg, 0,003144 mol, 1 đương lượng) trong etanol (50ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ và được theo dõi bằng TLC. Khi hoàn thành, dung môi dư được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và được cô. Nguyên liệu thô được rửa với hexan và được làm khô để thu được 400mg hợp chất 41 (hiệu suất 48%).

Điều chế hợp chất 42: Dung dịch của hợp chất 41 (400mg) trong ete/HCl (30ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được theo dõi bằng TLC. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất 42 (300mg, 98% hiệu suất) mà sau đó rửa với hexan và được sử dụng không cần tinh sạch.

Điều chế hợp chất 43: Bổ sung EDCI (61,5mg, 0,00032mol, 1,1), HOBt (49,28mg, 0,00032mol, 1,1 đương lượng) và 1,5 đương lượng của DIPEA vào dung dịch của hợp chất 21 (100mg, 0,00029mol, 1 đương lượng) trong DMF (15mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp dung dịch của hợp chất 42 trong DMF (5ml) và 2 đương lượng DIPEA ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, làm khô trên natri sulfat và dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm.

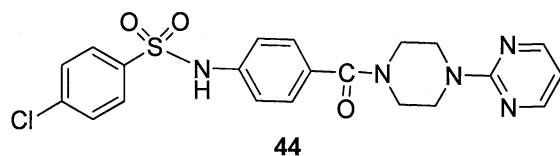
phẩm thô. Nguyên liệu thô được tinh sạch trên cột silicagel (lưới 230-400) với 3% MeOH/DCM để tạo thành hợp chất 43 ở hiệu suất 31,6% (45mg).

5-clo-2-metoxi-N-(4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (43)



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,70 (bm, 4H), 3,70-3,80 (bm, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,62-7,66 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,40 (s, 2H), 10,5 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 488,3; HPLC độ tinh khiết 97,47%.

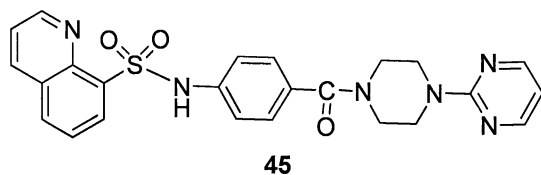
4-clo-N-(4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (44)



Hợp chất 44 được điều chế từ 4-clobenzen-sulfonyl clorua theo quy trình được bộc lộ trong Sơ đồ 7 và sử dụng quy trình chung được bộc lộ trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,70 (bm, 4H), 3,70-3,80 (bm, 4H), 6,62 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,40 (d, 2H), 10,62 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 458,2; HPLC độ tinh khiết 98,41%.

N-(4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (45)

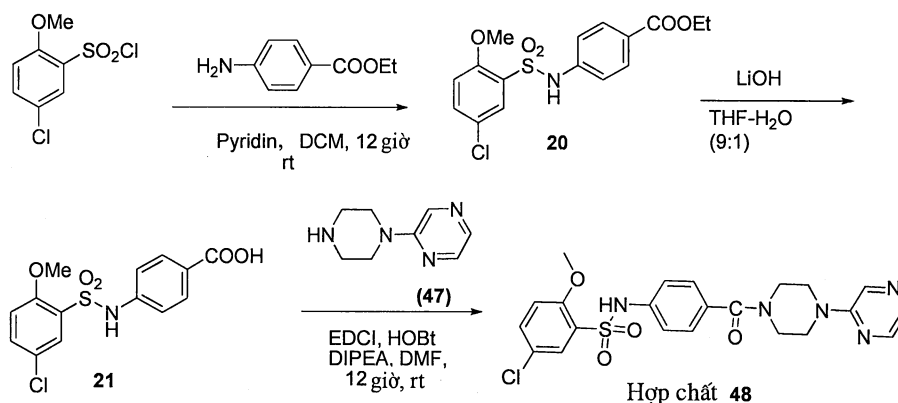


Hợp chất 45 được điều chế từ 4-clobenzen-sulfonyl clorua theo quy trình được bộc lộ trong Sơ đồ 7 sử dụng quy trình chung được đưa ra trong Sơ đồ 4.

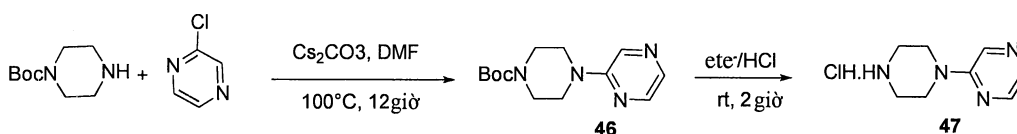
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,30-3,80 (bm, 8H), 6,62 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 475,2; HPLC độ tinh khiết 99,52%.

Tổng hợp các chất tương tự Pyrazin:

Sơ đồ 8:



Hợp chất 47:



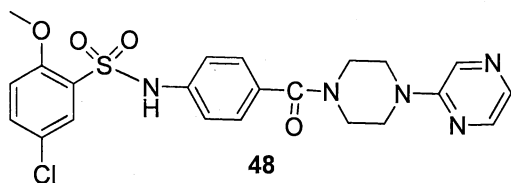
Điều chế hợp chất 46: Bổ sung xesi cacbonat (1,7g, 0,0052mol, 2 đương lượng) sau đó là N-Boc-piperazin (506,8mg, 0,0027mol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch 2-clopyrazin (500mg, 0,0027mol, 1 đương lượng) trong DMF (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 12 giờ và được theo dõi bằng TLC. Khi hoàn thành, dung môi dư được loại bỏ dưới áp suất giảm và nguyên liệu thô được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô. Nguyên liệu thô được rửa, được tinh sạch trên silicagel (60-120 mắt lưới) sử dụng 30% etylaxetat-hexan để tạo ra 400mg hợp chất 46 (hiệu suất 44,1%).

Điều chế hợp chất 47: Dung dịch của hợp chất 46 (250mg) trong ete/HCl (30ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được theo dõi bằng TLC. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất 47 (200mg, hiệu suất 98%) mà được rửa với hexan và được sử dụng không cần tinh sạch.

Điều chế hợp chất 48: Bổ sung EDCI (61,5mg, 0,00032mol, 1,1), HOBT (49,28mg, 0,00032mol, 1,1 đương lượng) và 1,5 đương lượng của DIPEA vào dung dịch hợp chất 21 (100mg, 0,00029mol, 1 đương lượng) trong DMF (15mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Bổ sung dung dịch gồm hợp chất 47 (58,7mg, 0,00029mol, 1 đương lượng) trong DMF (5ml) và 3 đương lượng DIPEA vào hỗn hợp ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước, làm khô trên

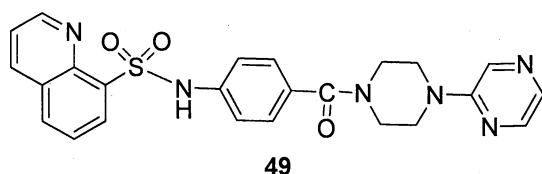
natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Nguyên liệu thô sau đó được tinh sạch trên silicagel (60-120 mắt lưới) với etyl axetat để tạo thành hợp chất 48 ở hiệu suất 31,6% (45mg).

5-clo-2-metoxý-N-(4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)benzen-sulfonamit (48)



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,70 (bm, 8H), 3,82 (s, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,10 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 488,2; HPLC độ tinh khiết 92,55%.

N-(4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (49)

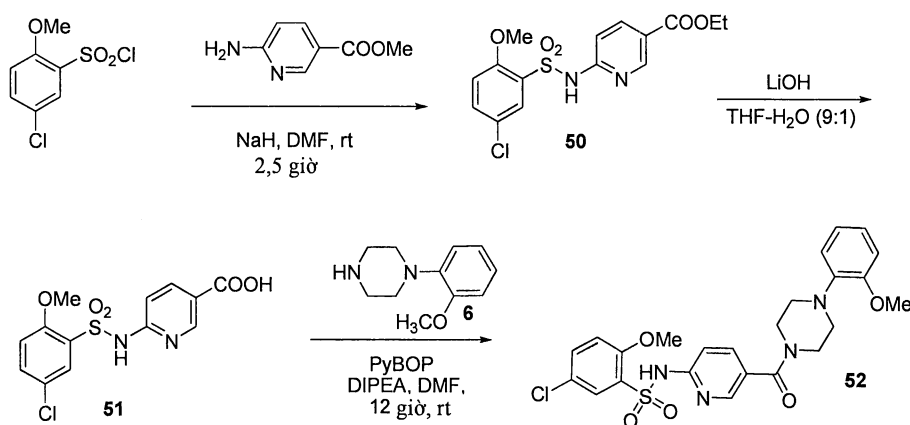


Hợp chất 49 được điều chế từ quinolin-8-sulfonyl clorua như được nêu trong Sơ đồ 8 sử dụng quy trình chung được đưa ra trong Sơ đồ 4.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,70 (bm, 8H), 7,12 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 475,2; HPLC độ tinh khiết 98,10%.

Tổng hợp các chất tương tự pyridin

Sơ đồ 9:



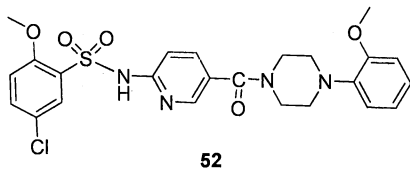
Điều chế hợp chất 50: Bổ sung methyl-2-amino-pyridin-5-carboxylat (300mg, 1,97mmol, 1 đương lượng) vào huyền phù chứa NaH (94mg, 3,94mmol, 2 đương lượng) trong DMF (20mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch gồm 5-clo-2-metoxymensulfonyl clorua (570 mg, 2,36mmol, 1,2 đương lượng) được thêm từ từ vào ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ nữa. Phản ứng được theo dõi bằng TLC mà cho thấy còn lại 50% nguyên liệu khởi đầu và việc tiếp tục phản ứng không cho thấy có sự cải thiện thêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô 50 chứa 50% este ban đầu được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Điều chế hợp chất 51: Bổ sung lithi hydroxit (0,160g, 5 đương lượng, 3,786mmol) vào dung dịch hợp chất 50 (270mg) trong THF/H₂O. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt hồi lưu và khuấy trong 4 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl. Lớp nước được axit hóa với axit xitric và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra và làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Axit thô 51 (90mg, hiệu suất 36%) được sử dụng không cần tinh sạch thêm.

Điều chế hợp chất 52: Bổ sung PyBOP (205mg, 0,395mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch hợp chất 51 (90mg, 0,263mmol, 1 đương lượng) trong DMF (15mL) ở 0°C và khuấy trong 5 phút. Bổ sung dung dịch gồm hợp chất 6 (60,2mg, 0,2635mmol, 1 đương lượng) trong 5ml DMF và 3 đương lượng DIPEA vào hỗn hợp ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi dư được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với nước và làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm.

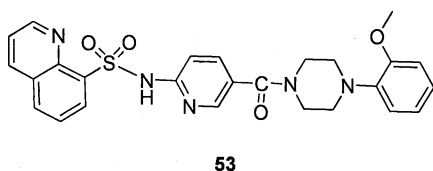
Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (60-120 mắt lưới) sử dụng 1-2% MeOH/DCM để tạo thành hợp chất 52 ở hiệu suất 33% (45mg).

5-clo-2-metoxi-N-(5-(4-(2-metoxiphenyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)benzensulfonamit (52)



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3,00 (bs, 4H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 3,9 (s, 6H), 6,90 (s, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 11,4 (bs, 1H); MS đỉnh bazơ ở 517,2; HPLC độ tinh khiết 97,65%.

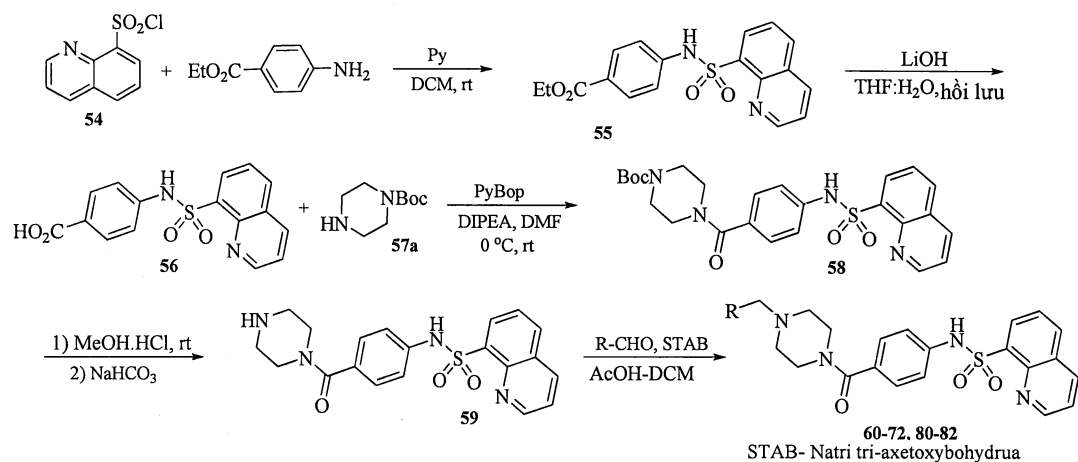
N-(5-(4-(2-metoxiphenyl)piperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)quinolin-8-sulfonamit (53)



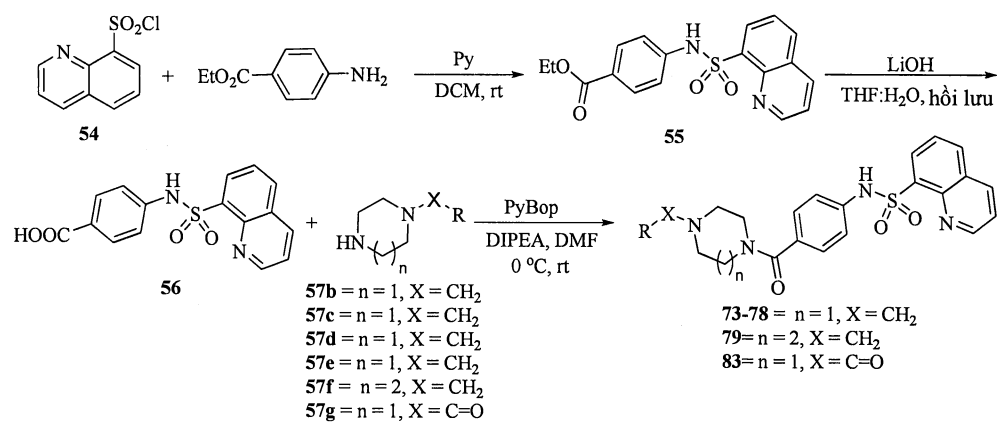
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90 (bs, 4H), 3,40-3,70 (bm, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80-7,20 (m, 5H), 7,60-7,80 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (d, 2H), 9,0 (s, 1H); MS đỉnh bazơ ở 504,2; HPLC độ tinh khiết 98,92%.

Tổng hợp các chất tương tự benzyl

Sơ đồ 10

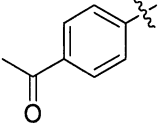
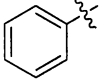
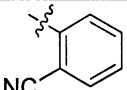
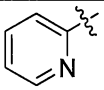
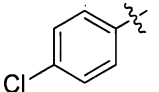
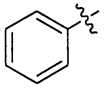
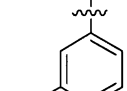
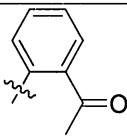
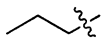
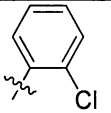
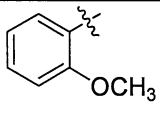
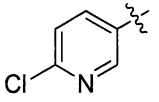
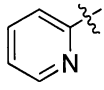


Sơ đồ 11

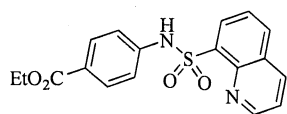


Bảng 2

Chất số	R	R'	n	Chất số	R	R'	n
60		H	1	72		H	1
60a				72a			
61		H	1	73		H	1
61a				73a			
62		H	1	74		H	1
62a				74a			
63		H	1	75		H	1
63a				75a			
64		H	1	76		Na ⁺	1

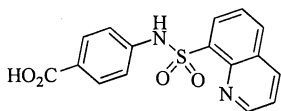
	64a					75a		
65	 65a	H	1		77	 75a	CH ₃ SO ₃ ⁻	1
66	 66a	H	1		78	 78a	H	1
67	 67a	H	1		79	 75a	H	2
68	 68a	H	1		80	 80a	H	1
69	 69a	H	1		81	 81a	H	1
70	 70a	H	1		82	 82a	H	1
71	 71a	H	1		83	 83a	H	1

Điều chế hợp chất 55:



Bổ sung sulfonyl clorua 54 (27,56g, 121,07mmol) vào dung dịch gồm etyl 4-aminobenzoat (16g, 96,85mmol) trong hỗn hợp (1:1) DCM và pyridin, ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thô được pha loãng bằng DCM, rửa với nước sau đó là HCl 1N. Sau đó, lớp hữu cơ thu được được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm 55 ở hiệu suất 98% (34g).

Điều chế hợp chất 56:

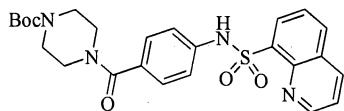


Bổ sung LiOH (20g, 47,66mmol) vào dung dịch sulfonamid 55 (34g, 95,5mmol) trong THF và nước (1:1). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thô được rửa với EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng axit xitric và được lọc. Sau đó chất rắn thu được được rửa với Et₂O và được đồng sôi với toluen dưới áp suất giảm để cho sản phẩm axit 56 (30g, hiệu suất 95,8%).

Quy trình chung cho hợp chất 57b – 57f (Sơ đồ 11): Bổ sung bromua, R-Br (R = 20-23, xem Bảng 1) tương ứng vào dung dịch N-Boc piperazin trong DMF sau đó bổ sung K₂CO₃. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 ngày. Sau khi kết thúc phản ứng, DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng bằng nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm 57b – 57f với hiệu suất cao.

Điều chế hợp chất 57g (Sơ đồ 2): Việc tổng hợp hợp chất 57g được thực hiện từ axit 2-picolinic (1,0g, 8,12mmol) theo quy trình tương tự với quy trình như được nêu để điều chế hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin N-Boc piperazin để thu được sản phẩm 57g ở hiệu suất 76,10% (1,80g).

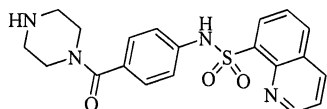
Điều chế hợp chất 58:



Bổ sung PyBoP (Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(đimethylamino)-phosphoni hexaflophosphat) (4,75g, 9,14mmol) vào dung dịch axit 56 (2,0g, 6,09mmol) trong DMF ở 0°C và khuấy trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung amin 57a (1,13g,

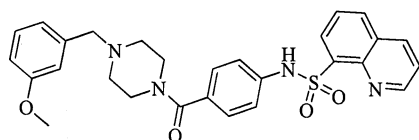
6,09mmol) ở 0°C trong môi trường khí N₂ và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước, làm khô trên Na₂SO₄, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel, 60-120 mắt lưới; MeOH-DCM, 2:8) để thu được sản phẩm 58 với hiệu suất 66% (2,0g).

Điều chế hợp chất 6:



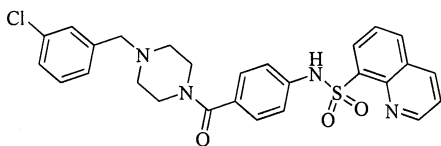
Bổ sung amin được bảo vệ bởi Boc 5 (2gm, 4,03mmol) vào dung dịch MeOH:HCl và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, rửa với nước, sau đó bổ sung NaHCO₃ và chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm 6 (1,5gm, hiệu suất 94,30%).

Điều chế hợp chất 60:



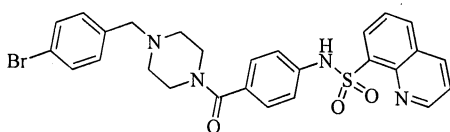
Bổ sung axit axetic (0,2mL) vào dung dịch amin 59 (0,1g, 0,25mmol) và aldehyt 60a (0,04g, 0,27mmol) trong DCM ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Sau đó, STAB (0,26g, 1,26mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thô được pha loãng bằng DCM, rửa với nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel, 60-120 mắt lưới; MeOH-DCM, 2:8) để thu được sản phẩm 60 (0,05g, hiệu suất 38,40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 517 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 61:



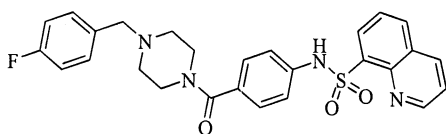
Việc tổng hợp hợp chất 61 được tiến hành sử dụng hợp chất 59 (0,10g, 0,25mmol) và trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 61a để thu được sản phẩm 61 với hiệu suất 30,40% (0,040g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 3H), 7,25 (d, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 521 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 62:



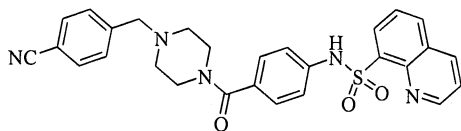
Việc tổng hợp hợp chất 62 được tiến hành sử dụng hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol) theo quy trình tương tự với quy trình như được nêu cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 62a để thu được sản phẩm 62 với hiệu suất 35,00% (0,040g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (br d, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,48-7,63 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 567 (đỉnh M+2).

Điều chế hợp chất 63:



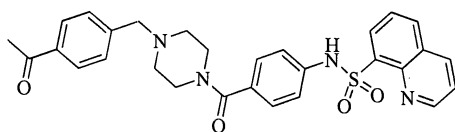
Việc tổng hợp hợp chất 63 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình như được nêu cho hợp chất 60 sử dụng aldehyt 63a để thu được sản phẩm 63 với hiệu suất 59,00% (0,06g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (br d, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 7,02 (t, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,49-7,63 (m, 2H), 7,51-7,66 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 505 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 64:



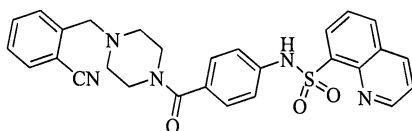
Việc tổng hợp hợp chất 64 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 sử dụng aldehyt 64a để thu được sản phẩm 64 với hiệu suất 48,54% (0,05g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (br s, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,71 (br s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 512 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 65:



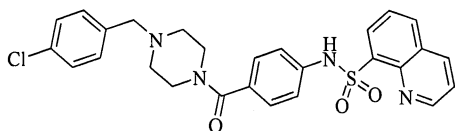
Việc tổng hợp hợp chất 65 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 sử dụng aldehyt 65a để thu được sản phẩm 65 với hiệu suất 28,00% (0,03g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (br d, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,29 (br s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,51-7,68 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 529 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 66:



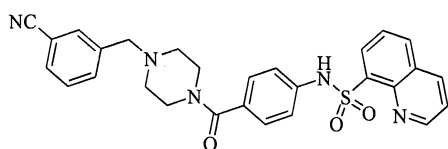
Việc tổng hợp hợp chất 66 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình như nêu trên cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 66a để thu được sản phẩm với hiệu suất 38,80% (0,04g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (br s, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,71 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,51-7,66 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 512 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 67:



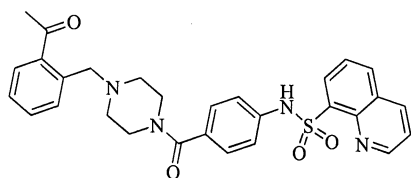
Việc tổng hợp hợp chất 67 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 67a để thu được sản phẩm với hiệu suất 38% (0,04g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 8,03 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 521 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 68:



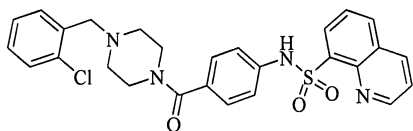
Việc tổng hợp hợp chất 68 được tiến hành theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 68a để cho sản phẩm yêu cầu với hiệu suất 38% (0,04g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,43 (br d, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,50-7,69 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 512 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 69:



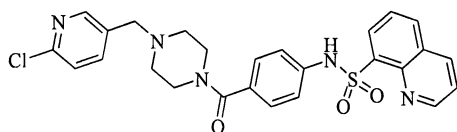
Việc tổng hợp hợp chất 69 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình như nêu trên cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 69a để cho sản phẩm yêu cầu với hiệu suất 37,70% (0,04g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (br s, 4H), 2,52 (s, 3H), 3,26 (br s, 2H), 3,61 (br s, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 529 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 70:



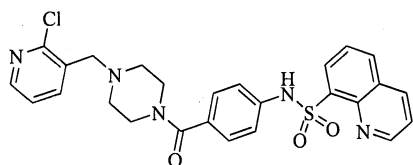
Việc tổng hợp hợp chất 70 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 70a để thu được sản phẩm với hiệu suất 28,50% (0,03gm) từ hợp chất 6 (0,08gm, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (br d, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,08-7,26 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 521 (đỉnh M^+ 1).

Điều chế hợp chất 71:



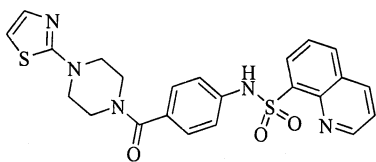
Việc tổng hợp hợp chất 71 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 bằng cách sử dụng aldehyt 71a để cho sản phẩm yêu cầu với hiệu suất 57,00% (0,06g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,63 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 522 (đỉnh M^+).

Tổng hợp hợp chất 72:



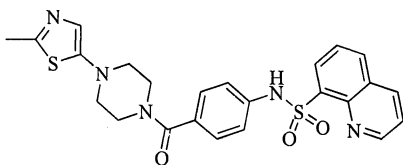
Việc tổng hợp hợp chất 72 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 7a bằng cách sử dụng aldehyt 72a để thu được sản phẩm với hiệu suất 38,80% (0,04g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (br s, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 522 (đỉnh M^+).

Điều chế hợp chất 73:



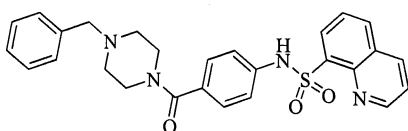
Việc tổng hợp hợp chất 73 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin 57b để thu được sản phẩm 73 với hiệu suất 73,27% (0,08g) từ hợp chất 56 (0,08g, 0,24mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,44 (br s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,76 (br s, 4H), 6,84 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 74:



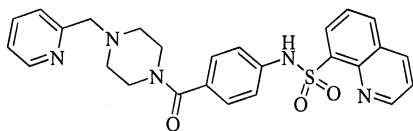
Việc tổng hợp hợp chất 74 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin 57C để cho sản phẩm 74 với hiệu suất 33,45% (0,09g) từ hợp chất 56 (0,18g, 0,54mmol). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,45 (s, 3H), 2,99 (br s, 4H), 3,55 (br s, 4H), 6,78 (s, 1H), 7,14 (dd, 4H), 7,66-7,75 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 75:



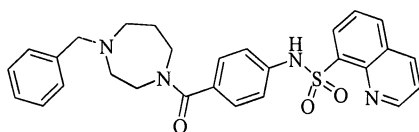
Việc tổng hợp hợp chất 75 được thực hiện theo quy trình tương tự với quy trình như nêu trên cho hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin 57d để thu được sản phẩm 75 với hiệu suất 43,85% (0,10g) từ hợp chất 56 (0,15g, 0,47mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,73 (br s, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,22-7,38 (m, 8H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 487 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 76:



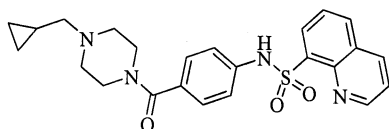
Việc tổng hợp hợp chất 76 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin 57e để thu được sản phẩm 76 với hiệu suất 26,31% (0,06g) từ hợp chất 56 (0,23g, 0,70mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,15 (br s, 4H), 3,82 (br s, 4H), 4,21 (s, 2H), 7,12 (dd, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,52-7,67 (m, 3 H), 7,82 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (d, 2H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1); MS: 488 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 77:



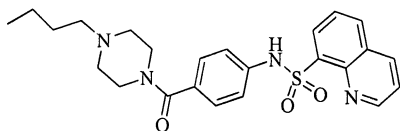
Việc tổng hợp hợp chất 77 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin 57f để thu được sản phẩm 77 với hiệu suất 21,14% (0,07g) từ hợp chất 56 (0,17g, 0,51mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,71 (br s, 1H), 1,80 (br s, 1H), 2,53 (br d, 2H), 2,71 (br d, 2H), 3,38 (br s, 2H), 3,57-3,69 (m, 4H), 7,02 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1); MS: 501 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 78:



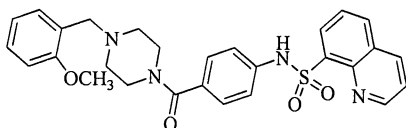
Việc tổng hợp hợp chất 78 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng aldehyt 24 để cho sản phẩm yêu cầu với hiệu suất 48,61% (0,035g) từ hợp chất 59 (0,07g, 0,16mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,04 (d, 2H), 0,54 (d, 2H), 0,80-0,90 (m 1H), 2,24 (d, 2H), 2,48 (br d, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 7,12 (dd, 4H), 7,49-7,64 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1); MS: 451 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 81:



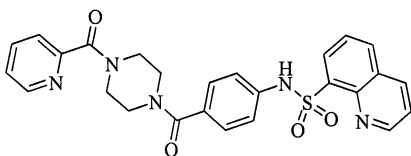
Việc tổng hợp hợp chất 81 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng aldehyt 81a để thu được sản phẩm 81 với hiệu suất 43,26% (0,045g) từ hợp chất 6 (0,1g, 0,23mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (t, 3H), 1,25-1,39 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,42 (br s, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,70 (br s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1); MS: 453 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 82:



Việc tổng hợp hợp chất 82 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 60 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng aldehyt 82a để thu được sản phẩm với hiệu suất 48,73% (0,06g) từ hợp chất 59 (0,08g, 0,20mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (br s, 2H), 2,56 (br s, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,75 (br s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,17 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1); MS: 517 (đỉnh M+1).

Điều chế hợp chất 83:



Việc tổng hợp hợp chất 83 được tiến hành theo trình tự tương tự với trình tự như được nêu cho hợp chất 58 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng amin 57g để thu được sản phẩm với hiệu suất 22,72% (0,05gm) từ hợp chất 56 (0,14gm, 0,43mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,62 (br s, 8H), 7,05 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,17 (d, 1H); MS: 480 (đỉnh M+1); MS: 502 (đỉnh M+1).

Điều chế muối natri 76:

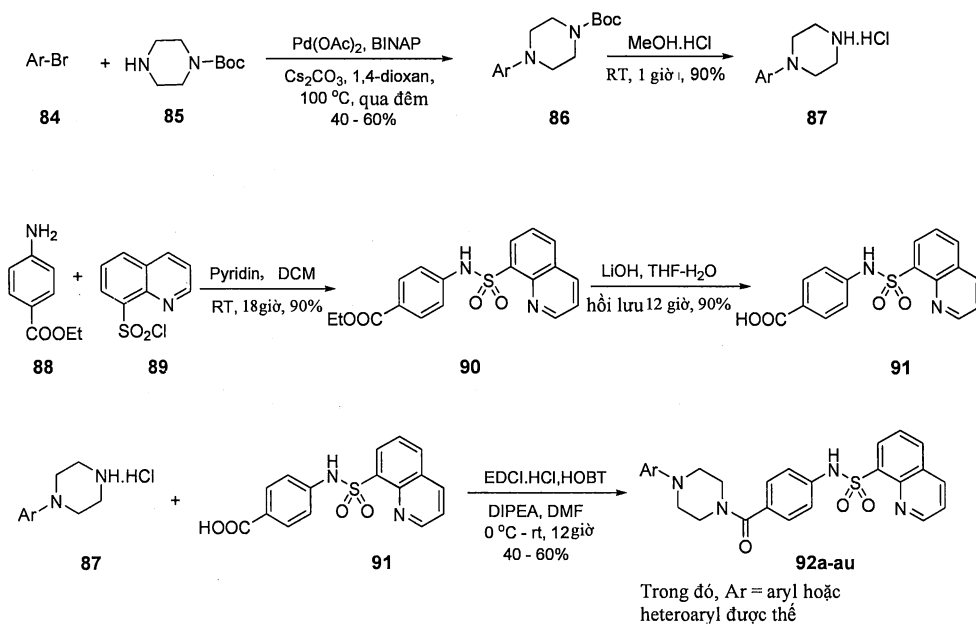
Bổ sung NaOH (0,04g, 0,10mmol) vào dung dịch sulfonamid 75 (0,05g, 0,10mmol) trong metanol ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi tương ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó bổ sung Et₂O (5mL) và loại bỏ nó. Việc bổ sung và loại bỏ Et₂O được tiến hành vài lần để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn với hiệu suất 84,61% (0,04g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,40 (br s, 2H), 3,59 (br s, 8H), 6,77 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,98 (d, 1H); MS: 509 (đỉnh M+1).

Điều chế muối mesylat 77:

Bổ sung CH₃SO₃H (0,10g, 0,10mmol) vào dung dịch sulfonamid 75 (0,05g, 0,10mmol) trong DCM ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi tương ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm, sau đó bổ sung Et₂O (5mL) và loại bỏ nó. Việc bổ sung và loại bỏ Et₂O được tiến hành vài lần (3 x 5mL) để thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 59,32% (0,035gm). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,02 (br s, 3H), 3,25 (br s, 3H), 4,23 (s, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,10 (d, 1H); MS: 487 (đỉnh M+).

Tổng hợp chất tương tự N^d-aryl/heteroaryl piperazin

Sơ đồ 12



Quy trình chung cho hợp chất 86: sục nitơ qua dung dịch được khuấy của arylbromua (84, 2,15mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. BINAP (0,134g, 0,215mmol), paladi axetat (0,0096g, 0,043mmol) và xesi cacbonat (1,40g, 4,3mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và việc sục nitơ được tiếp tục trong 20 phút nữa, và cuối cùng thêm N-Boc piperazin (85, 0,4g, 2,15mmol) vào và khuấy ở 100°C qua đêm trong môi trường khí nitơ. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được chiết với etyl axetat (3 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (20ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120) sử dụng 10% etyl axetat-hexan để tạo thành hợp chất 86 (40-60%).

Quy trình chung cho hợp chất 87: *N*¹-Boc-*N*⁴-arylpiperazin (86, 1,075mmol) được lấy vào bình cầu đáy tròn và thêm metanol-HCl (20ml, 20 %) mà tạo thành dung dịch đồng nhất và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được rửa với etyl axetat lặp đi lặp lại và sau đó được làm khô kỹ để thu được hợp chất 87 (90%) ở dạng chất rắn trắng.

Quy trình điều chế etyl 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoat 90: bổ sung quinolin-8-sulfonyl clorua (89, 8,24g, 36,19mmol) vào dung dịch etyl-4-amino benzoat (88, 5,0g, 30,16mmol) trong hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của DCM-pyridin (50:50ml) trong môi trường khí nitơ. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Vào lúc kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (150ml), rửa với nước (3 x 50 ml), dung dịch HCl 1N (3 x 50 ml) và nước muối biển (50ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được đồng chưng cất với toluen để loại bỏ phần dư pyridin và được làm khô để tạo thành sulfonamit 90 (11,58g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch.

Phân tích số liệu đối với hợp chất 90: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t), 4,19 (2H, q), 7,20 (2H, m), 7,60-7,80 (4H, m), 8,30 (1H, m), 8,40-8,50 (2H, m), 9,10 (1H, m), 10,8 (1H, s); MS: m/z 357,4 (*M*+1)⁺.

Quy trình điều chế axit 4-(quinolin-8-sulfonamido) benzoic 91: Etyl 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoat (90, 10g, 28,08mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF-nước

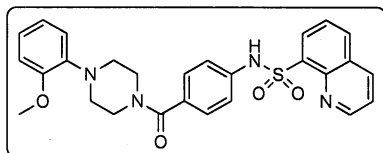
(100:100 ml) và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng. Thêm LiOH (5,89g, 14,0mmol) vào dung dịch này và dung dịch thu được được cho hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rửa với etyl axetat (3 x 50 ml) và sau đó được axit hóa bằng HCl loãng. Hỗn dịch thu được được lọc và phần còn lại được đồng chưng cất với toluen. Sản phẩm này sau đó được làm khô trong chân không để tạo thành axit carboxylic 91 (8,28g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Phân tích số liệu đối với hợp chất 91: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,10 (2H, m), 7,60-7,80 (4H, m), 8,25 (1H, m), 8,40-8,60 (2H, m), 9,10 (1H, m), 10,7 (1H, bs), 12,6 (1H, bs); MS: m/z 329,3 ($M+1$) $^+$.

Quy trình chung cho hợp chất 92: bổ sung EDCI (0,129g, 0,671mmol), HOBT (0,91g, 0,671mmol) và DIPEA (0,31ml, 1,83mmol) vào dung dịch axit carboxylic (91, 0,61mmol) được khuấy trong DMF ở 0°C trong môi trường khí nitơ và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm amin hydroclorua (87, 0,61mmol) vào ở 0°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được rót vào HCl 1,0M và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên NaSO_4 và lọc. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay và sản phẩm được phân lập bằng sắc ký trên silicagel (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) hoặc HPLC điều chế để tạo ra amit (92a-as) (40-60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

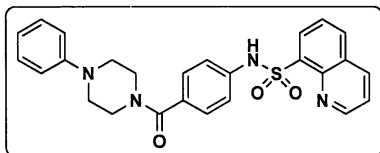
Quy trình chung cho hợp chất (92at, 92au & 92av): bổ sung natri hydroxit trong metanol (0,39mmol) hoặc metansulfonylclorua (0,39mmol) vào dung dịch chất tương tự N^4 -aryl piperazin (0,39mmol) trong hỗn hợp metanol-DCM (đối với muối natri) hoặc DCM (đối với muối mesylat). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và được làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Phần thô còn lại sau đó được rửa liên tục với ete và n-pentan để tạo thành muối mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92a):



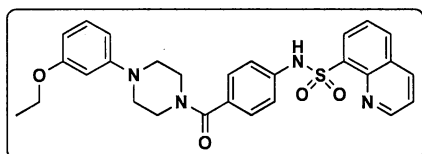
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,15-7,20 (dd, 4H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,40-3,78 (bm, 4H), 2,80-3,00 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết: 97,11%; MS, m/z tìm thấy là 503,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92b):



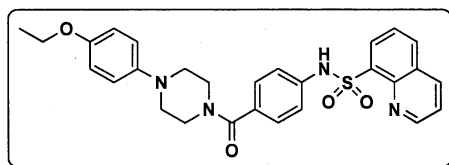
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 6,80 (t, 1H), 3,30-3,70 (bs, 4H), 3,00-3,20 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 98,50%; MS, m/z tìm thấy là 473,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-etoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92c):



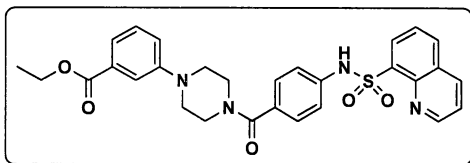
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 5H), 6,50 (m, 3H), 4,00 (q, 2H), 3,40-3,90 (bs, 4H), 3,00-3,20 (bm, 4H), 1,40 (t, 3H); HPLC độ tinh khiết 99,74%; MS, m/z tìm thấy là 517,40 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-etoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92d):



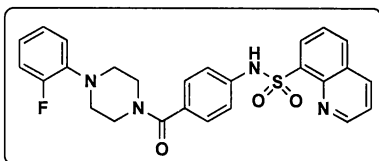
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (m, 4H), 4,00 (q, 2H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,00 (bm, 4H), 1,4 (t, 3H); HPLC độ tinh khiết 99,36%; MS, m/z tìm thấy là 517,40 ($M+1$) $^+$.

Etyl 3-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)benzoat (92e):



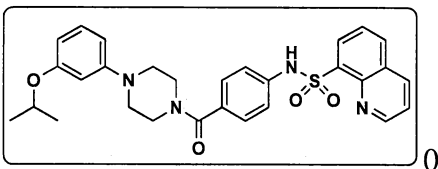
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,20 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (m, 3H), 4,40 (q, 2H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,20 (bm, 4H), 1,4 (t, 3H); HPLC độ tinh khiết 99,65%: MS, m/z tìm thấy là 545,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-flophenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92f):



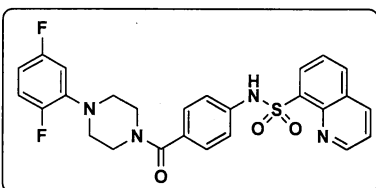
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,40-3,80 (bm, 4H), 3,15 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,16%: MS, m/z tìm thấy là 491,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-isopropoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92g):



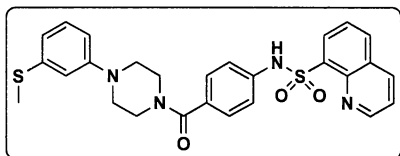
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,45 (m, 3H), 3,40-3,80 (bm, 4H), 3,15 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,45%: MS, m/z tìm thấy là 531,40 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,5-diflophenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92h):



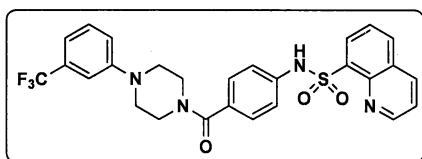
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,45-3,90 (bm, 4H), 3,00 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,94%: MS, m/z tìm thấy là 509,30 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(methylthio)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92i):



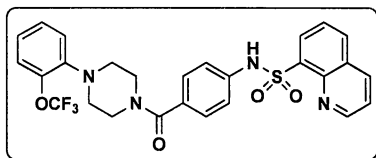
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,45-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H), 2,45 (s, 3H); HPLC độ tinh khiết 99,98%: MS, m/z tìm thấy là 519,30 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92j):



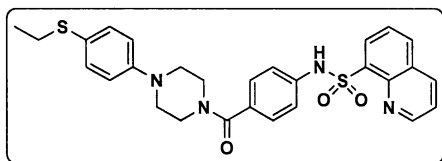
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 3,45-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,63%: MS, m/z tìm thấy là 541,25 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92k):



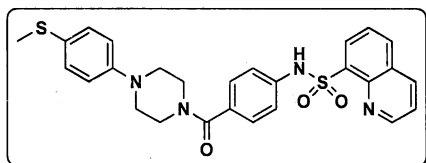
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,95-7,15 (m, 4H), 3,45-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,89%: MS, m/z tìm thấy là 557,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-(etylthio)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92l):



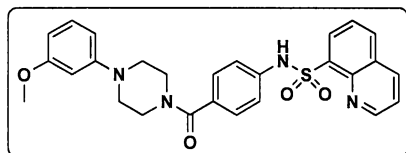
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,45-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H), 2,90 (q, 2H), 1,15 (t, 3H); HPLC độ tinh khiết 98,53%: MS, m/z tìm thấy là 533,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-(metylthio)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92m):



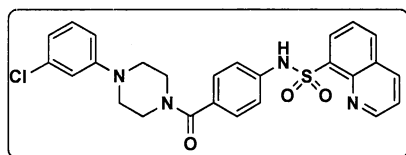
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,40 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,85 (d, 2H), 3,20-3,70 (bm, 4H), 3,05 (bm, 4H), 2,35 (s, 3H); HPLC độ tinh khiết 91,00%: MS, m/z tìm thấy là 518,50 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(metoxy)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92n):



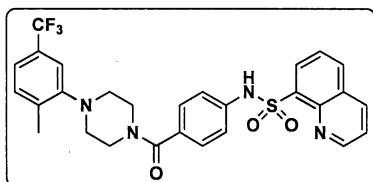
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,45 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,00 - 7,20 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,20-3,70 (bm, 4H), 3,05 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 100,00%: MS, m/z tìm thấy là 503,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(clo)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92o):



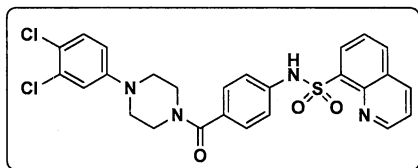
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 3,40-3,85 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 97,15%: MS, m/z tìm thấy là 507,30 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(metyl)-5-(triflometyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92p):



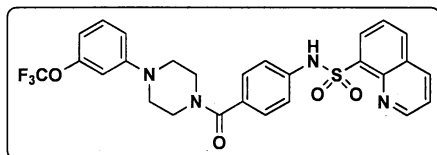
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 3,40-3,85 (bm, 4H), 2,85 (bm, 4H), 2,35 (s, 3H); LCMS độ tinh khiết 99,65%: MS, m/z tìm thấy là 555,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3,4-(điclô)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92q):



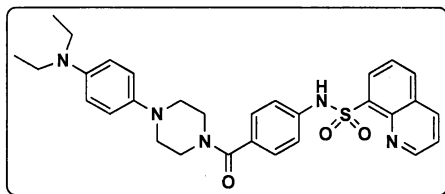
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 3,20-3,65 (bm, 4H), 3,10 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết 93,48%: MS, m/z tìm thấy là 542,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(triflometoxy)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfon-amit (92r):



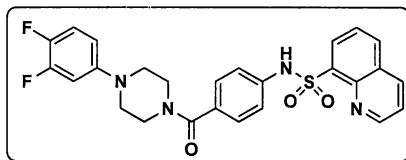
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết 90,37%: MS, m/z tìm thấy là 557,50 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-(*N,N*-diethylamino)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92s):



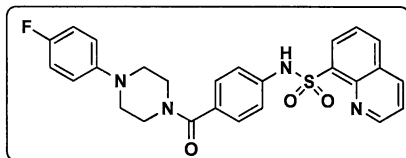
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,3 (q, 4H), 2,80 - 3,10 (bm, 4H), 1,1 (t, 6H); HPLC độ tinh khiết 97,59%; MS, m/z tìm thấy là 544,50 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3,4-(điflo)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92t):



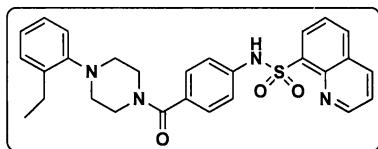
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,00 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,73%; MS, m/z tìm thấy là 509,55 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-(flo)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92u):



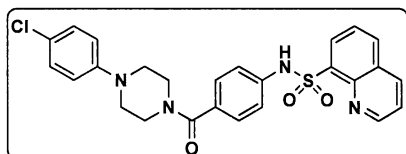
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,00 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết 97,39%; MS, m/z tìm thấy là 491,25 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(etyl)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92v):



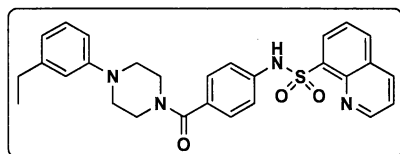
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 – 7,30 (m, 7H), 7,00 (d, 1H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 2,80 (bm, 4H), 2,7 (q, 2H), 1,20 (t, 3H); HPLC độ tinh khiết 98,85%: MS, m/z tìm thấy là 501,05 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-(clo)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92w):



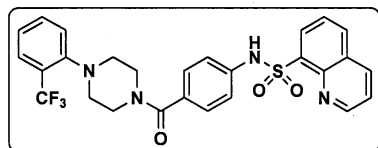
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 99,88%: MS, m/z tìm thấy là 507,25 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(etyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92x):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,75 (m, 3H), 3,40-3,90 (bm, 4H), 3,10 (bm, 4H), 2,6 (q, 2H), 1,2 (t, 3H); LCMS độ tinh khiết 96,79%: MS, m/z tìm thấy là 501,30 ($M+1$) $^+$.

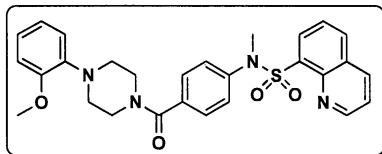
N-(4-(4-(3-(triflometyl)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92y):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 2H)

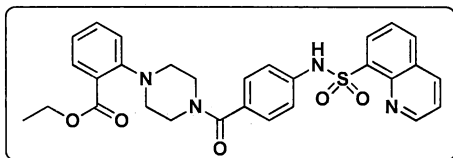
3,40-3,90 (bm, 4H), 2,90 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 99,65%: MS, m/z tìm thấy là 541,15 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2-metoxypheyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)-*N*-metylquinolin-8-sulfonamit (92z):



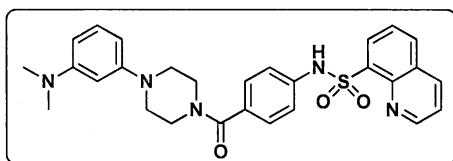
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,05 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,30-3,80 (bm, 4H), 2,80-3,00 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 97,68%: MS, m/z tìm thấy là 517,3 ($M+1$)⁺.

Etyl 2-(4-(4-(*N*-metylquinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)benzoat (92aa):



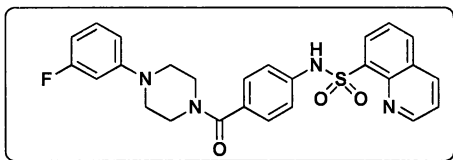
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,43 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 4,22 (q, 2H), 3,30-3,80 (bm, 4H), 2,80-3,00 (bm, 4H), 1,25 (t, 3H); LCMS độ tinh khiết 97,43%: MS, m/z tìm thấy là 545,1 ($M+1$)⁺, 567,1($M+23$).

N-(4-(4-(3-(*dimetyl*amino)phenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92ab):



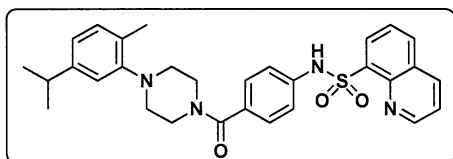
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,11-9,16 (d, 1H), 8,54 (bs, 1H), 8,22-8,55 (d, 2H), 8,02-8,06 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,02-7,32 (m, 6H), 6,20-6,54 (m, 2H), 3,20-3,94 (m, 4H), 3,00-3,22 (bs, 4H), 2,84-2,94 (s, 6H); LCMS độ tinh khiết 98,33%: MS, m/z tìm thấy là 516,3 ($M+1$)⁺, 538,3($M+23$).

N-(4-(4-(3-flophenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92ac):



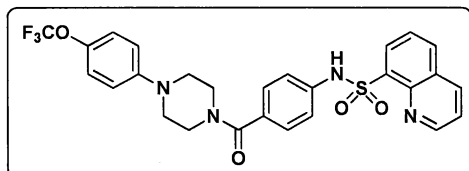
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,10-9,15 (d, 1H), 8,22-8,40 (m, 2H), 7,98-8,11 (d, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,02-7,28 (m, 6H), 6,42-6,64 (m, 3H), 3,42-3,84 (bd, 4H), 3,00-3,22 (m, 4H); LCMS độ tinh khiết 93,74%: MS, m/z tìm thấy là 491,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-isopropyl-2-methylphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92ad):



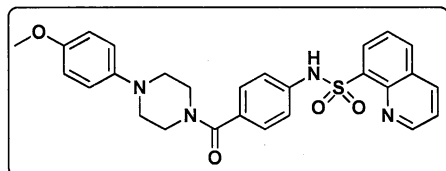
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,54 (bs, 1H), 8,24-8,38 (dd, 2H), 8,00-8,15 (d, 1H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 3H), 6,86-6,94 (m, 2H), 3,42-3,92 (bd, 4H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,14-1,24 (d, 6H), 0,80-0,92 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết 98,76%:

N-(4-(4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92ae):



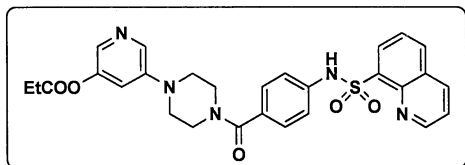
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,23-8,38 (dd, 2H), 8,00-8,15 (d, 1H), 7,52-7,68 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 6H), 6,80-6,89 (d, 2H), 3,42-3,92 (bd, 4H), 3,00-3,18 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết 98,77%:

N-(4-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92af):



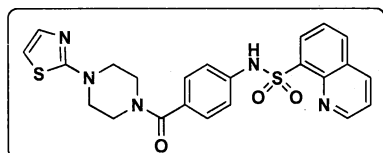
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,41 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,21-8,45 (ddd, 3H), 7,63-7,78 (m, 2H), 7,12-7,24 (m, 4H), 6,78-6,94 (d, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,22-3,54 (m, 4H), 2,84-3,08 (m, 4H); LCMS độ tinh khiết= 93,70%; MS, m/z tìm thấy là 503,1 ($M+1$) $^+$.

5-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl propionat (92ag):



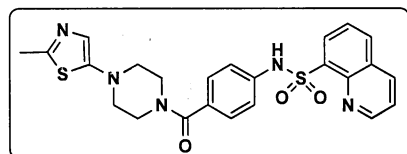
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,40-8,54 (dt, 2H), 8,24-8,28 (d, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,05-7,22 (m, 4H), 4,21-4,38 (q, 2H), 3,3 – 3,8 (m, 8H), 1,25 (t, 3H); LCMS độ tinh khiết: 98,85%; MS, m/z tìm thấy là 546,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(thiazol-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92ah):



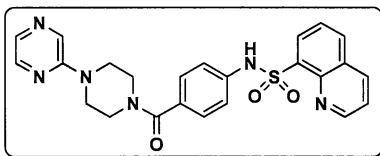
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,7 (d, 1H), 3,3 – 3,8 (m, 8H); HPLC độ tinh khiết: 99,79%; MS, m/z tìm thấy là 480,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metylthiazol-5-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92ai):



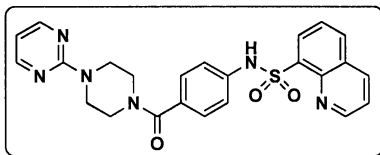
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 3,5 (bm, 4H), 2,95 (bm, 4H), 2,4 (s, 3H); HPLC độ tinh khiết: 95,78%; MS, m/z tìm thấy là 494,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92aj):



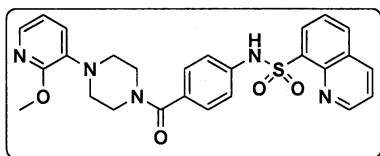
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,3 – 3,7 (m, 8H); HPLC độ tinh khiết: 98,10%; MS, m/z tìm thấy là 475,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92ak):



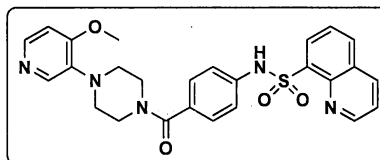
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 3,3 – 3,8 (m, 8H); HPLC độ tinh khiết: 99,52%; MS, m/z tìm thấy là 475,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92al):



^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2,80-3,00 (4H, m), 3,40-3,85 (4H, m), 3,85 (3H, s), 6,91 (1H, m), 7,11-7,20 (5H, m), 7,70-7,75 (3H, m), 8,27-8,29 (1H, m), 8,41-8,53 (2H, m), 9,12 (1H, m), 10,44 (1H, s). MS 504,1 ($M+1$) $^+$.

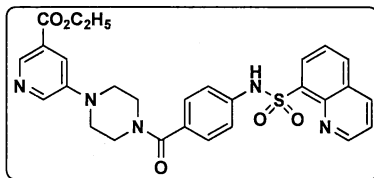
N-(4-(4-(4-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92am):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,25-8,40 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,40 – 3,80

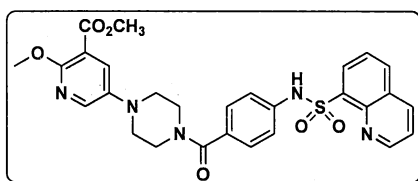
(bm, 4H), 3,10 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết: 97,14%; LCMS, m/z tìm thấy là 504,35 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(5-(etoxycarbonyl)pyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92an):



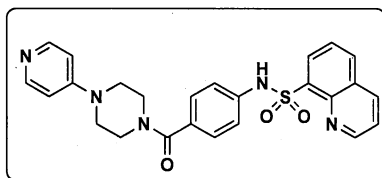
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,45 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,4 – 3,8 (bm, 4H), 3,1 (bm, 4H), 1,3 (t, 3H); LCMS độ tinh khiết: 98,85%; MS, m/z tìm thấy là 546,35 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(5-(metoxycarbonyl)-6-methoxy)pyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92ao):



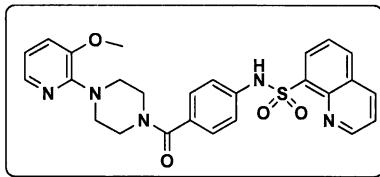
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18 (d, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,4 – 3,8 (bm, 4H), 3,1 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết: 94,72%; MS, m/z tìm thấy là 562,18 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (92ap):



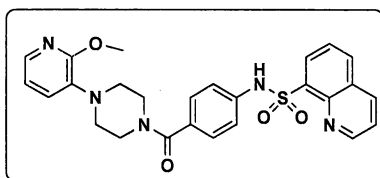
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,2(s, 1H), 8,22-8,40 (m, 4H), 8,00-8,04 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,05-7,22 (dd, 4H), 6,60-6,68 (d, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H); LCMS độ tinh khiết: 97,37%; LCMS, m/z tìm thấy là 474,05 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(3-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92aq):



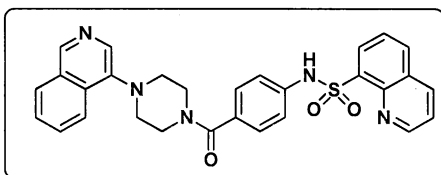
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,22 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,22-8,50 (ddd, 3H), 7,62-7,78 (m, 3H), 7,11-7,22 (m, 5H), 6,82-6,86 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2–3,8 (m, 8H); LCMS độ tinh khiết: 97,96%; LCMS, m/z tìm thấy là 504,3($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92ar):



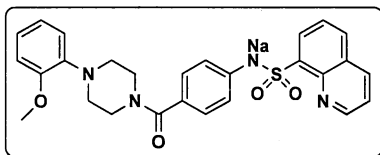
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,21 (s, 1H), 9,12-9,13 (d, 1H), 8,27-8,53 (ddd, 3H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,13-7,20 (m, 5H), 6,87-6,90 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29–3,50 (m, 4H), 2,92 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 97,11%; LCMS, m/z tìm thấy là 504,3($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(isoquinolin-4-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (92as):



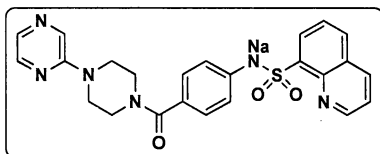
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,18 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,52-8,58 (s, 1H), 8,25-8,41 (dd, 2H), 7,98-8,18 (m, 4H), 7,54-7,78 (m, 4H), 7,22-7,28 (d, 2H), 7,02-7,16 (d, 2H), 3,82-3,98 (m, 4H), 2,94-3,22 (bs, 4H); HPLC độ tinh khiết 94,23%; MS m/z tìm thấy là 524,25 ($M+1$) $^+$.

Natri (4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)(quinolin-8-ylsulfonyl) amit (92at):



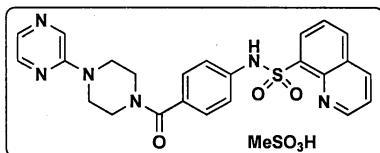
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,00 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,90 – 7,00 (m, 4H), 6,80 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (bs, 4H), 2,90 (bs, 4H); LCMS độ tinh khiết: 95,17%; MS, m/z tìm thấy là 503,25 ($M\text{-Na}+1$) $^+$.

Natri (4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)(quinolin-8-ylsulfonfyl)amit (92au):



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,50 (bs, 8H); LCMS độ tinh khiết: 98,60%; MS, m/z tìm thấy là 475,15 ($M\text{-Na}+1$) $^+$.

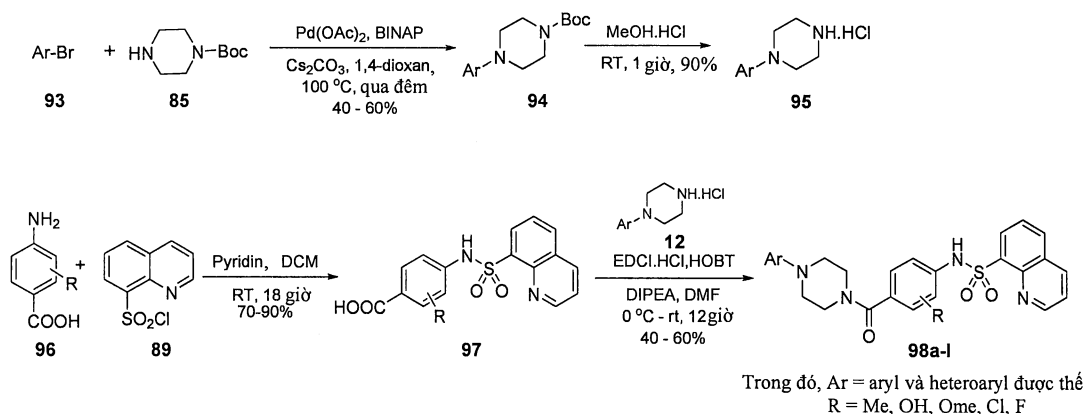
N-(4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit metan-sulfonat (92av):



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,45 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,50 (bm, 8H), 2,4 (s, 3H); LCMS độ tinh khiết: 98,41%; MS, m/z tìm thấy là 475,15 ($M\text{-MsSO}_3\text{H}+1$) $^+$.

Tổng hợp các chất tương tự N^4 -aryl/heteroaryl piperazin có vòng trung tâm phenyl được thể.

Sơ đồ 13



Quy trình chung cho hợp chất 94: sục nitơ qua dung dịch được khuấy của arylbromua (93, 2,15mmol) trong 1,4-đioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. BINAP (0,134g, 0,215mmol), paladi axetat (0,0096g, 0,043mmol) và xesi cacbonat (1,40g, 4,3mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục sục nitơ trong 20 phút nữa, và cuối cùng thêm N-Boc piperazin (85, 0,4g, 2,15mmol) vào và khuấy ở 100°C qua đêm trong môi trường khí nitơ. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được chiết với etyl axetat (3 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120) sử dụng 10% etyl axetat-hexan để tạo thành hợp chất (94) (40-60%).

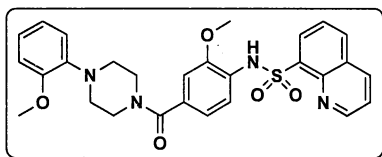
Quy trình chung cho hợp chất (95): N^1 -Boc- N^4 -arylpiperazin (94, 1,075mmol) được lấy vào bình cầu đáy tròn và thêm metanol-HCl (20ml, 20%) mà dẫn đến sự tạo thành dung dịch đồng nhất và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được rửa với etyl axetat lặp đi lặp lại và sau đó được làm khô kỹ để thu được muối hydroclorua (95) (90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung cho hợp chất 97: bổ sung quinolin-8-sulfonyl clorua (89, 8,24g, 36,19mmol) vào dung dịch amin (96, 30,16mmol) trong hỗn hợp 1:1 của DCM-pyridin (50:50 ml) trong môi trường khí nitơ. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Vào lúc kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (150ml), rửa với nước (3 x 50 ml), dung dịch HCl 1N (3 x 50 ml) và nước muối biển (50ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được đồng chưng cất

với toluen để loại bỏ phần dư của pyridin và được làm khô để tạo thành sulfonamit (97) (70-90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

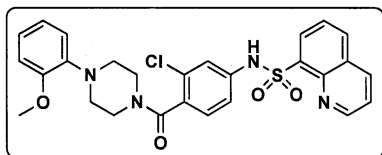
Quy trình chung cho hợp chất 98a-1: bổ sung EDCI (0,129gm, 0,671mmol), HOBt (0,91gm, 0,671mmol) và DIPEA (0,31ml, 1,83mmol) vào dung dịch được khuấy của axit carboxylic (97, 0,61mmol) trong DMF ở 0°C trong môi trường khí nitơ và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Amin hydroclorua (95, 0,61mmol) sau đó được thêm vào ở 0°C và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được rót vào HCl 1,0M và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên NaSO₄ và lọc. Dung môi được loại bỏ bằng phương pháp làm bay hơi quay và sản phẩm được phân lập bằng sắc ký trên silicagel (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) hoặc HPLC điều chế để tạo ra amit (98a-1) (40-60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (98a):



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,30 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 6,95 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (bs, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (bs, 2H), 2,95 (bs, 2H), 2,80 (bs, 2H); HPLC độ tinh khiết 99,73%; MS, m/z tìm thấy là 533,30 (*M*+1)⁺.

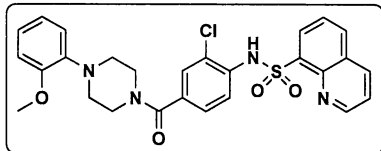
N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)-3-clophenyl)quinolin-8-sulfonamit (98b):



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,60 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,95 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (bs,

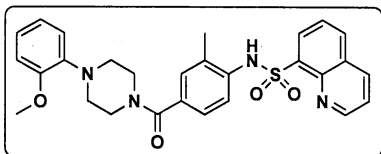
2H), 3,10 (bs, 2H), 2,95 (bs, 2H), 2,80 (bs, 2H); HPLC độ tinh khiết 94,42%; MS, m/z tìm thấy là 537,25 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)-2-clophenyl)quinolin-8-sulfonamit (98c):



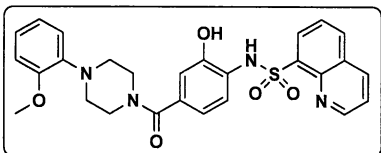
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,50 (bs, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30 – 3,75 (bm, 4H), 2,95 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 97,99%; MS, m/z tìm thấy là 537,20 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (98d):



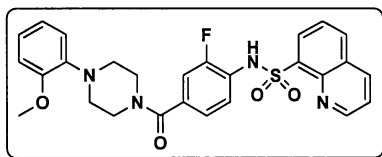
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,40 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 – 7,10 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,30 – 3,75 (bm, 4H), 2,95 (bm, 4H), 2,05 (s, 3H); HPLC độ tinh khiết 99,11%; MS, m/z tìm thấy là 517,14 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)-2-hydroxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (98e):



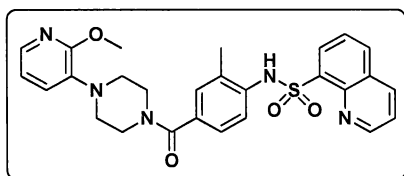
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,2 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,80 – 6,98 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 – 3,60 (bm, 4H), 2,85 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 95,25%; MS, m/z tìm thấy là 519,14 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-carbonyl)-2-fluorophenyl)quinolin-8-sulfonamid (98f):



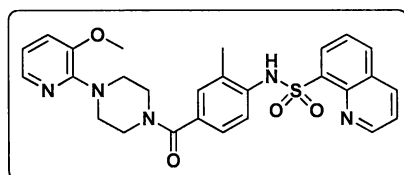
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,13 – 7,25 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,65 – 4,05 (bm, 4H), 3,30 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 99,50%; MS, m/z tìm thấy là 521,10 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (98g):



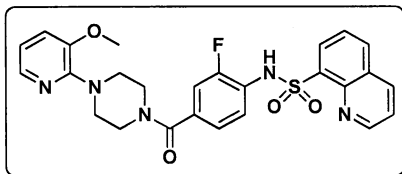
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,16 (s, 1H), 8,40-8,51 (d, 1H), 8,20-8,38 (m, 2H), 8,02-8,11 (d, 1H), 7,82-8,88 (d, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,02-7,18 (d, 2H), 6,84-6,88 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78-3,96 (bs, 2H), 3,58-3,62 (bs, 2H), 2,84-3,12 (bs, 4H), 2,22 (s, 3H); HPLC độ tinh khiết 90,41%; MS, m/z tìm thấy là 518,20 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (98h):



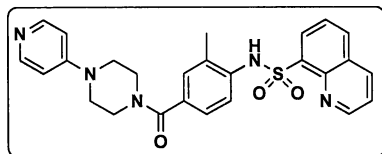
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,16 (d, 1H), 8,40-8,51 (d, 1H), 8,23-8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,11 (d, 1H), 7,82-8,84 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,11-7,18 (s, 1H), 6,98-7,02 (t, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,84 (bs, 2H), 3,26-3,64 (bs, 6H), 2,24 (s, 3H); LCMS độ tinh khiết 96,68%, LCMS, m/z tìm thấy là 518,2 ($M+1$) $^+$.

N-(2-(4-(4-(3-metoxypyridin-2-yl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (98i):



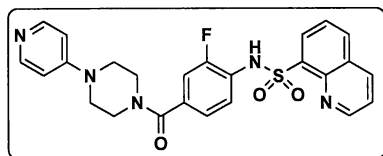
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,38-8,42 (d, 1H), 8,20-8,28 (m, 2H), 8,02-8,13 (d, 2H), 7,72-7,80 (t, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 6,84-7,12 (dd, 2H), 6,70-6,78 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48-3,82 (bs, 4H), 3,00-3,18 (bs, 4H); LCMS độ tinh khiết 96,76%, LCMS, m/z tìm thấy là 522,2 ($M+I$) $^+$.

N-(4-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (98j):



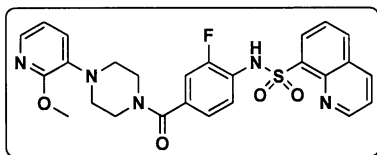
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,10 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 3,45 – 3,90 (bm, 4H), 3,30 (bm, 4H), 2,22 (s, 3H); LCMS độ tinh khiết 100,00%; MS, m/z tìm thấy là 488,30 ($M+I$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (98k):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,10 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 3,45 – 3,90 (bm, 4H), 3,30 (bm, 4H); LCMS độ tinh khiết 99,81%; MS, m/z tìm thấy là 492,30 ($M+I$) $^+$.

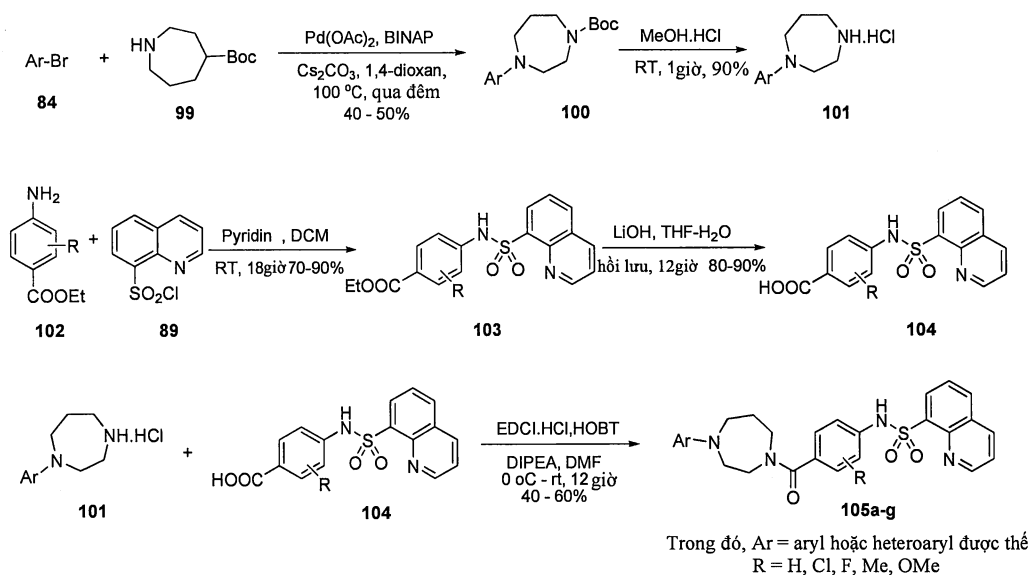
N-(4-(4-(2-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (98l):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,90 (bs, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,45 – 3,90 (bm, 4H), 3,00 (bm, 4H); HPLC độ tinh khiết 96,60%; MS, m/z tìm thấy là 522,25 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp chất tương tự N4-aryl/heteroaryl homopiperazin

Sơ đồ 14



Quy trình chung cho hợp chất (100): sục nitơ qua dung dịch được khuấy của arylbromua (84, 2,15mmol) trong 1,4-đioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. BINAP (0,134g, 0,215mmol), paladi axetat (0,0096g, 0,043mmol) và xesi cacbonat (1,40g, 4,3mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục sục nitơ thêm 20 phút, và cuối cùng thêm N-Boc homopiperazin (99, 0,428g, 2,15mmol) vào và khuấy ở 100°C qua đêm trong môi trường khí nitơ. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được chiết với etyl axetat (3 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120) sử dụng 10% etyl axetat-hexan để tạo thành hợp chất (100) (từ 40 đến 50%).

Quy trình chung cho hợp chất (101): *N*¹-Boc-*N*⁴-arylhomopiperazin (100, 1,070mmol) được lấy vào bình cầu đáy tròn và thêm metanol-HCl (20ml, 20%) mà dẫn đến sự tạo thành dung dịch đồng nhất và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được rửa lặp đi lặp lại với etyl axetat và sau đó được làm khô kỹ để thu được hợp chất (101) (90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

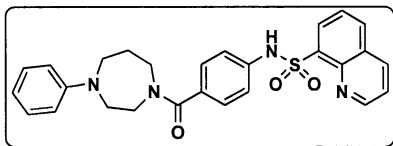
Quy trình chung cho hợp chất 103: Bổ sung quinolin-8-sulfonyl clorua (89, 8,24g, 36,19mmol) vào dung dịch amin (102, 30,16mmol) trong hỗn hợp 1:1 của DCM-pyridin (50:50ml) trong môi trường khí nitơ. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Vào lúc kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (150ml), rửa với nước (3 x 50 ml), dung dịch HCl 1N (3 x 50 ml) và nước muối biển (50ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được đồng chưng cất với toluen để loại bỏ phần dư của pyridin và được làm khô để tạo thành sulfonamit (103) (70-90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Quy trình điều chế axit 4-(quinolin-8-sulfonamido) benzoic (104): Este (103, 5g, 14,04 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp THF-nước (100:100 ml) và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng. Thêm LiOH (3,0g, 7,0mmol) vào dung dịch này và dung dịch thu được được cho hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rửa với etyl axetat (3 x 50 ml) và sau đó được axit hóa bằng HCl loãng. Hỗn dịch thu được được lọc và phần còn lại được đồng chưng cất với toluen. Sau đó, sản phẩm này được làm khô trong chân không để tạo thành axit carboxylic (104) (80-90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Quy trình chung cho hợp chất 105a-g: bổ sung EDCI (0,129gm, 0,671mmol), HOBt (0,91gm, 0,671mmol) và DIPEA (0,31ml, 1,83mmol) vào dung dịch được khuấy của axit carboxylic (104, 0,61mmol) trong DMF ở 0°C trong môi trường khí nitơ và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Amin hydroclorua (101, 0,61mmol) sau đó được thêm vào ở 0°C và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được rót vào HCl 1,0M và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên NaSO₄ và lọc. Dung môi được loại bỏ bằng phương pháp làm bay hơi quay và sản phẩm được phân lập bằng sắc ký trên silicagel (silicagel

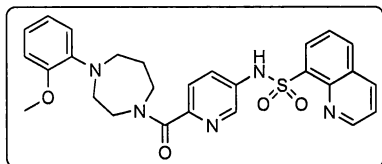
60-120, 2% MeOH-DCM) hoặc HPLC điều chế để tạo ra amit (105a-g) (40-60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

N-(4-(4-phenyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (105a):



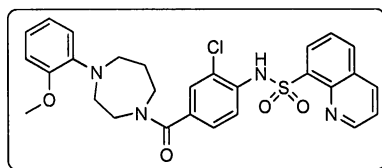
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,85 – 7,20 (m, 5H), 6,40 – 6,75 (m, 4H), 3,10 – 3,70 (m, 8H), 1,82 (bm, 2H); HPLC độ tinh khiết: 95,19%; MS, m/z tìm thấy là 487,30 ($M+1$) $^+$.

N-(6-(4-(2-metoxyphenyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-3-yl)quinolin-8-sulfonamid (105b):



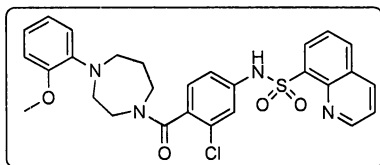
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,15-9,19 (m, 1H), 8,32-8,42 (m, 2H), 8,20-8,26 (d, 1H), 8,10-8,16 (m, 1H), 7,58-7,74 (m, 5H), 7,20-7,28 (m, 1H), 6,92-7,18 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,42-2,58 (m, 2H); LCMS độ tinh khiết 99,92%; MS, m/z tìm thấy là 518,5 ($M+1$) $^+$.

N-(2-clo-4-(4-(2-metoxyphenyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (105c):



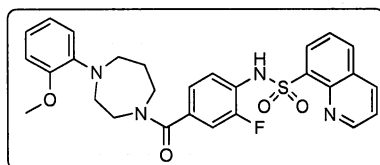
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,15 (d, 1H), 8,08-8,92 (m, 1H), 8,40-8,52 (m, 1H), 8,20-8,26 (d, 1H), 8,02-8,06 (d, 1H), 7,68-7,82 (dd, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 6,84-7,05 (m, 5H), 6,66-6,68 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,21-3,36 (m, 3H), 3,16-3,19 (bs, 3H), 2,00-2,11 (bs, 1H), 1,82-1,98 (bs, 1H); LCMS độ tinh khiết 97,10%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,4 ($M+1$) $^+$.

N-(3-clo-4-(4-(2-metoxypheyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (105d):



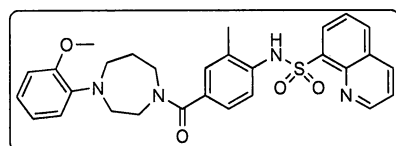
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,15 (s, 1H), 8,32-8,44 (m, 3H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,12(s, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 6,80-6,84 (m, 1H), 3,74-3,91(m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,14-3,42 (m, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H); LCMS độ tinh khiết 99,47%; MS, m/z tìm thấy là 551,4 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(2-metoxypheyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (105e):



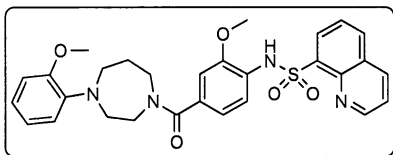
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,15 (s, 1H), 8,32-8,44 (d, 2H), 8,02-8,07 (t, 1H), 7,70-7,84 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 3H), 7,37-7,40(m, 2H), 6,82-7,10 (m, 4H), 3,91-4,15(m, 2H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 2,35-42 (m, 2H); LCMS độ tinh khiết 99,01%; MS, m/z tìm thấy là 535,5 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metoxypheyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (105f):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,25 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,54-8,58 (d, 1H), 8,22-8,30(dd, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 6,78-7,18 (m, 7H), 3,81 (s, 3H), 3,20-3,64 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 1,82 (bm, 2H); LCMS độ tinh khiết: 99,67%; MS, m/z tìm thấy là 531,4 ($M+1$) $^+$.

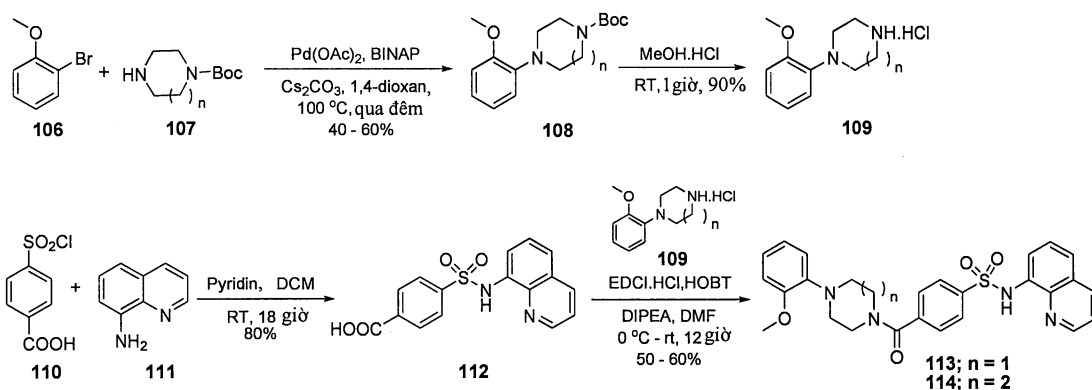
N-(2-metoxi-4-(4-(2-metoxypheyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (105g):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,17 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34-8,58 (dd, 2H), 8,02-8,10 (d, 1H), 7,56-7,64 (t, 2H), 6,82-6,94 (m, 4H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,24-6,38 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 4H), 3,04-3,22 (m, 2H), 1,82 (bm, 2H); LCMS độ tinh khiết: 94,21%; MS, m/z tìm thấy là 547,3 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp chất tương tự sulfonamid đảo N4-aryl/heteroaryl piperazin/homopiperazin.

Sơ đồ 15



Quy trình chung cho hợp chất (108): sục nitơ qua dung dịch được khuấy của arylbromua (106, 0,4g, 2,15mmol) trong 1,4-đioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. BINAP (0,134g, 0,215mmol), paladi axetat (0,0096g, 0,043mmol) và xesi cacbonat (1,40g, 4,3mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục sục nitơ thêm 20 phút, và cuối cùng thêm N-Boc amin (107, 2,15mmol) vào và khuấy ở 100°C qua đêm trong môi trường khí nitơ. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong nước, chiết với etyl axetat (3 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối biển (20ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120) sử dụng 10% etyl axetat-hexan để tạo thành hợp chất (108) (40-60%).

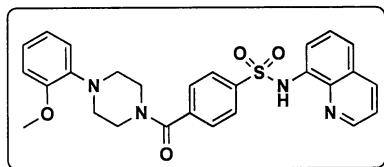
Quy trình chung cho hợp chất (109): Hợp chất 108 (1,075mmol) được lấy vào bình cầu đáy tròn và thêm metanol-HCl (20ml, 20%) mà dẫn đến sự tạo thành dung dịch đồng nhất và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng

(được theo dõi bằng TLC), dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được rửa lặp đi lặp lại với etyl axetat và sau đó được làm khô kỹ để thu được hợp chất (109) (90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình chung cho hợp chất 112: Bổ sung 8-aminoquinolin (111, 1,15g, 8,0mmol) vào dung dịch axit (4-closulfonyl) benzoic (110, 1,6g, 7,27mmol) trong hỗn hợp 1:1 của DCM-pyridin (50:50 ml) trong môi trường khí nitơ. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Vào lúc kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (150ml), rửa với nước (3 x 50 ml), dung dịch HCl 1N (3 x 50 ml) và nước muối biển (50ml). Các phân chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được đồng chưng cất với toluen để loại bỏ phần dư của pyridin và được làm khô để tạo thành sulfonamit (112) (1,9g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung cho hợp chất 113/114: Bổ sung EDCI (0,129gm, 0,671mmol), HOBT (0,91gm, 0,671mmol) và DIPEA (0,31ml, 1,83mmol) vào dung dịch được khuấy của axit carboxylic (112, 0,61mmol) trong DMF ở 0°C trong môi trường khí nitơ, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Amin hydroclorua (109, 0,61mmol) sau đó được thêm vào ở 0°C và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được rót vào HCl 1,0M và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên NaSO₄ và lọc. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay và sản phẩm được phân lập bằng sắc ký trên silicagel (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) hoặc HPLC điều chế để tạo ra amit (113/114) (50-60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

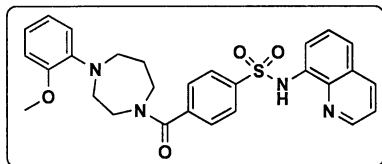
4-(4-(2-metoxyphenyl)piperazin-1-cacbonyl)-N-(quinolin-8-yl)benzensulfonamit (113):



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,18(s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54-8,56 (d, 1H), 7,89-7,93 (d, 2H), 7,66-7,94 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 4H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,83-6,86 (m,

2H), 3,78 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,20-3,54 (m, 2H), 2,91-2,94 (bs, 2H), 1,82-1,86 (bs, 2H); HPLC độ tinh khiết 99,01%; MS, m/z tìm thấy là 503,3 ($M+1$)⁺.

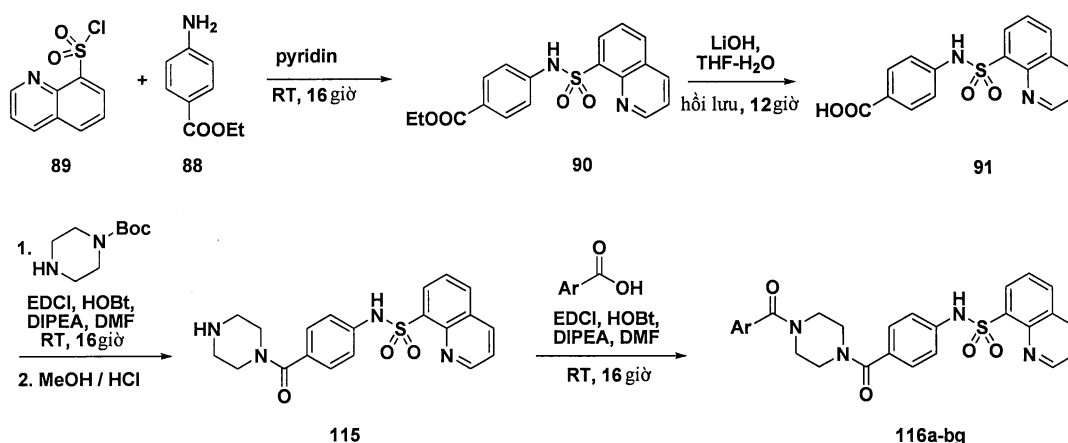
4-(4-(2-metoxyphenyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)-N-(quinolin-8-yl)benzensulfonamit (114):



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,80-7,99 (m, 3H), 7,38-7,59 (m, 4H), 7,15-7,27 (m, 2H), 6,80-7,00 (m, 3H), 3,74-3,91 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,14-3,42 (m, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H); LCMS độ tinh khiết 99,97%; MS, m/z tìm thấy là 517,3 ($M+1$)⁺.

Tổng hợp hợp chất gốc piperazin có vòng phenyl được thể

Sơ đồ 16



Etyl 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoat (90): bổ sung pyridin (50ml) vào dung dịch được khuấy của etyl 4-aminobenzoat (5gm, 30,3mmol) trong môi trường khí nitơ ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Quinolin-8-sulfonyl clorua 89 (8,94gm, 39,4mmol) sau đó được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Lượng vết của pyridin được loại bằng cách đồng chưng cất với toluen. Thêm diethylete vào phần còn lại thu được, và sản phẩm rắn được lọc và làm khô bằng không khí. Sản phẩm thô thu được (8,0gm, 74%) được dùng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

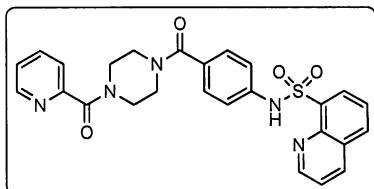
Axit 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoic (91): Bỏ sung LiOH rắn (9,4gm, 224mmol) vào dung dịch được khuấy của etyl 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoat 90 (8gm, 22,4mmol) trong THF:H₂O (1:1) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được cho hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rửa với etyl axetat (2x 100 ml) để loại bỏ tạp chất không phân cực. Lớp nước được axit hóa (pH = 4) bằng dung dịch axit xitric. Kết tủa thu được được lọc và làm khô bằng không khí. Lượng vết của nước được loại bằng cách đồng chưng cất với toluen. Chất màu rắn trắng nhạt thu được (5,9gm, 80 %) được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

N-(4-(Piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (115): thêm EDCI (3,8g, 19,8mmol) và HOBT (2,67g, 19,8mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 91 (6,5g, 19,8mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó thêm DIPEA (11ml, 59,45mmol) vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm Boc-piperazin (3,68g, 19,8mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết với etyl axetat (3 x 70 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) để thu được sản phẩm tinh khiết, Boc-115 (8,0g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, mà được đưa qua xử lý với HCl metanol (100ml) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân cắt hoàn toàn nhóm Boc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng muối HCl. Dung dịch nước của muối được rửa với dietylete và được bazơ hóa bằng NaHCO₃ (pH = 10). Sản phẩm mong muốn sau đó được phân chia vào etyl axetat, làm khô với Na₂SO₄ khan và dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp để thu được amin tự do 115 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (6,0g, 95%).

Quy trình chung để tổng hợp amit 116a-bg: thêm EDCI (48mg, 0,2525mmol) và HOBT (34mg, 0,2525mmol) vào dung dịch được khuấy của Ar-COOH (0,2525mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (139μl, 0,7575mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm amin 115 (100mg, 0,2525mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ

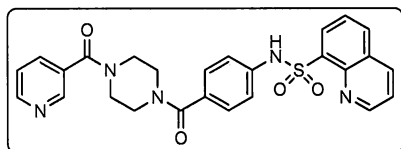
trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 15 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica hoặc HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh khiết với hiệu suất 55-69%.

N-(4-(4-Picolinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116a):



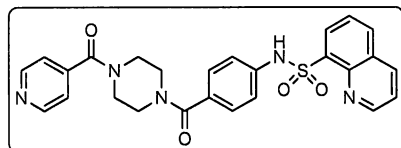
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H), 10,2-10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 502,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Nicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116b):



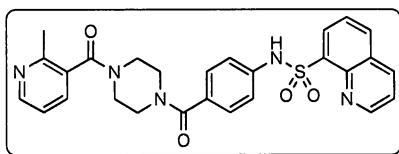
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H), 10,2-10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 502,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Isonicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116c):



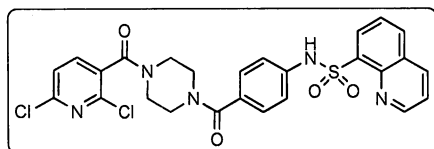
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 2H), 10,2-10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 502,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metylnicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116d):



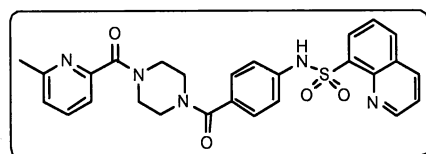
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,9 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-điclonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116e):



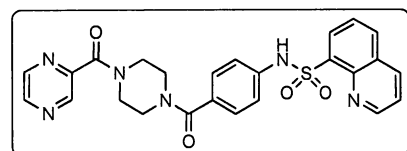
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 570,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(6-metylpicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116f):



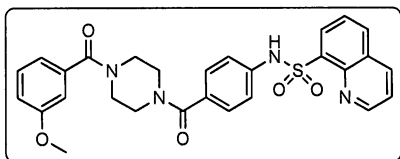
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,3 (m, 5H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(Pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116g):



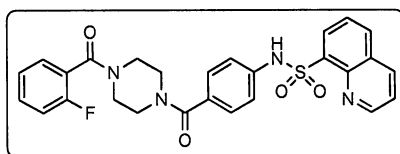
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,6 (m, 2H), 9,0 (s, 1H), 9,2 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 503,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Metoxybenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116h):



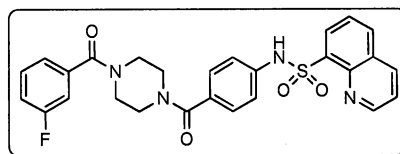
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,2(m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 531,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Fluorobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116i):



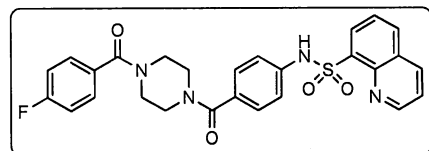
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H) 7,0-7,5 (m, 8H), 7,7 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 519,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fluorobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116j):



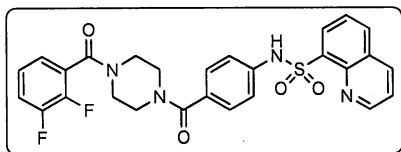
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4(m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 519,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-Fluorobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116k):



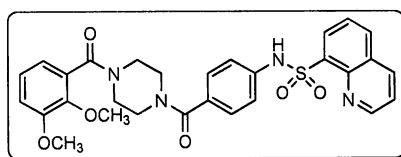
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 519,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,3-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116l):



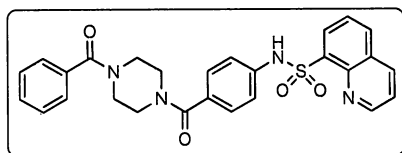
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,5-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 537,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,3-đimethoxybenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116m):



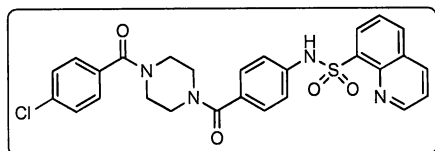
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H) 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 561,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Benzoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116n):



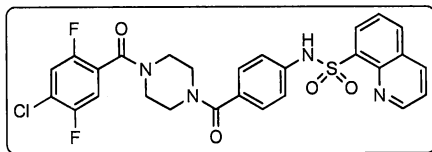
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (s, 8H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 501,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-clobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116o):



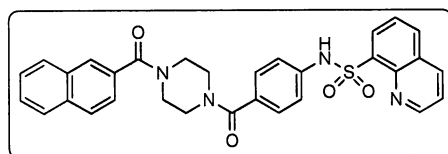
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,6 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 535,0 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-chloro-2,5-difluorobenzoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116p):



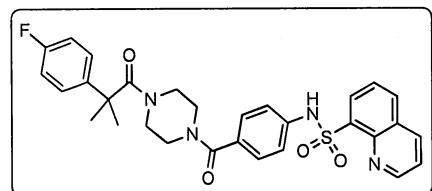
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 555,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-naphtoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116r):



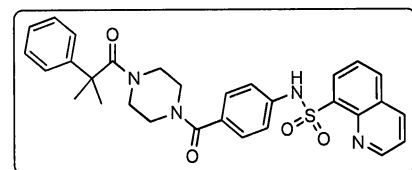
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-Flophenyl)-2-metylpropanoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116s):



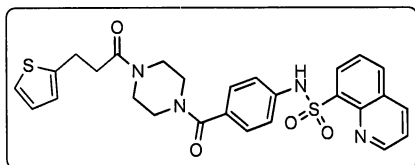
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 8H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 561,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metyl-2-phenylpropanoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (116t):



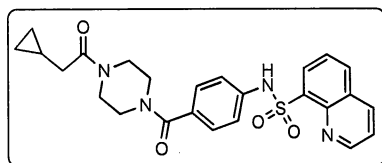
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 9H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 515,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(Thiophen-2-yl)propanoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116u):



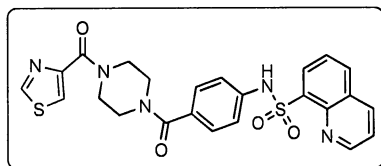
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,4-2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 5H), 6,9 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 535,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Xyclopropylaxetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116v):



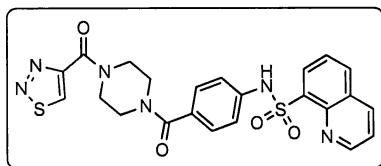
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,2 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,0 (m, 1H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 479,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(Thiazol-4-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116w):



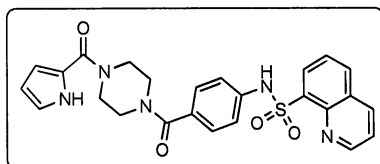
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,2 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 2H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 508,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Thiadiazol-4-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116x):



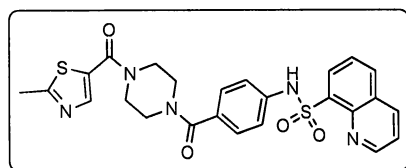
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 508,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1H-Pyrol-2-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116y):



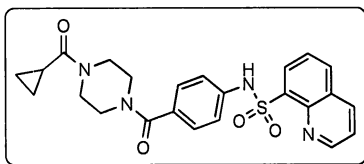
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 6,0 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), 11,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 490,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metylthiazol-5-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116z):



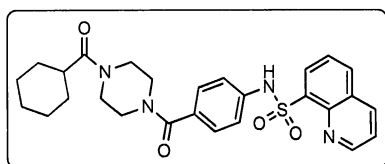
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,3 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 521,6 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(Xyclopropanccacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116aa):



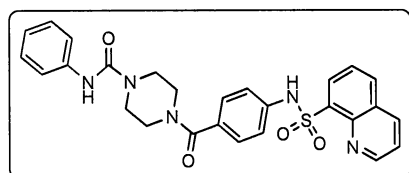
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,6-0,8 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 465,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(Xyclohexancacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116ab):



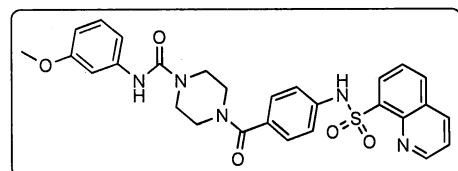
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,2 (m, 5H), 1,6-1,8 (m, 5H), 2,5 (m, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 507,15 ($M+1$) $^+$.

N-Phenyl-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116ac):



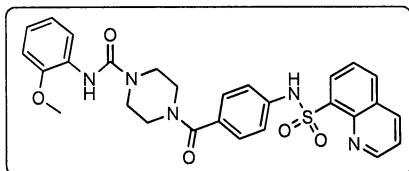
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,4 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxyphenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116ad):



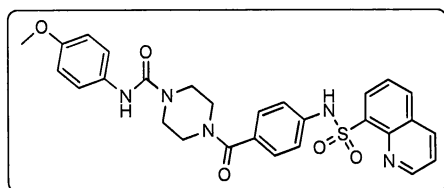
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 3,9 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,23 (m, 7H), 7,9 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,4-8,6 (d, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,27%; MS, m/z tìm thấy là 546,16 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metoxyphenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116ae):



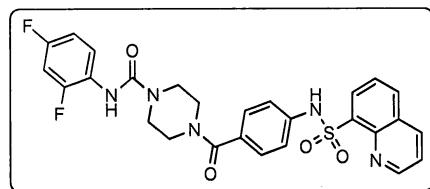
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 3,9 (s, 3H), 6,8 (d 2H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,9 (m, 4H), 8,42 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,73%; MS, m/z tìm thấy là 546,14 ($M+1$) $^+$.

N-(4-Metoxyphenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116af):



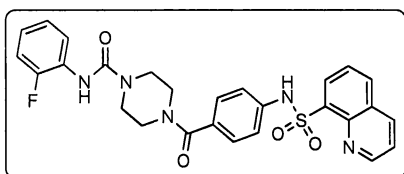
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 3,9 (s, 3H), 5,9 (s 1H), 6,8 (d 2H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,9 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,22%; MS, m/z tìm thấy là 546,17 ($M+1$) $^+$.

N-(2,4-điflophenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116ag):



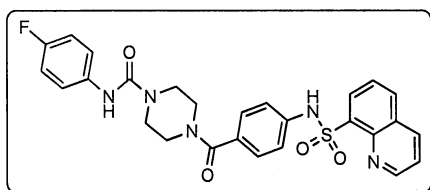
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4 (m 8H), 7,9 (m 7H), 7,5 (m, 2H), 8,2-8,5 (d, 3H), 9,24 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,79%; MS, m/z tìm thấy là 552,19 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Flophenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116ah):



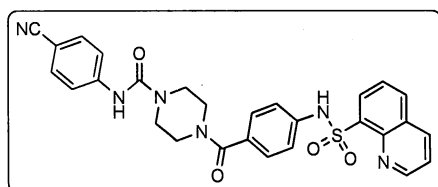
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 7,2 (m, 7H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 8,2 -8,6 (d, 4H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,38%; MS, m/z tìm thấy là 534,22 ($M+1$) $^+$.

N-(4-Flophenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit
(116ai):



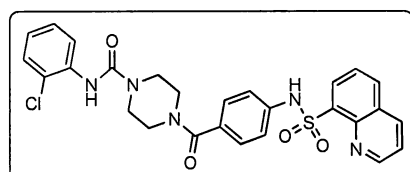
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 7,2 (m, 5H), 7,42 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 8. 2-8,6 (d, 4H), 10,53 (s, 1H), 9,24 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,92%; MS, m/z tìm thấy là 532,42 ($M+1$) $^+$.

N-(4-Xyanophenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit
(116aj):



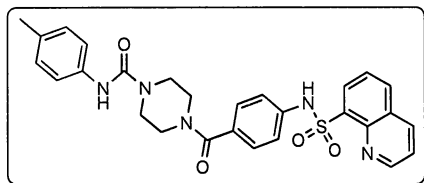
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 7,23 (d, 4H), 7,9 (m, 6H), 8,42 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,23 (s 1H),), 9,1 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,97%; MS, m/z tìm thấy là 541,30 ($M+1$) $^+$.

N-(2-clophenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit
(116ak):



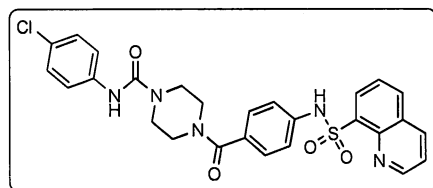
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3 (m 8H), 7,2 (m, 6H), 7,3 (d, 4H), 7,9 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,73%; MS, m/z tìm thấy là 546,14 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)-*N*-(p-tolyl)piperazin-1-carboxamit (116al):



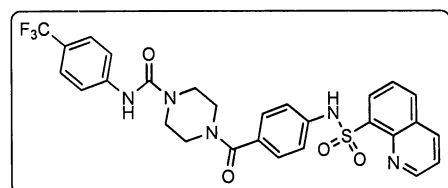
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2 (s 3H), 3,8 (m 8H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,9 (m, 2H), 8,23-8,4 (d, 4H), 9,1 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,27 %; MS, m/z tìm thấy là 530,19 ($M+1$) $^+$.

N-(4-chlophenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116am):



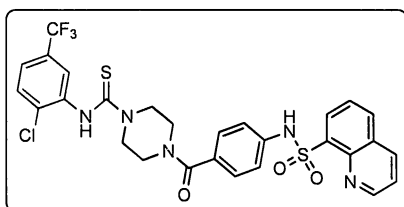
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3 (m 8H), 7,2 (m, 6H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,92 %; MS, m/z tìm thấy là 550,14 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)-*N*-(4-(triflometyl)phenyl)piperazin-1-carboxamit (116an):



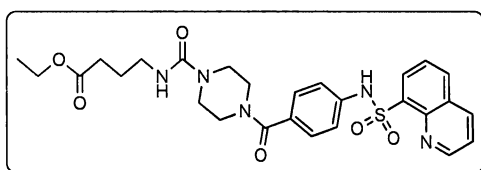
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3 (m 8H), 7,4 (m, 6H), 7,5 (d, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,6 (d, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,90 %; MS, m/z tìm thấy là 584,05 ($M+1$) $^+$.

N-(2-clo-5-(triflometyl)phenyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carbothioamit (116ao):



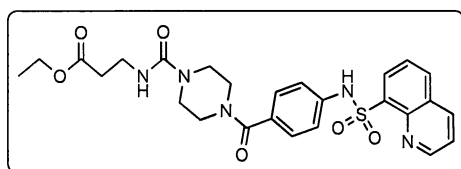
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 9,4 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 634,17 ($M+1$) $^+$.

Etyl 4-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamido)butanoat (116ap):



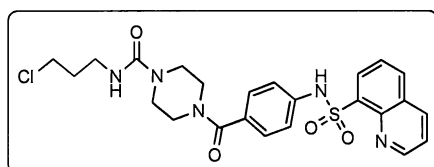
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (t, 3H), 1,8 (q, 2H), 2,4 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 554,19 ($M+1$) $^+$.

Etyl 3-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamit)benzoyl)piperazin-1-carboxamido)propanoat (116aq):



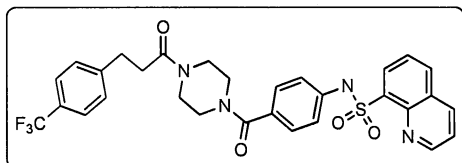
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,2 (t, 3H), 2,5 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 540,1 ($M+1$) $^+$.

N-(3-clopropyl)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamit (116ar):



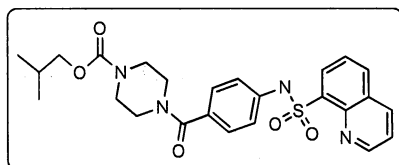
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,5 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (t, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 517,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-(4-(Triflometyl)phenyl)propanoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (116as):



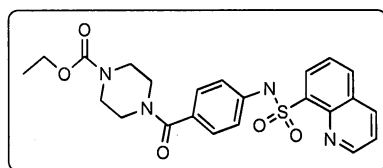
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,3 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 597,45 ($M+1$) $^+$.

Isobutyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116at):



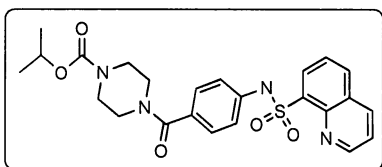
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,8-0,91 (t, 6H), 1,90 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 8H), 3,8 (d, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,91%; LCMS, m/z tìm thấy là 497,18 ($M+1$) $^+$.

Etyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116au):



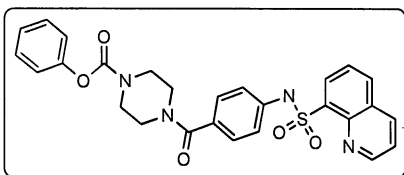
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,3 (t, 3H), 3,4-3,6 (m, 8H), 4,1 (q, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 2H), 9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,65%; LCMS, m/z tìm thấy là 469,10 ($M+1$) $^+$.

Isopropyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116av):



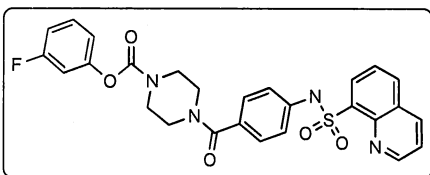
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,02-1,21. (m, 6H), 4,81-4,9 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,12%; LCMS, m/z tìm thấy là 481,51 ($M-1$) $^+$.

Phenyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116aw):



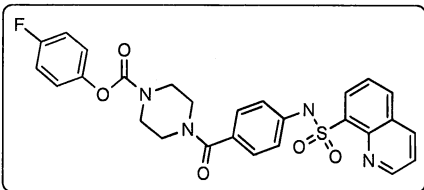
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,8-7,85 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,71%; LCMS, m/z tìm thấy là 517,25 ($M+1$) $^+$.

3-Flophenyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116ax):



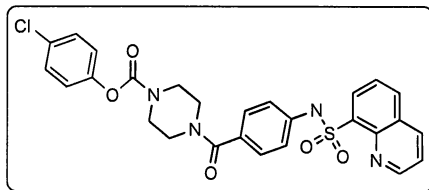
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8. (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,4-7,6 (m, 1H), 7,8-7,85 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,75%; LCMS, m/z tìm thấy là 535,25 ($M+1$) $^+$.

4-Flophenyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116ay):



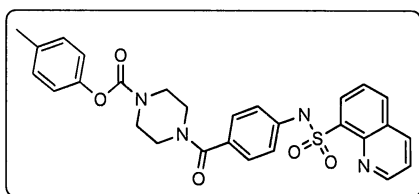
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 8H), 7,8-7,85 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,05%; LCMS, m/z tìm thấy là 535,27 ($M+1$) $^+$.

4-chlophenyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116az):



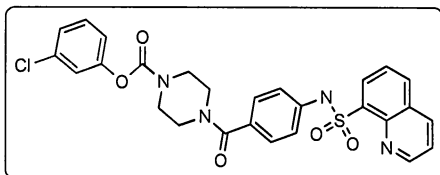
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (d, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 3H), 9,2 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,41%; LCMS, m/z tìm thấy là 549,56 (M) $^+$.

p-Tolyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116ba):



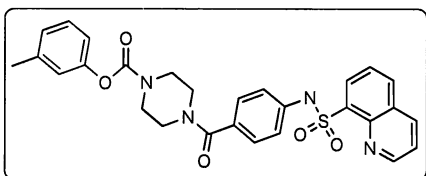
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 531,58 ($M+1$) $^+$.

3-clophenyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116bb):



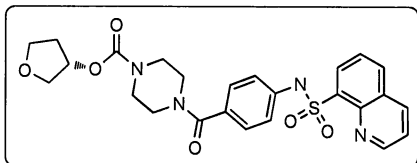
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 8H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), HPLC độ tinh khiết: 99,79%; LCMS, m/z tìm thấy là 549,58 (M) $^+$.

m-Tolyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116bc):



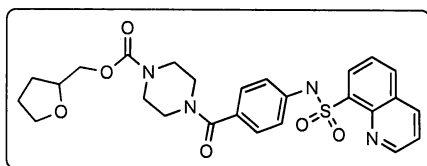
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23-2,4 (t, 3H), 3,4-3,8. (t, 8H), 6,82-6,98 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,26%; LCMS, m/z tìm thấy là 531,16 ($M+1$) $^+$.

(*S*)-Tetrahydrofuran-3-yl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116bd):



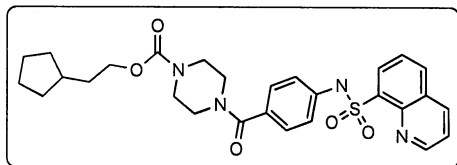
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23-2,4 (m, 2H), 2,6-2,98 (m, 4H), 3,4-3,8 (t, 8H), 3,8-3,95 (m, 4H), 5,23-5,35 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,32-8,45 (dd, 2H), 9,1 (m, H); HPLC độ tinh khiết: 96,89%; LCMS, m/z tìm thấy là 533,05 ($M+23$) $^+$.

(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116be):



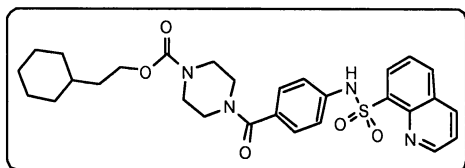
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23-2,4 (m, 3H), 3,4-3,8 (t, 8H), 3,8-3,95 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,32-8,45 (dd, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,84%; LCMS, m/z tìm thấy là 525,10 ($M+1$) $^+$.

2-Xyclopentyletyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116bf):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2-1,32 (d, 4H), 2,0-2,12 (m, 8H), 3,4-3,8 (t, 8H), 4,62-4,72 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,32-8,45 (dd, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,89%; LCMS, m/z tìm thấy là 537,10 ($M+1$) $^+$.

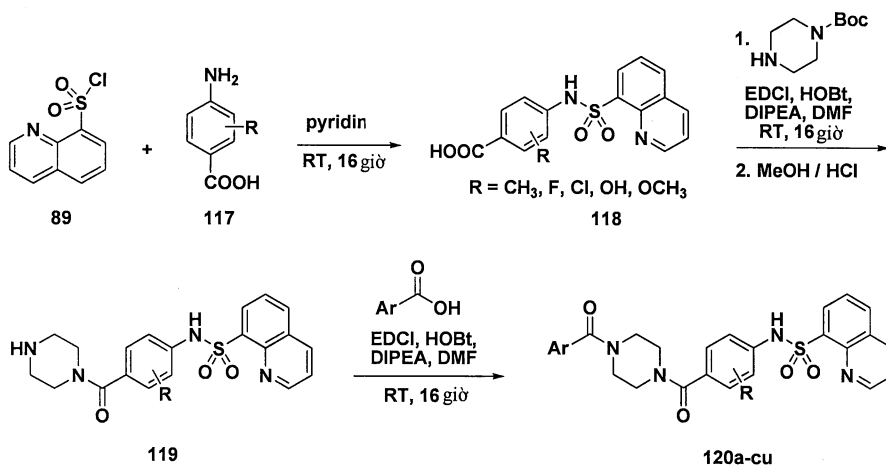
2-Xyclohexyletyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (116bg):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,0 (m, 2H), 1,2 (m, 7H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 5H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,45 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp dẫn xuất piperazin có vòng phenyl được thế 3-metyl, 2-metyl, 3-flo, 3-clo, 3-hydroxy hoặc 3-metoxi

Sơ đồ 17



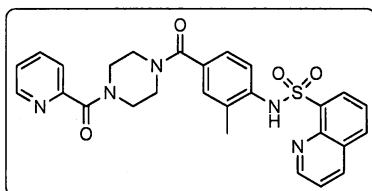
Quy trình chung để tổng hợp sulfonamit 118: Bổ sung pyridin (50ml) vào dung dịch được khuấy của amin 7 (30,3mmol) trong môi trường khí nitơ ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, thêm quinolin-8-sulfonyl clorua 89 (8,94gm, 39,4mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Lượng vết của pyridin được loại bằng cách đồng chưng cất với toluen. Thêm dietylete vào phần còn lại thu được, và sản phẩm rắn được lọc và làm khô bằng chân không. Sản phẩm thô thu được (8,0gm, 74%) sau đó được đưa đến bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung để tổng hợp sulfonamit 119: thêm EDCI (3,8g, 19,8mmol) và HOBT (2,67 g, 19,8mmol) được vào dung dịch được khuấy của axit 118 (19,8mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (11ml,

59,45mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm Boc-piperazin (3,68g, 19,8mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 70 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) để thu được sản phẩm tinh khiết, Boc-119 (81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, mà được đưa qua xử lý với HCl metanol (100ml) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân cắt hoàn toàn nhóm Boc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng muối HCl. Dung dịch nước của muối được rửa với dietylete và được bazơ hóa bằng NaHCO₃ (pH = 10). Sản phẩm mong muốn sau đó được phân chia vào etyl axetat, làm khô với Na₂SO₄ khan và dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp để thu được amin tự do 119 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (95%).

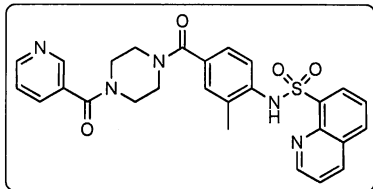
Quy trình chung để tổng hợp amit 120a-cu: thêm EDCI (48mg, 0,2525mmol) và HOBt (34 mg, 0,2525mmol) vào dung dịch được khuấy của Ar-COOH (0,2525mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (139μl, 0,7575mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm amin 119 (100mg, 0,2525mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 15 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica hoặc HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh khiết với hiệu suất 52-68%.

N-(2-metyl-4-(4-picolinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120a):



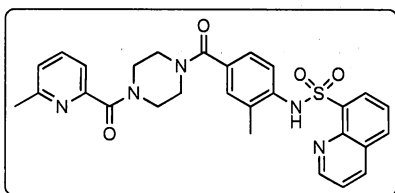
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-nicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120b):



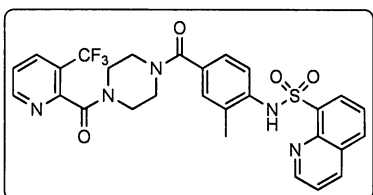
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2 (m, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,9 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-(6-metylpicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120c):



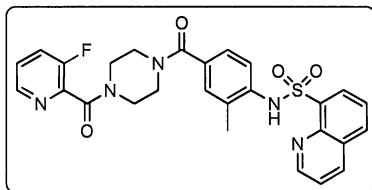
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1(s, 3H), 2,3(s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,9 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H) ; HPLC độ tinh khiết: 95,5,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 530,2 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-(3-(triflometyl)picolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120d):



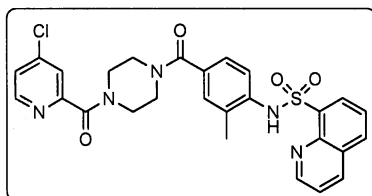
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 4H), 8,2 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,2,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 584,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Flopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120e):



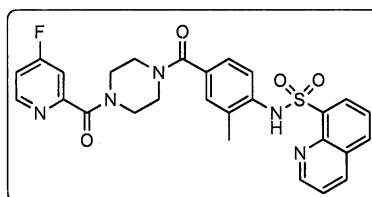
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 5H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 534,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-clopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120f):



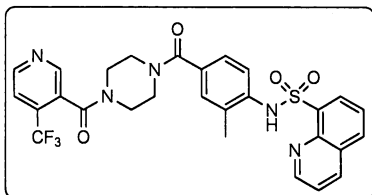
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-Flopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120g):



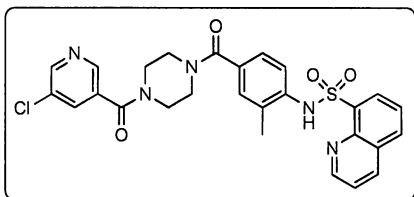
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 534,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-(4-(triflometyl)nicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120h):



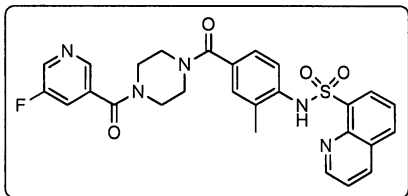
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 3H), 8,4 (m, 3H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 584,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-clonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120i):



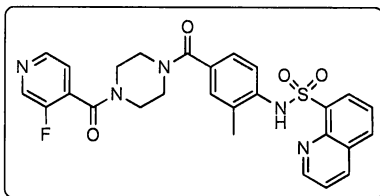
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Flonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120j):



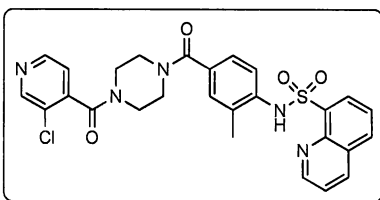
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 534,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Floisonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120k):



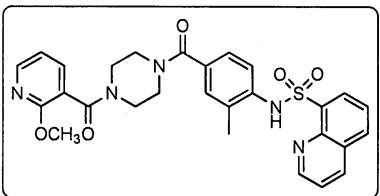
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 534,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-cloisonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120l):



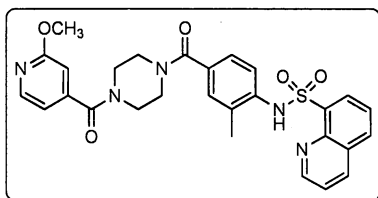
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Metoxynicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120m):



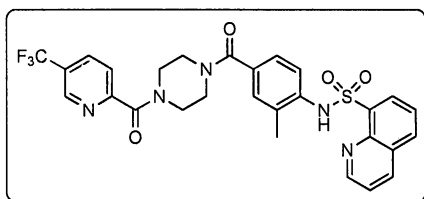
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 546,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Metoxynicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120n):



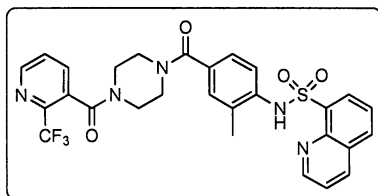
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 6,7-7,0 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 546,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-methyl-4-(4-(5-(trifluoromethyl)picolinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120o):



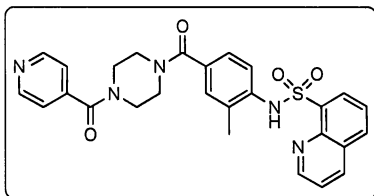
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 584,4 ($M+1$) $^+$.

N-(2-methyl-4-(4-(2-(trifluoromethyl)nicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120p):



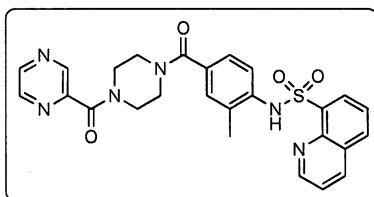
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,3-8,5 (m, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 584,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-isonicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenylquinolin-8-sulfonamid (120q):



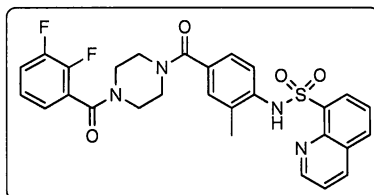
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,34 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120r):



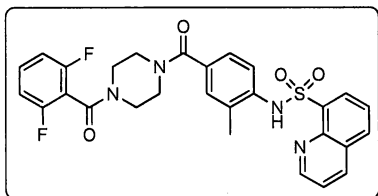
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 517,15 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,3-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120s):



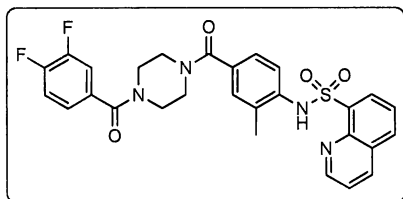
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1(s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 8,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120t):



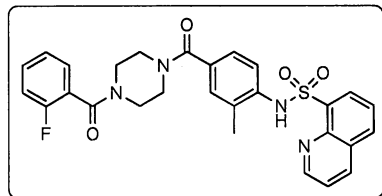
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3,4-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120u):



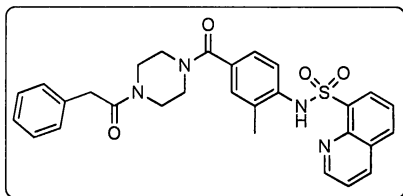
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Flobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120v):



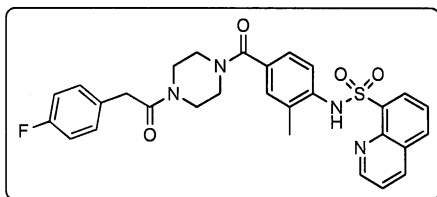
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 8,0-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 533,27 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120w):



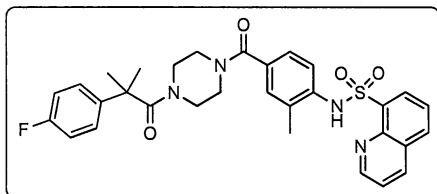
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 529,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-fluorophenyl)acetamido)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120x):



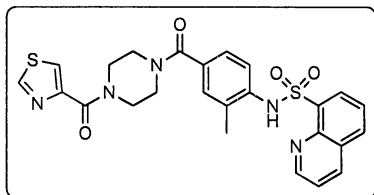
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,5 (m, 7H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 547,0 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-fluorophenyl)-2-methylpropanoyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120y):



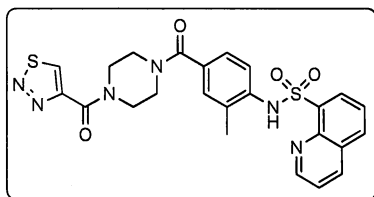
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,6 (s, 6H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 575,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-methyl-4-(4-(thiazol-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120z):



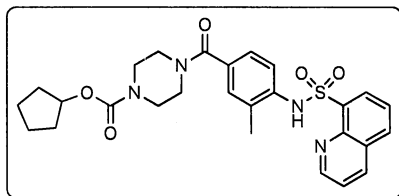
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,1-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 2H); HPLC độ tinh khiết: 98,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 522,05 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Thiadiazol-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120aa):



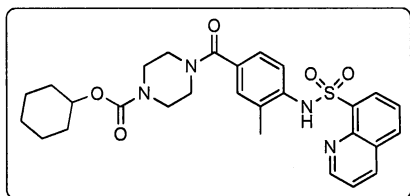
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 9,4 (s, 1H), 9,6 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 523,15 ($M+1$) $^+$.

Xyclopentyl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ab):



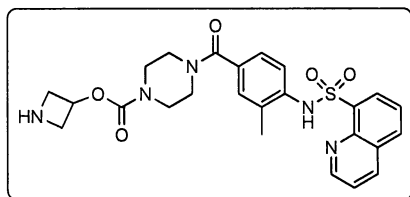
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,4-1,9 (m, 8H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 523,30 ($M+1$) $^+$.

Xyclohexyl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ac):



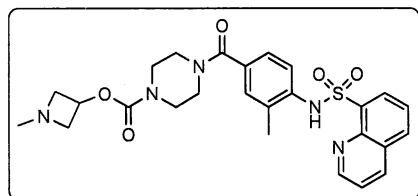
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (m, 1H), 1,2-1,7 (m, 10H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 537,19($M+1$) $^+$.

Azetidin-3-yl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ad):



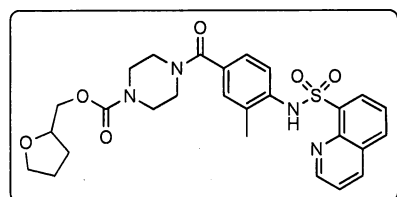
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,9 (m, 1H), 1,2-1,7 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 510,31($M+1$) $^+$.

1-metylazetidin-3-yl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ae):



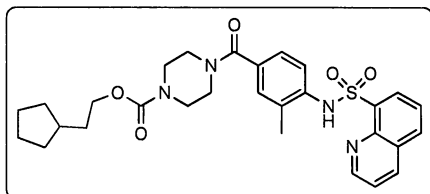
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 9,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 524,05($M+1$) $^+$.

(Tetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120af):



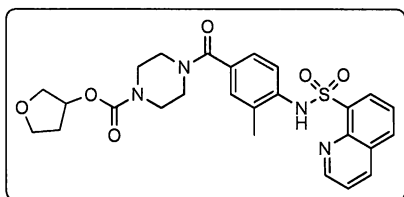
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,1 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,40%; LCMS, m/z tìm thấy là 539,15($M+1$) $^+$.

2-Xyclopentyletyl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ag):



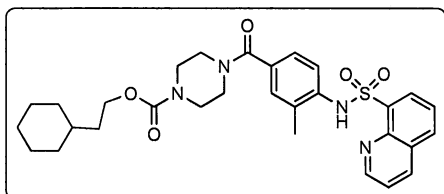
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 8H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,50%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,1($M+1$) $^+$.

Tetrahydrofuran-3-yl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ah):



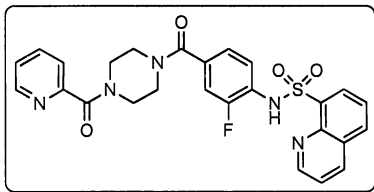
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,50%; LCMS, m/z tìm thấy là 525,05($M+1$) $^+$.

2-Xyclohexyletyl 4-(3-metyl-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ai):



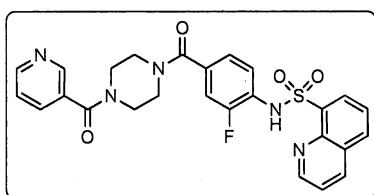
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,50%; LCMS, m/z tìm thấy là 525,05 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-picolinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120aj):



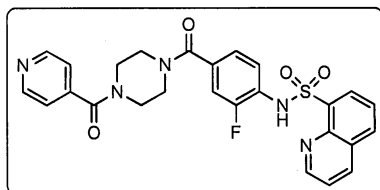
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,1 (m, 7H), 1,6-1,8 (m, 5H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,7 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,60%; LCMS, m/z tìm thấy là 565,45($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-nicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ak):



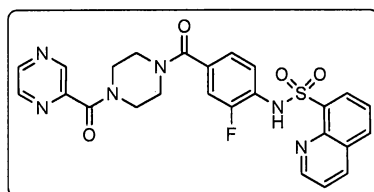
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 8,7 (m, 3H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 520,25 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-isonicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120al):



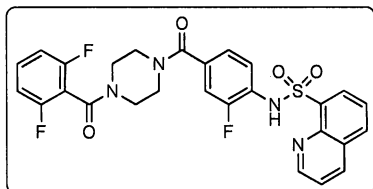
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 8,7 (m, 3H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 518,46 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120am):



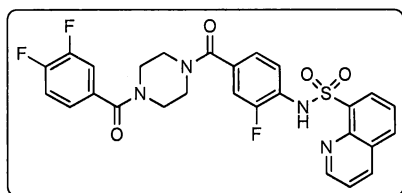
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,7 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 521,24 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (120an):



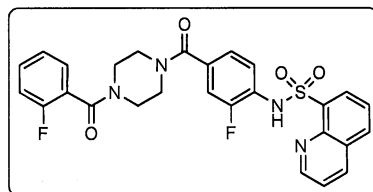
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 555,21 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3,4-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ao):



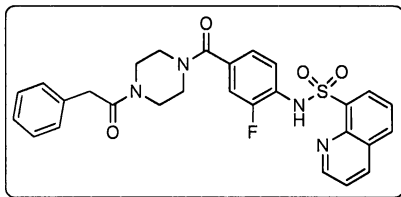
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,7 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 555,14 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(2-flobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ap):108



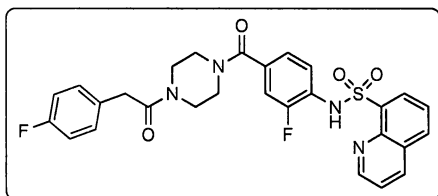
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 537,21 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120aq):



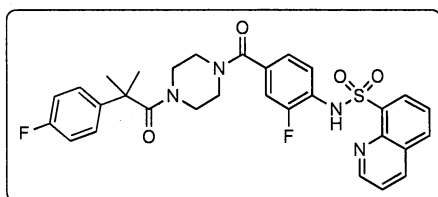
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,4 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 533,26 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ar):



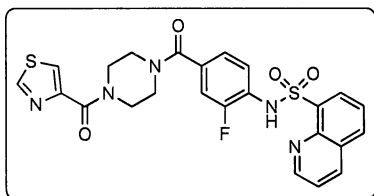
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,23 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(2-(4-flophenyl)-2-metylpropanoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120as):



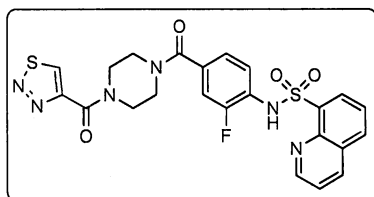
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,3 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 579,22 ($M+1$) $^+$.

N-(2-flo-4-(4-(Thiazol-4-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120at):



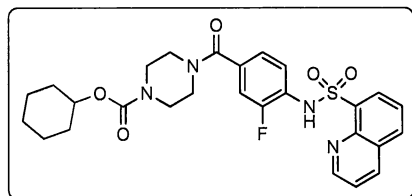
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,9 (m, 2H), 9,0 (s, 1H), 9,5 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 526,19 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Thiadiazol-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)-2-fluorophenyl)quinolin-8-sulfonamid (120au):



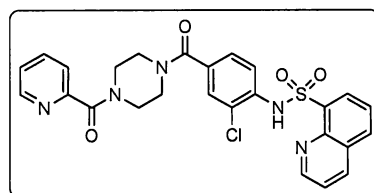
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 9,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 526,19 ($M+1$) $^+$.

Xyclohexyl 4-(3-flo-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120av):



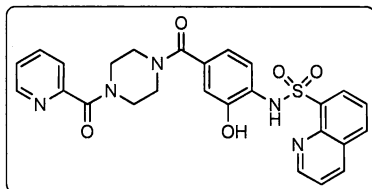
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2-1,8 (m, 10H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,5 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 526,19 ($M+1$) $^+$.

N-(2-clo-4-(4-picolinoylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120aw):



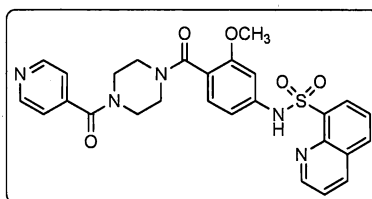
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 537,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Hydroxy-4-(4-picolinoylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120ax):



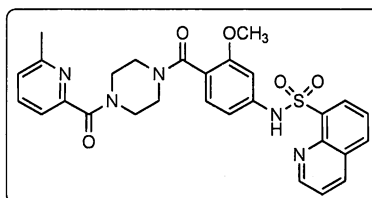
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 4,8 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 518,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Isonicotinoylpiperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120ay):



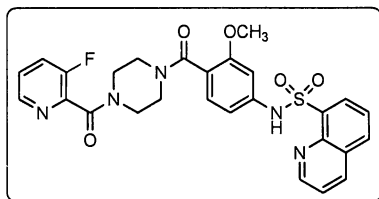
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 532,2 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(6-methylpicolinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120az):



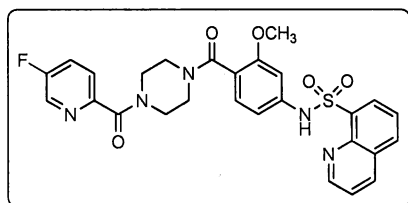
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,2 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 546,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Flopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ba):



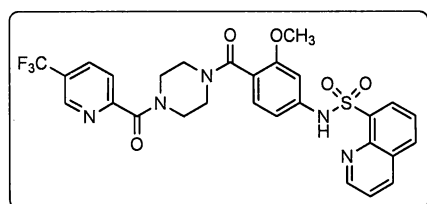
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7-7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Flopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bb):



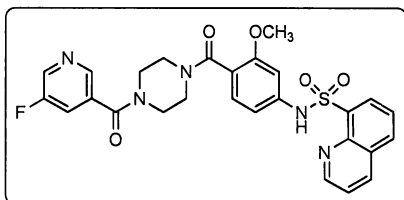
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7-7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,2 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(5-(triflometyl)picolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bc):



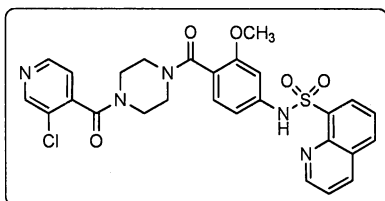
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2% ; LCMS, m/z tìm thấy là 600,3($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Flonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bd):



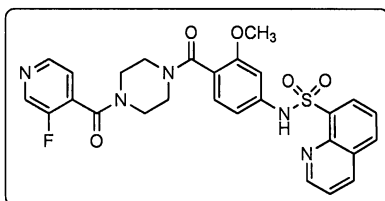
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-fluoronicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120be):



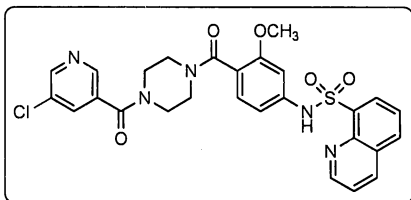
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,25 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-chloronicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bf):



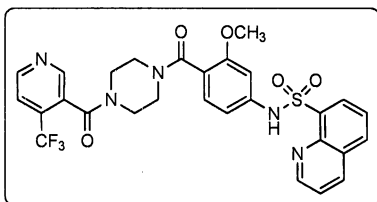
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-fluoronicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bg):



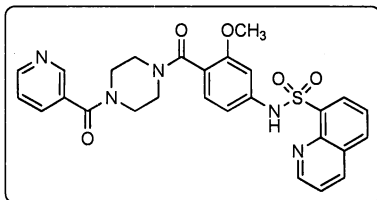
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(4-(trifluoromethyl)nicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bh):



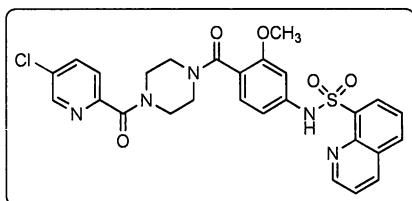
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 90,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 600,35 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(4-(trifluoromethyl)nicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bi):



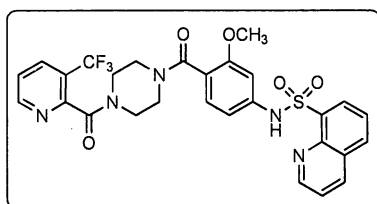
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,6 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 532,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-clopicolinoyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bj):



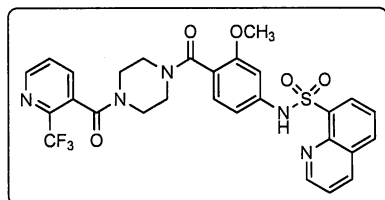
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,08%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(3-(trifluoromethyl)picolinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bk):



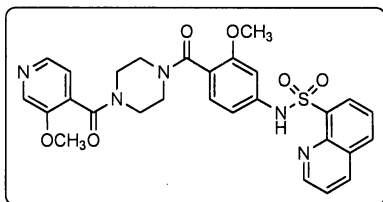
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,08%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(2-(trifluoromethyl)nicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bl):



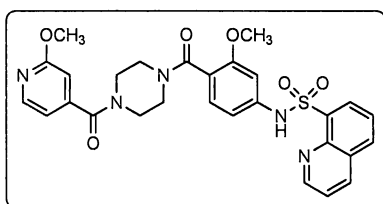
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(3-methoxyisonicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bm):



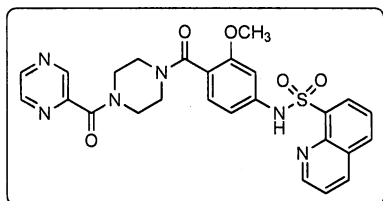
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 562,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(2-methoxyisonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bn):



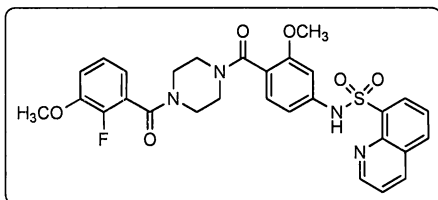
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 562,4 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(pyrazin-2-carbonyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bo):



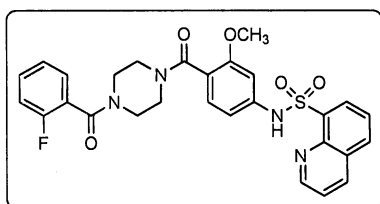
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 533,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-fluoro-3-methoxybenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bp):



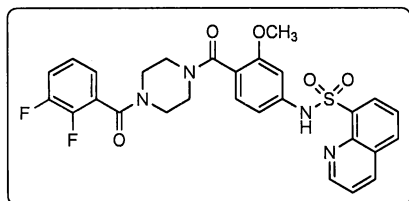
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 579,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Flobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (120bq):



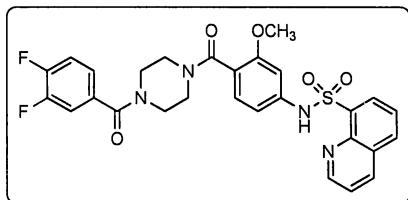
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 8,8 (m, 1H), 8,0 (m, 3H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 549,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,3-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (120br):



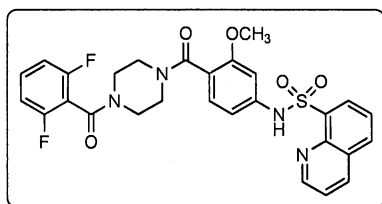
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 567,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3,4-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (120bs):



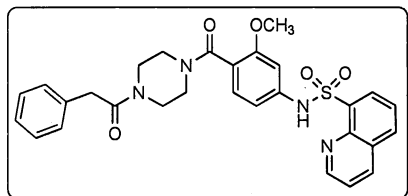
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,9% ; LCMS, m/z tìm thấy là 567,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-diflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (120bt):



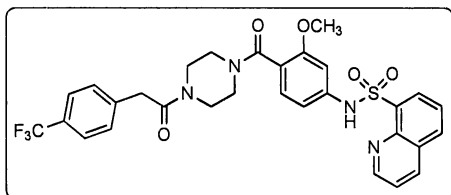
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 567,0 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxý-4-(4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bu):



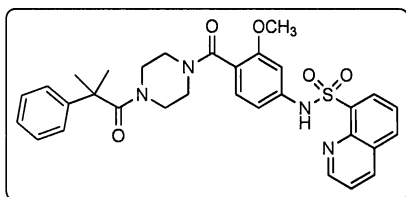
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 545,2 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxý-4-(4-(2-(4-(triflometyl)phenyl)axetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120bv):



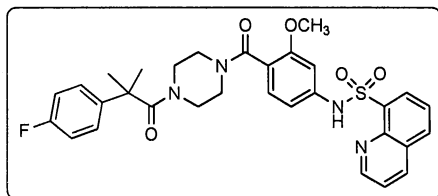
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 613,1 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(2-methyl-2-phenylpropanoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bw):



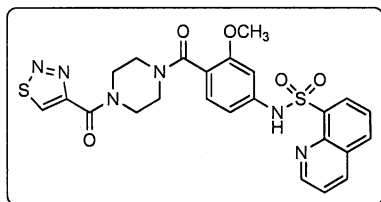
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 573,45 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-Fluorophenyl)-2-methylpropanoyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bx):



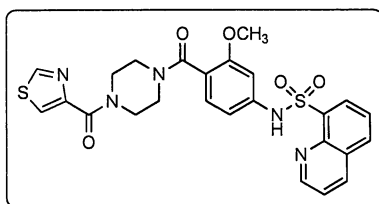
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 591,3($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Thiadiazol-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (120by):



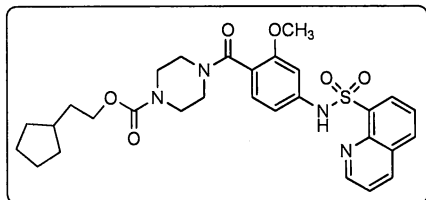
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 539,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Methoxy-4-(4-(thiazol-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120bz):



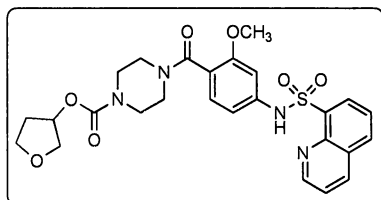
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 538,3 ($M+1$) $^+$.

2-Xyclopentyletyl 4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ca):



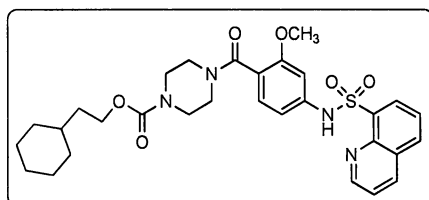
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 4H), 1,6 (m, 8 H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,7 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 567,1 ($M+1$) $^+$.

Tetrahydrofuran-3-yl 4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120cb):



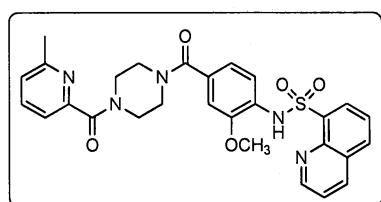
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,0 (m, 2H), 2,2(m, 1H), 3,0-3,6 (m, 4 H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 5,2 (s, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 541,05 ($M+I$) $^+$.

2-Xyclohexyletyl 4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120cc):



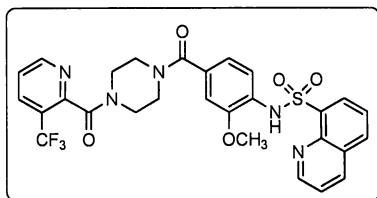
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 10H), 1,6-1,8(m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 581,4 ($M+I$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(6-metylpicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cd):



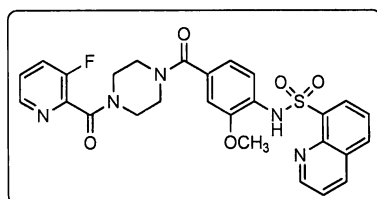
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1(s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,2(m, 1H), 7,4-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 546,3 ($M+I$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(3-(triflometyl)picolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ce):



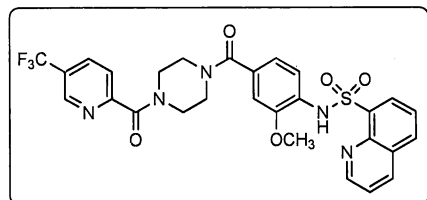
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,4-7,7 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Flopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cf):



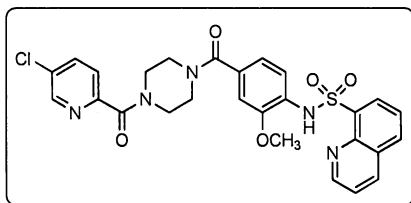
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 5H), 8,0 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(5-(triflometyl)picolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cg):



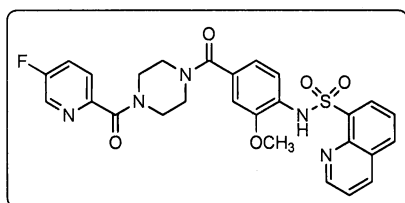
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-clopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ch):



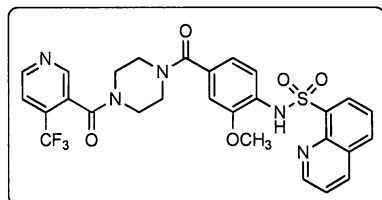
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Flopicolinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ci):



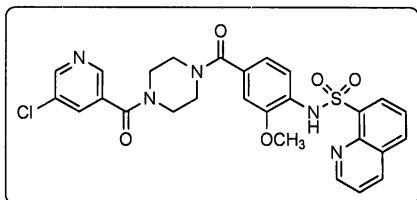
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(4-(triflometyl)nicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cj):



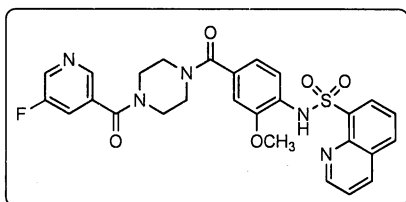
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-clonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120ck):



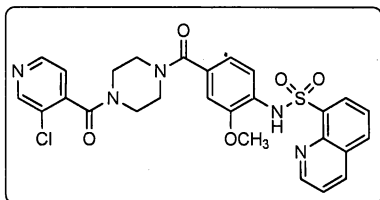
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Flonicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cl):



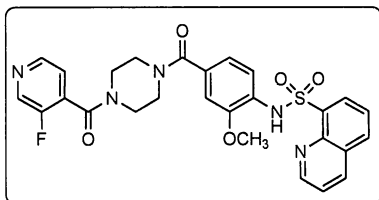
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 89,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-chloronicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cm):



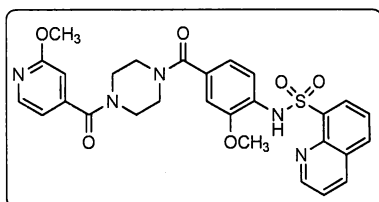
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 4H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoronicotinoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (120cn):



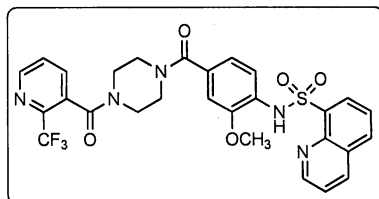
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,9%; LCMS, m/z tìm thấy là 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Methoxy-4-(4-(2-methoxyisonicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120co):



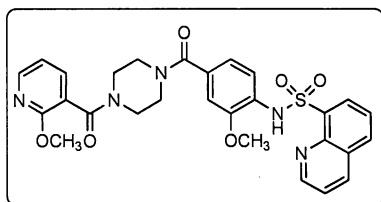
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,6-6,9 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 562,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Methoxy-4-(4-(2-(triflometyl)nicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120cp):



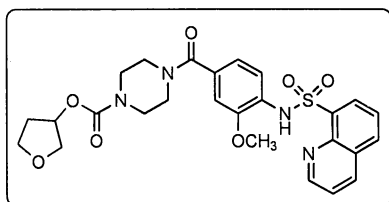
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Methoxy-4-(4-(2-metoxynicotinoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (120cq):



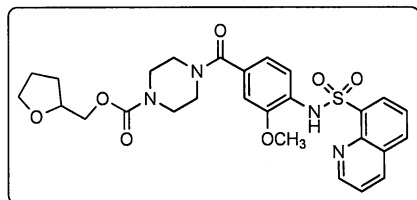
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 562,4 ($M+1$) $^+$.

Tetrahydrofuran-3-yl 4-(3-methoxy-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120cr):



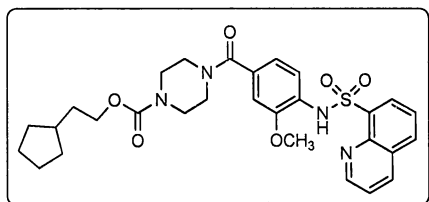
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,2 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 541,0 ($M+1$) $^+$.

(Tetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-(3-methoxy-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120cs):



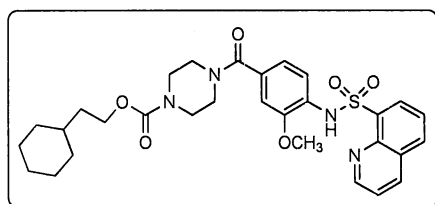
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 2H), 1,2 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 555,1 ($M+1$) $^+$.

2-Xyclopentyletyl 4-(3-methoxy-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120ct):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 6H), 1,6 (m, 12H), 2,0 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 589,1 ($M+1$) $^+$.

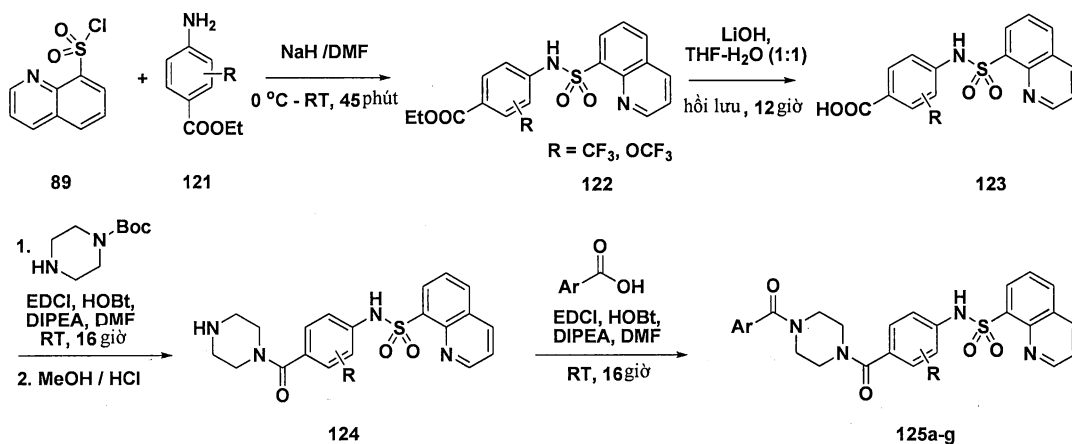
2-Xyclohexyletyl 4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (120cu):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,0 (m, 2H), 1,2 (m, 6H), 1,6 (m, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 581,4 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp dẫn xuất piperazin có vòng phenyl được thế 3-triflometyl hoặc 3-triflometoxy

Sơ đồ 18



Quy trình chung để tổng hợp sulfonamit 122: bổ sung từng phần natri hydrua (90,9mmol) vào dung dịch được khuấy của amin 121 (30,3mmol) trong DMF (20ml mỗi gm) trong môi trường khí nitơ ở 0°C và khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong

phòng. Sau đó, thêm quinolin-8-sulfonyl clorua 89 (8,94gm, 39,4mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Phần còn lại được pha loãng bằng hỗn hợp nước đá-EtOAc và độ pH được đưa đến 7,0 sử dụng dung dịch NaH_2PO_4 bão hòa. Sau đó, sản phẩm được chiết trong EtOAc, rửa với nước và nước muối biển, làm khô trên natri sulphat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô thu được (80%) sau đó được đưa đến bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

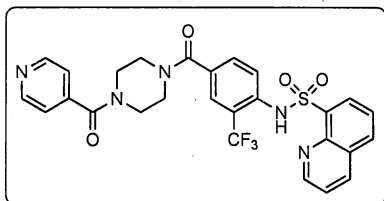
Quy trình chung tổng hợp sản phẩm thủy phân 123: bổ sung LiOH rắn (9,4gm, 224mmol) vào dung dịch được khuấy của sulfonamit 122 (22,4mmol) trong THF:H₂O (1:1) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được cho hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rửa với etyl axetat (2x 100 ml) để loại bỏ tạp chất không phân cực. Lọc nước được axit hóa (pH = 4) bằng dung dịch axit xitric. Kết tủa thu được được lọc và được làm khô bằng không khí. Lượng vết của nước được loại bằng cách đông chung cất với toluen. Chất rắn màu trắng nhạt thu được (80%) được dùng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung để tổng hợp sulfonamit 124: thêm EDCI (3,8g, 19,8mmol) và HOBT (2,67g, 19,8mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 123 (19,8mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (11ml, 59,45mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm Boc-piperazin (3,68g, 19,8mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 70 ml). Lọc hữu cơ được rửa với nước (3 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) để thu được sản phẩm tinh khiết, Boc-125 (8,0g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, mà được đưa qua xử lý với HCl metanol (100ml) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân cắt hoàn toàn nhóm Boc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng muối HCl. Dung dịch nước của muối được rửa với dietylete và được bazơ hóa bằng NaHCO_3 (pH = 10). Sản phẩm mong muốn sau đó được phân chia vào etyl axetat, làm khô với Na_2SO_4 khan và dung

môi được loại bỏ dưới áp suất thấp để thu được amin tự do 125 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (6,0g, 95%).

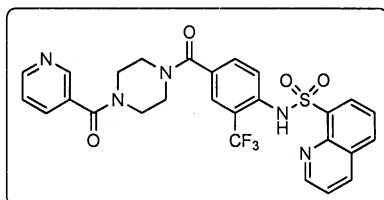
Quy trình chung để tổng hợp amit 125a-g: thêm EDCI (48mg, 0,2525mmol) và HOBT (34mg, 0,2525mmol) vào dung dịch được khuấy của Ar-COOH (0,2525mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (139μl, 0,7575mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Amin 124 (100mg, 0,2525mmol) sau đó được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 15 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica hoặc HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh khiết với hiệu suất 52-70%.

N-(4-(4-Isonicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125a):



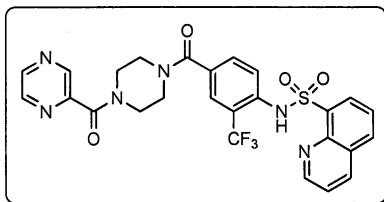
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,4-8,8 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 570,1 (*M*+1)⁺.

N-(4-(4-Nicotinoylpiperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125b):



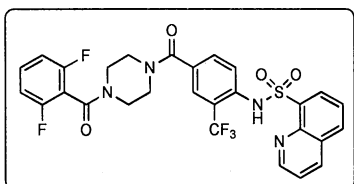
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 2H), 7,4-7,9 (m, 5H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,4-8,8 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 570,1 (*M*+1)⁺.

N-(4-(4-(Pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125c):



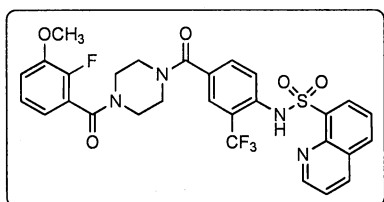
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,4-7,9 (m, 5H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,4-8,8 (m, 3H), 9,1 (m, 2H); HPLC độ tinh khiết: 90,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 571,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-điflobenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125d):



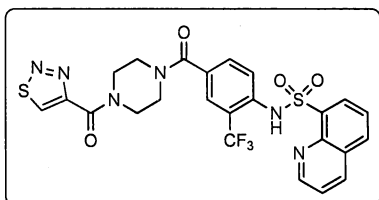
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,9 (m, 6H), 8,2-8,8 (m, 3H), 9,1 (m, 2H); HPLC độ tinh khiết: 90,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 571,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-flo-3-metoxybenzoyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125e):



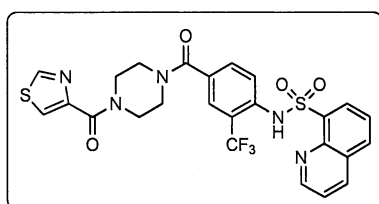
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,4-7,9 (m, 5H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 2H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 617,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Thiadiazol-4-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125f):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,4-7,9 (m, 4H), 8,1-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 2H), 9,2 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 557,1 ($M+1$) $^+$.

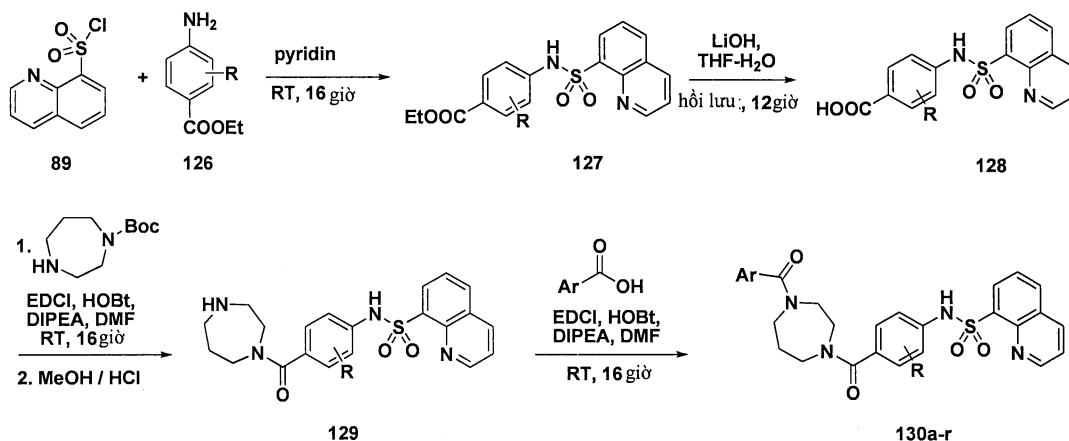
N-(4-(4-(Thiazol-4-cacbonyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (125g):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,4-7,9 (m, 3H), 8,1-8,6 (m, 4H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 576,1 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp hợp chất homopiperazin

Sơ đồ 19



Quy trình chung để tổng hợp sulfonamit 127: bổ sung pyridin (50 ml) vào dung dịch được khuấy của amin 126 (30,3mmol) trong môi trường khí nitơ ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, thêm quinolin-8-sulfonyl clorua 89 (8,94gm, 39,4mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong

phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Lượng vết của pyridin được loại bằng cách đồng chưng cất với toluen. Thêm dietylete vào phần còn lại thu được, và sản phẩm rắn được lọc và làm khô bằng không khí. Sản phẩm thô thu được (8,0gm, 74%) được dùng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

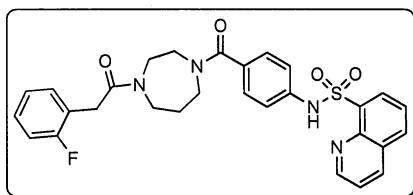
Quy trình chung để tổng hợp axit 128: bổ sung LiOH rắn (9,4gm, 224mmol) vào dung dịch được khuấy của sulfonamit 127 (22,4mmol) trong THF:H₂O (1:1) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được cho hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rửa với etyl axetat (2x 100 ml) để loại bỏ tạp chất không phân cực. Lớp nước được axit hóa (pH = 4) bằng dung dịch axit xitric. Kết tủa thu được được lọc và được làm khô bằng không khí. Lượng vết của nước được loại bằng cách đồng chưng cất với toluen. Chất rắn màu trắng nhạt thu được (80%) được dùng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung để tổng hợp amin 129: thêm EDCI (3,8g, 19,8mmol) và HOBT (2,67g, 19,8mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 128 (19,8mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (11ml, 59,45mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm Boc-homopiperazin (19,8mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 70 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) để thu được sản phẩm tinh khiết, Boc-129 (85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, mà được đưa qua xử lý với HCl metanol (100ml) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân cắt hoàn toàn nhóm Boc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng muối HCl. Dung dịch nước của muối được rửa với dietylete và được bazơ hóa bằng NaHCO₃ (pH = 10). Sản phẩm mong muốn sau đó được phân chia vào etyl axetat, làm khô với Na₂SO₄ khan và dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp để thu được amin tự do 129 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (92%).

Quy trình chung để tổng hợp amit 130a-r: thêm EDCI (48mg, 0,2525mmol) và HOBT (34mg, 0,2525mmol) vào dung dịch được khuấy của Ar-COOH (0,2525mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (139μl, 0,7575mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch)

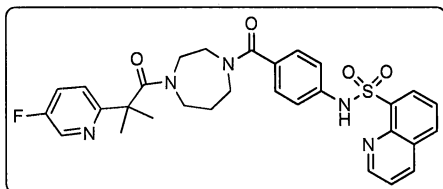
thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, amin 129 (0,2525mmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 15 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica hoặc HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh khiết với hiệu suất 54-72%.

N-(4-(4-(2-(2-Flophenyl)axetyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130a):



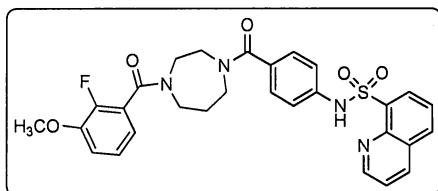
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,0-3,8 (m, 10H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 547,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(5-Flopyridin-2-yl)-2-metylpropanoyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130b):



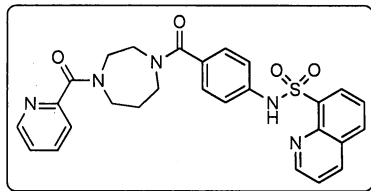
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4 (s, 6H), 3,0-3,8 (m, 10H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 575,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(3-metoxibenzoyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130c):



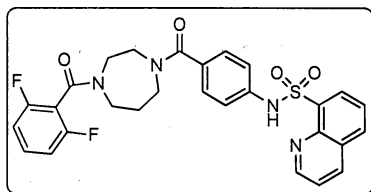
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,0-3,8 (m, 10H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 561,5 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Picolinoyl-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130d):



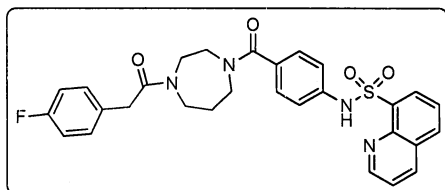
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,0 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-điflobenzoyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130e):



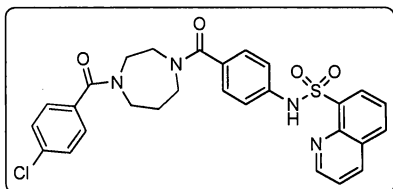
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,7%; LCMS, m/z tìm thấy là 551,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-Flophenyl)axetyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130f):



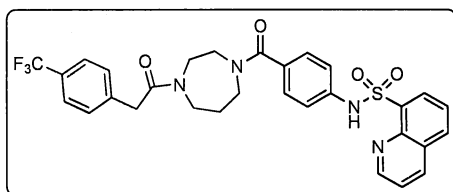
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 547,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-clobenzoyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130g):



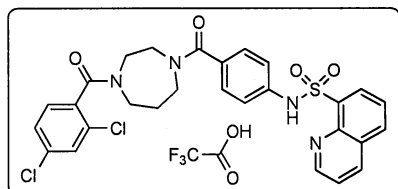
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 549,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-(Triflometyl)phenyl)acetyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130h):



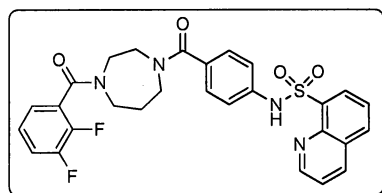
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 597,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,4-điclobenzoyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (130i):



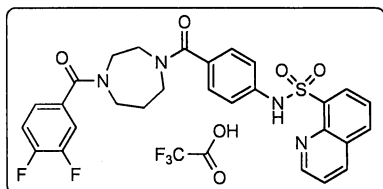
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,5 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 582,47 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,3-điflobenzoyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130j):



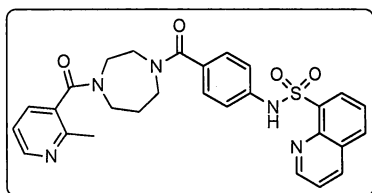
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,6%; LCMS, m/z tìm thấy là 549,5 ($M-1$) $^+$.

N-(4-(4-(3,4-điflobenzoyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit
2,2,2-trifloaxetat (130k):



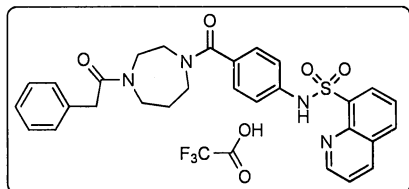
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 549,3 ($M-1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-metylnicotinoyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit
(130l):



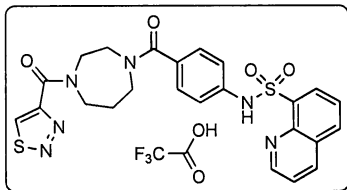
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 530,4 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Phenylaxetyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit
2,2,2-trifloaxetat (130m):



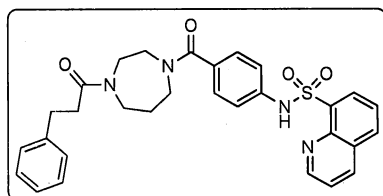
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 1,6-2,0 (s, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 6H), 9,1 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 529,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Thiadiazol-4-cacbonyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (130n):



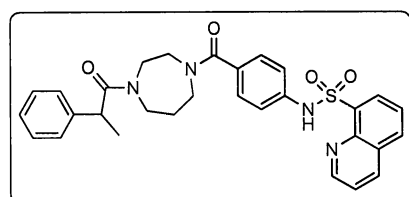
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 6H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,5%; LCMS, m/z tìm thấy là 523,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Phenylpropanoyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130o):



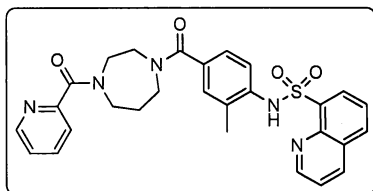
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 1,7 (t, 2H), 1,8 (t, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 6H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS, m/z tìm thấy là 543,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Phenylpropanoyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130p):



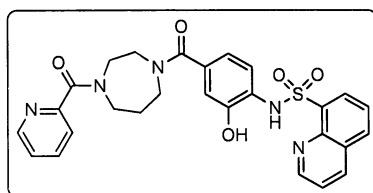
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,2 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 1H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 6H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,1%; LCMS, m/z tìm thấy là 543,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-metyl-4-(4-picolinoyl-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (130q):



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,2 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,3%; LCMS, m/z tìm thấy là 530,1 ($M+1$) $^+$.

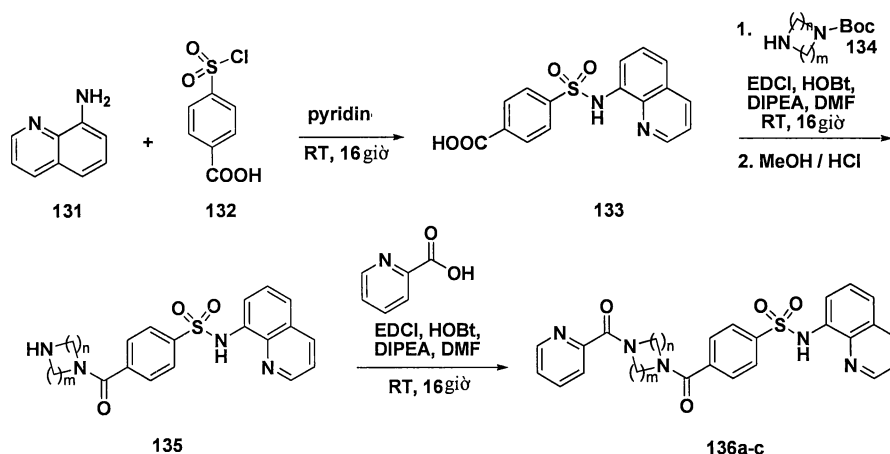
N-(2-Hydroxy-4-(4-picolinoyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (130r):



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,3-1,8 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 5,8 (s, 1H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H); 10,2 (s, 1H), HPLC độ tinh khiết: 98,0%; LCMS, m/z tìm thấy là 532,2 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp sulfonamid đảo có gốc piperazin

Sơ đồ 20



Quy trình chung để tổng hợp sulfonamid 133: bổ sung pyridin (50ml) vào dung dịch được khuấy của quinolin-8-amin 131 (30,3mmol) trong môi trường khí nitơ ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, thêm axit 4-(closulfonyl) benzoic (132, 30,3mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt

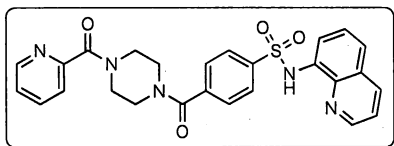
độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Lượng vết của pyridin được loại bằng cách đồng chưng cất với toluen. Thêm dietylete vào phần còn lại thu được, và sản phẩm rắn được lọc và làm khô bằng không khí. Sản phẩm thô thu được (74%) sau đó được đưa đến bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung để tổng hợp sulfonamid 135: thêm EDCI (3,8g, 19,8mmol) và HOBt (2,67 g, 19,8mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 133 (19,8mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (11ml, 59,45mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, amin bậc hai 134 (19,8mmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 70 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel 60-120, 2% MeOH-DCM) để thu được sản phẩm tinh khiết, Boc-135 (83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, mà được đưa qua xử lý với HCl metanol (100 ml) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân cắt hoàn toàn nhóm Boc, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp, để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng muối HCl. Dung dịch nước của muối được rửa với dietylete và được bazơ hóa bằng NaHCO_3 (pH = 10). Sau đó, sản phẩm mong muốn được phân chia vào etyl axetat, được làm khô với Na_2SO_4 khan và dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp để thu được amin tự do 135 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (95%).

Quy trình chung để tổng hợp amit 136a-c: thêm EDCI (48mg, 0,2525mmol) và HOBt (34mg, 0,2525mmol) vào dung dịch được khuấy của axit picolinic (0,2525mmol) trong DMF khan. Nhiệt độ của hỗn hợp được giảm đến 0°C, khi đó DIPEA (139 μ l, 0,7575mmol) được thêm vào trong môi trường khí nitơ và dung dịch (hoặc hỗn dịch) thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, amin 135 (100mg, 0,2525mmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết với etyl axetat (3 x 15 ml). Lớp hữu cơ được rửa với nước (3 x 10 ml), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô trên thiết bị làm bay hơi

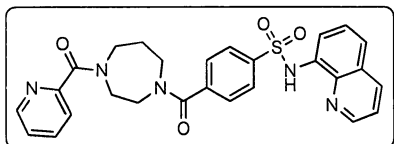
quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột silica hoặc HPLC điều chế để thu được sản phẩm tinh khiết với hiệu suất 55-76%.

4-(4-Picolinoylpiperazin-1-cacbonyl)-N-(quinolin-8-yl)benzensulfonamit (136a):



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 10H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (d, 2H), 8,8 (d, 2H), 10,2 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS, m/z tìm thấy là 502,1 ($M+1$) $^+$.

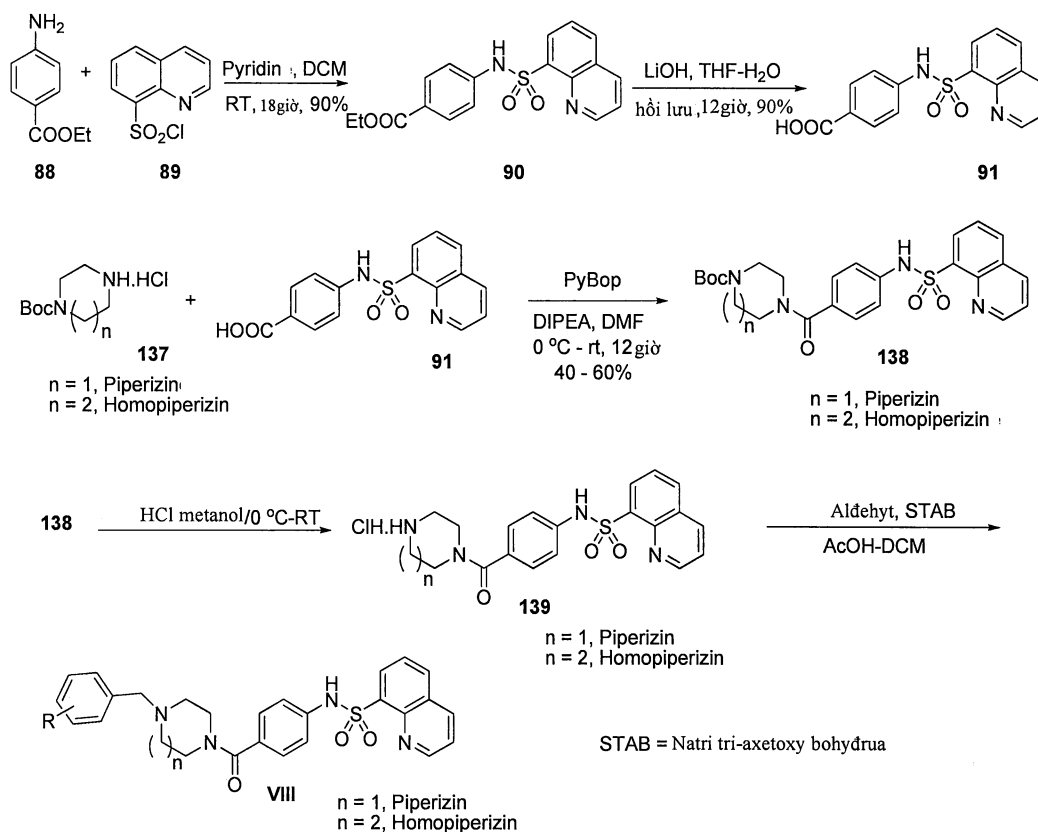
4-(4-Picolinoyl-1,4-điazepan-1-cacbonyl)-N-(quinolin-8-yl)benzensulfonamit (136b):



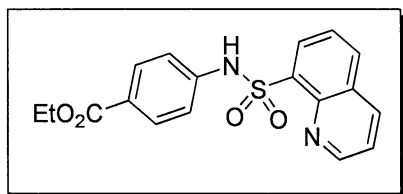
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,2 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 6H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,6-8,0 (m, 4H), 8,2-9,0 (m, 4H), 10,2 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,8%; LCMS, m/z tìm thấy là 516,2 ($M+1$) $^+$.

Tổng hợp chuỗi benzyl – Hợp chất gốc piperazin có vòng phenyl được thể

Sơ đồ 21

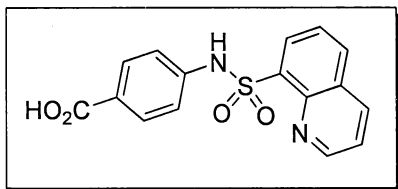


Tổng hợp etyl 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoat (90):



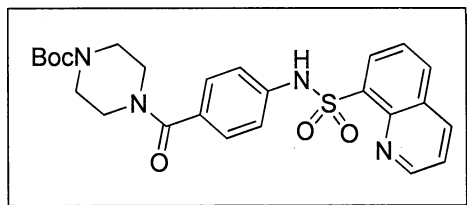
Thêm sulfonyl clorua 89 (27,56gm, 121,07mmol) vào dung dịch amin 88 (16gm, 96,85mmol) trong hỗn hợp (1:1) của DCM và pyridin ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thô được pha loãng bằng DCM, rửa với nước sau đó là HCl 1N. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm 90 với hiệu suất 98% (34gm).

Tổng hợp axit 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoic (91):



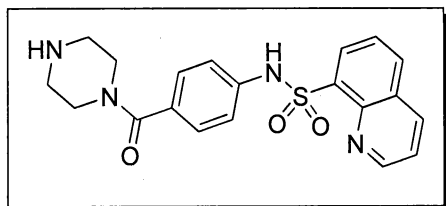
Bổ sung LiOH (20gm, 47,66mmol) vào dung dịch sulfonamit 90 (34gm, 95,5mmol) trong THF và nước (1:1) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thô được rửa với EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng axit xitric và lọc. Chất rắn thu được được rửa với Et₂O và được làm đồng sôi bởi toluen, dưới áp suất giảm để thu được axit 91 (30gm, hiệu suất 95,8%) mà được dùng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch thêm.

Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (138):



Bổ sung PyBoP (benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoni hexafluorophosphat) (4,75gm, 9,14mmol) vào dung dịch axit 91 (2gm, 6,09mmol) trong DMF ở 0°C và khuấy trong 5 phút. Sau đó, thêm piperizin/homopiperizin được bảo vệ bởi Boc 137 (1,13gm, 6,09mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong môi trường khí N₂ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước, làm khô trên Na₂SO₄, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel, 60-120 mắt lưới; MeOH-DCM, 2:8) để thu được sản phẩm 138 với hiệu suất 66% (2gm).

Tổng hợp N-(4-(piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (139):

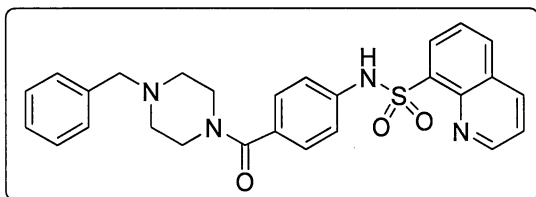


Bổ sung amin được bảo vệ bởi Boc 138 (2gm, 4,03mmol) vào dung dịch MeOH·HCl, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, rửa với nước sau đó là bổ sung NaHCO₃ và chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm 139 (1,5gm, hiệu suất 94,30%).

Quy trình chung để tổng hợp hợp chất (VIII-1)-(VIII-216):

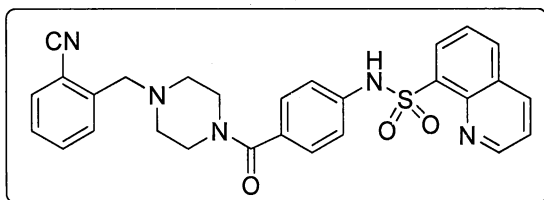
Bổ sung axit axetic (0,2mL) vào dung dịch gồm amin 139 (0,25mmol) và aldehyt (0,27mmol) thích hợp trong DCM ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Sau đó, thêm STAB (0,26gm, 1,26mmol) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thô được pha loãng bằng DCM, rửa với nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silicagel, 60-120 mắt lưới; MeOH-DCM, 2:8) để thu được sản phẩm (VIII-1)-(VIII-216) với hiệu suất 32-45%.

N-(4-(4-benzylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-1):



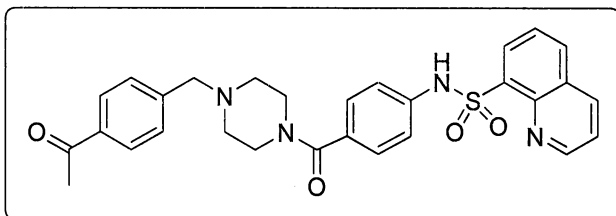
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,7%; LCMS: 487 (*M*+ 1).

N-(4-(4-(2-xyanobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-2):



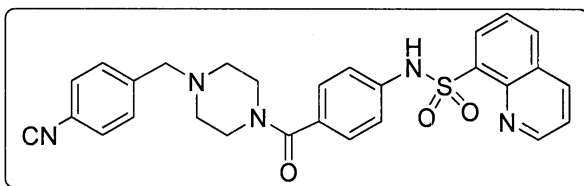
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-8,1 (m, 4H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS: 512,3 (*M*+ 1).

N-(4-(4-(4-axetylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-3):



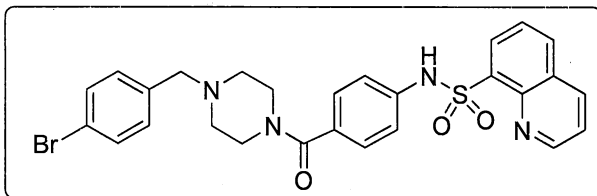
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,60-7,71 (m, 2H), 8,01-8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết : 97,8%; LCMS: 529,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-cyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-4):



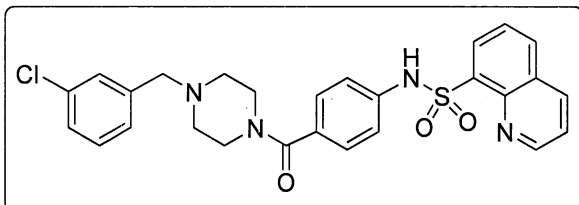
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,8%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-brombenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-5):



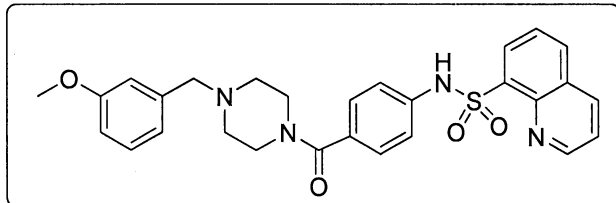
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,3%; LCMS: 566,1 ($M+1$).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-6):



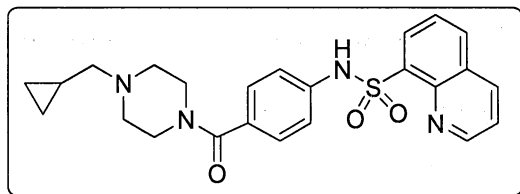
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,8-7,04 (m, 4H), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 4H), 8,0-8,6 (m, 3H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,5%; LCMS: 522,1 ($M+1$).

N-(4-(4-(3-metoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-7):



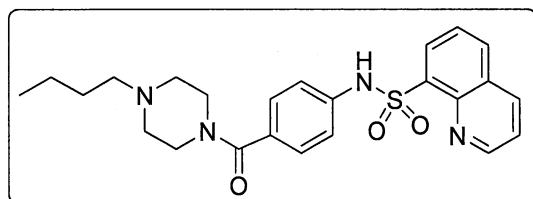
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,68 (br s, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,06 (m, 4H), 7,18 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,8%; LCMS: 517,1 ($M+1$).

N-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-8):



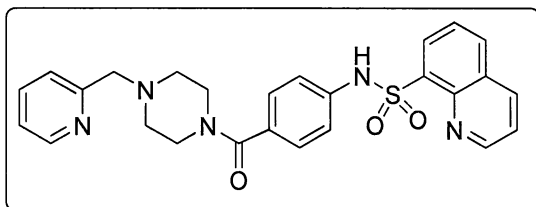
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,2 (t, 2H), 1,3 (t, 2H), 1,31-1,35 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,06 (m, 6H), 7,25-7,42 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,81%; LCMS: 451,3 ($M+1$).

N-(4-(4-butylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-9):



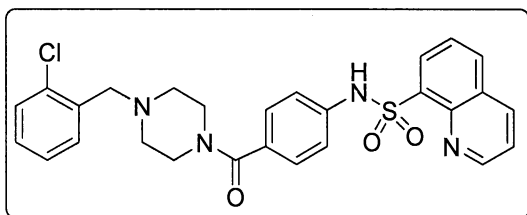
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25-1,3 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 2,40 (s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,06 (m, 6H), 7,25-7,42 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS: 453,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-10):



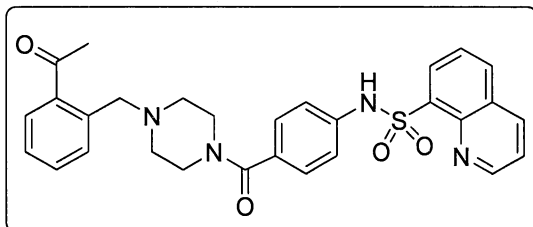
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5 (s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,3-7,4 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,8%; LCMS: 488,1 ($M+1$).

N-(4-(4-(2-clobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-11):



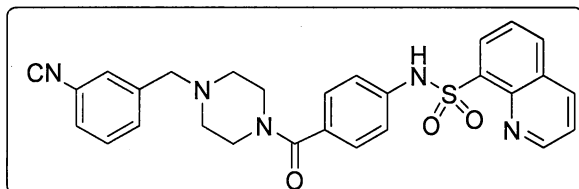
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5 (s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 4H), 8,0-8,35 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,8%; LCMS: 522,1 ($M+1$).

N-(4-(4-(2-acetylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-12):



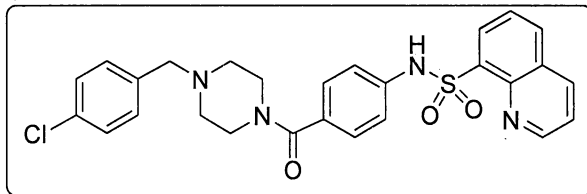
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,45-7,7 (m, 4H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,3%; LCMS: 529,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(3-cyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-13):



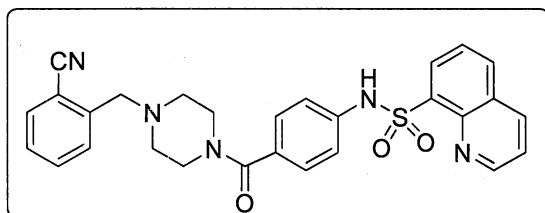
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-8,1 (m, 4H), 10,35 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; MS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-14):



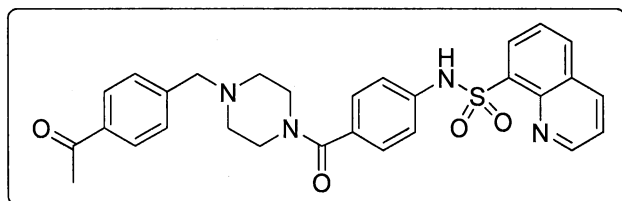
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,3%; LCMS: 522,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(2-xyanobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-15):



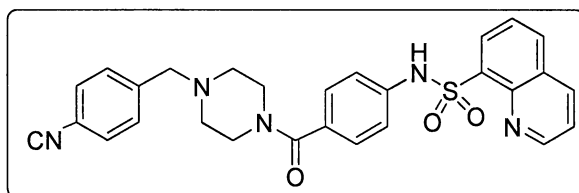
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,5 (s, 2H), 3,68 (br s, 4H), 3,4-3,6(m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 4H), 8,0-8,35 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,1%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-axetylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-16):



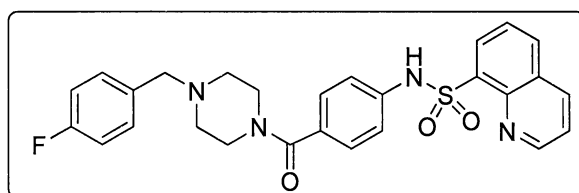
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0-8,28 (m, 2H), 10,3 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,8%; LCMS: 529,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-xyanobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-17):



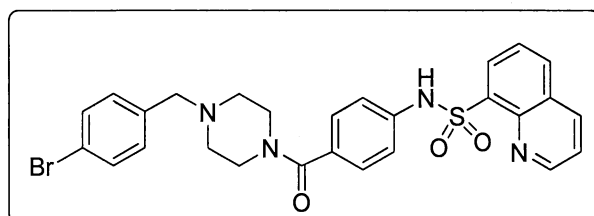
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (br d, 4H), 3,38 (br d, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 10,3 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,8%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-18):



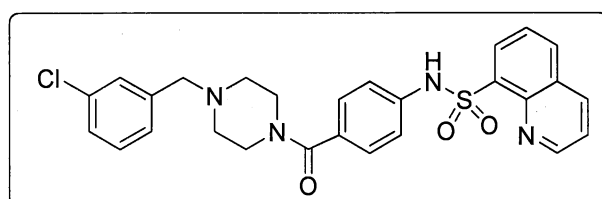
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 6,94 (t, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,62%; LCMS: 505 (M^++1).

N-(4-(4-(4-brombenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-19):



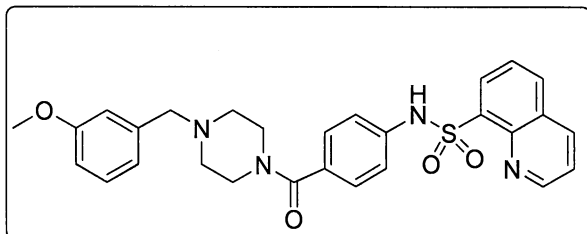
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,21%; LCMS: 567 (M^+).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-20):



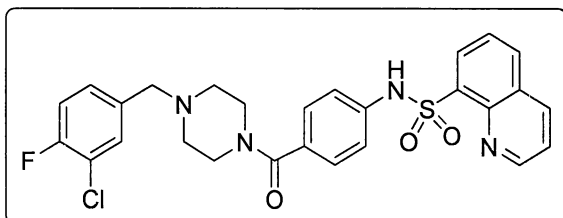
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,16 (t, 3H), 7,21-7,28 (m, 5H), 7,56-7,62 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,41%; LCMS: 567 ($M^+ + 2$).

N-(4-(4-(3-metoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-21):



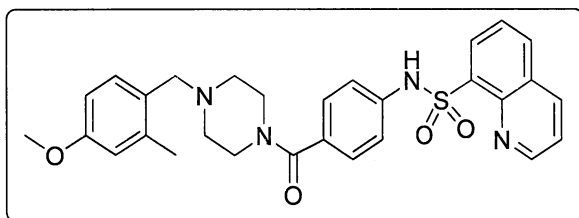
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,10 (q, 4H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,26%; LCMS: 539 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(3-clo-4-flobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-22):



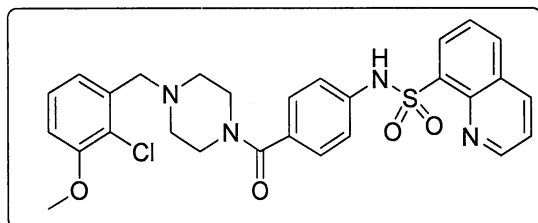
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,10 (br s, 4H), 3,84 (br s, 4H), 4,19 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,82%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(4-metoxy-2-metylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-23):



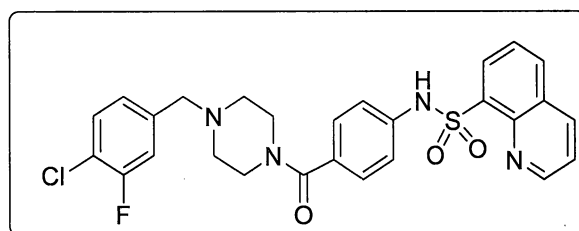
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (s, 3H), 2,80 (br s, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (br s, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,98%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-clo-3-metoxibenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-24):



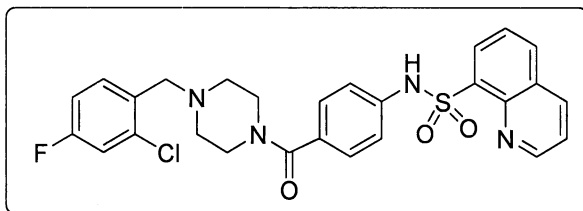
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,41 (br s, 4H), 3,18 (br s, 4H), 3,81 (br s, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,46%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-(4-clo-3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-25):



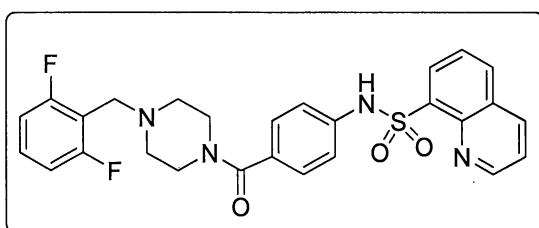
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,15 (br s, 4H), 3,84 (br s, 4H), 4,19 (s, 2H), 7,13-7,24 (m, 6H), 7,48 (t, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,24%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2-clo-4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-26):



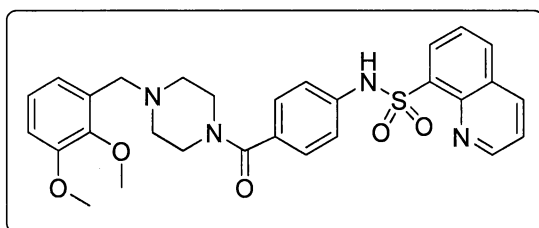
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 4H), 3,21 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,56%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,6-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-27):



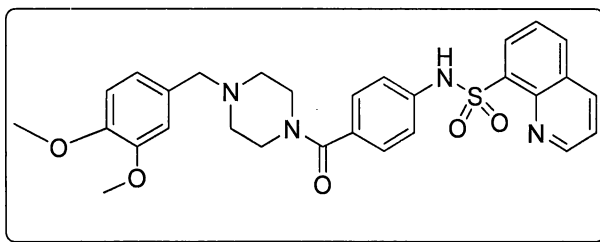
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,07 (br s, 4H), 3,81 (s, 4H), 4,38 (s, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,26%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3-đimetoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-28):

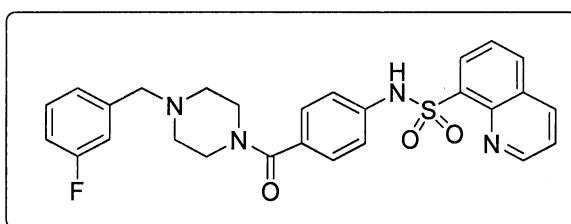


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,63 (br s, 4H), 3,57 (br s, 4H), 3,90 (d, 6H), 4,18 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 6H), 7,58-7,64 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,41%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4-đimetoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-29):

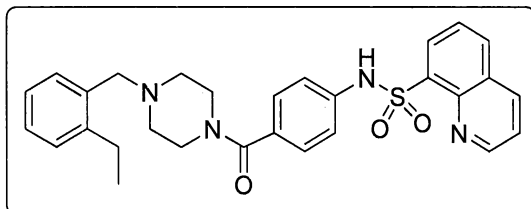


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,63 (br s, 4H), 3,57 (br s, 4H), 3,90 (d, 6H), 4,18 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,46%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$). N-(4-(4-(3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-30):



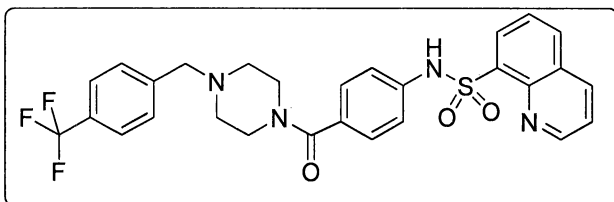
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,09 (br s, 4H), 3,85 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06-7,21 (m, 6H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,92%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-ethylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-31):



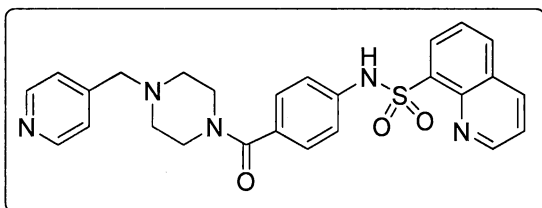
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22 (t, 3H), 2,41 (br s, 4H), 2,68 (q, 2H), 3,64 (br s, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,22%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-32):



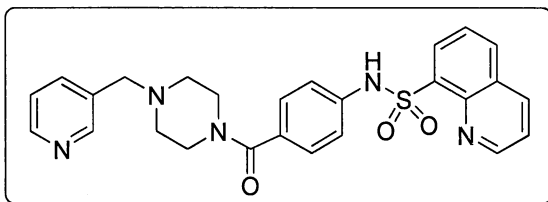
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,18 (br s, 4H), 3,83 (br s, 4H), 4,25 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,60-7,78 (m, 4H), 8,07 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,72%; LCMS: 555 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)benzoyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-33):



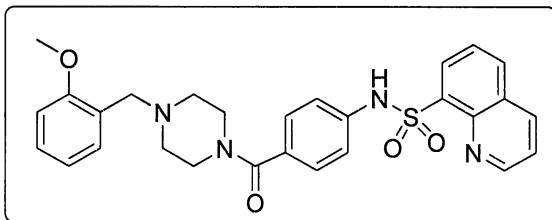
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (br s, 4H), 3,33 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 3H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,79 (br s, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,4%; LCMS: 488,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-yl)benzoyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-34):



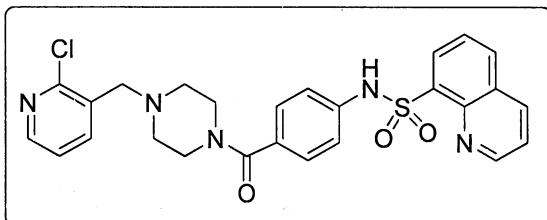
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (br s, 4H), 3,33 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 3H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51-8,59 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,50%; LCMS: 488,0 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)benzoyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-35):



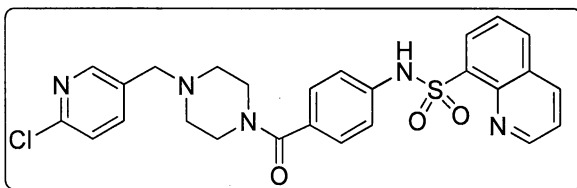
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,42 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,70 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,83-6,93 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51-8,59 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,9%; LCMS: 517,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((2-clopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-36):



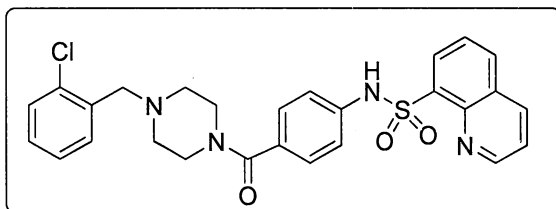
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (br s, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,6%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-((6-clopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-37):



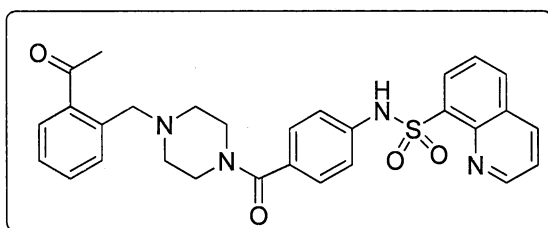
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (br s, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,22%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-(2-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-38):



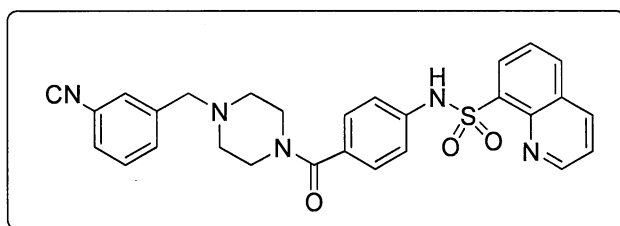
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (br d, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,08-7,24 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,59-7,7,65 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,42%; LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(2-acetylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-39):



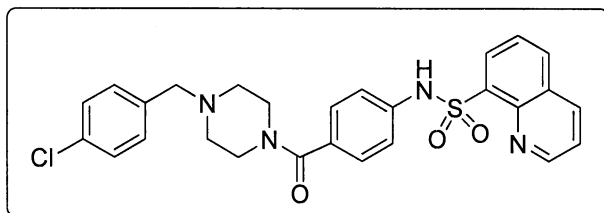
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,32%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-cyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-40):



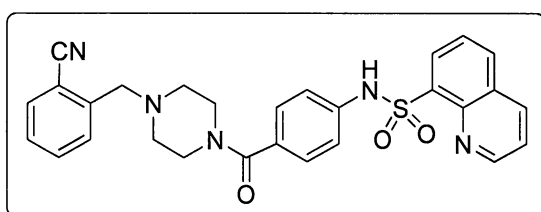
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,43 (br d, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,68 (s, 4H), 7,08 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC: 98,2%; LCMS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-41):



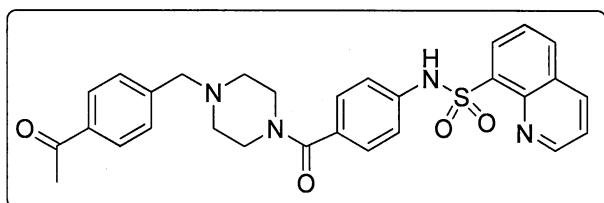
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (br d, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,9%; LCMS: 521 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-cyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-42):



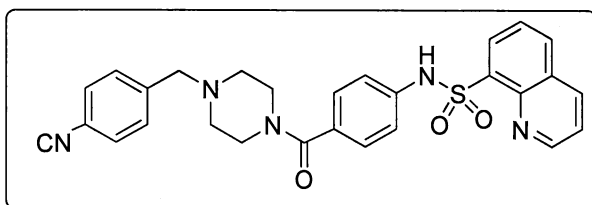
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,70%; ESMS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-acetylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-43):



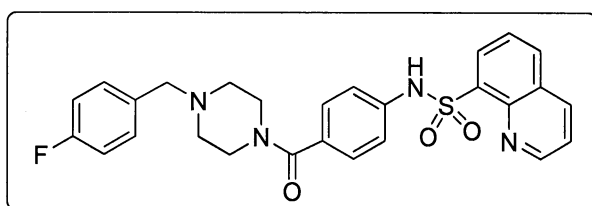
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,34 (br s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,23%; ESMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-cyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-44):



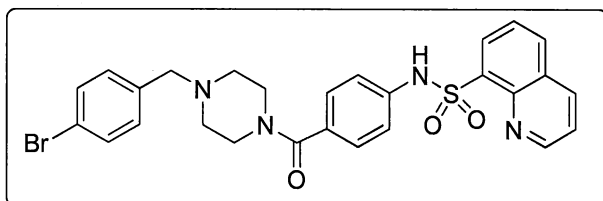
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,38 (br s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,71%; LCMS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-45):



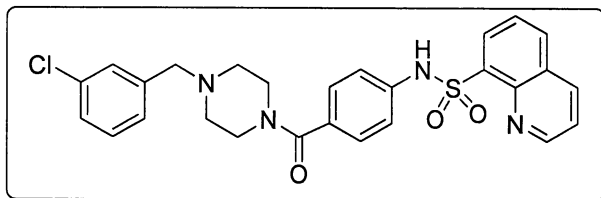
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 6,94 (t, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,7%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-brombenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-46):



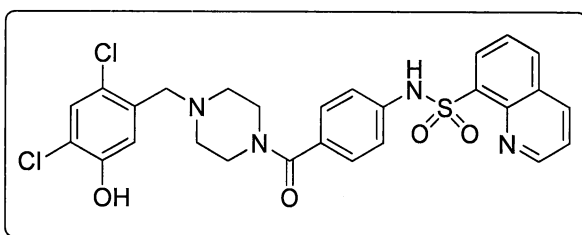
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (t, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS: 567 ($M^+ + 2$).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-47):



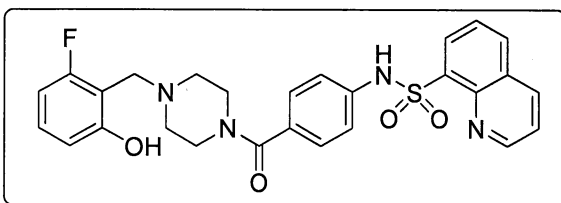
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (br d, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,98%; ESMS: 521 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-điclo-5-hydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-49):



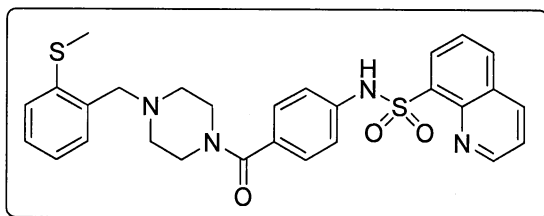
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,48 (br s, 4H), 3,70 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10- 7,20 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,42%; LCMS: 571 (M^+).

N-(4-(4-(2-flo-6-hydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-50):



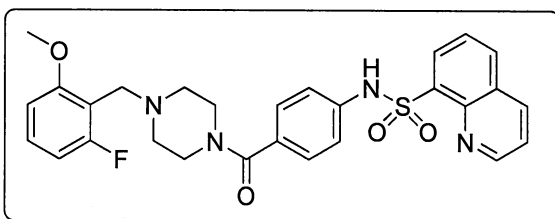
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,39 (s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,56-6,62 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,89%; LCMS: 521 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-(metylthio)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-51):



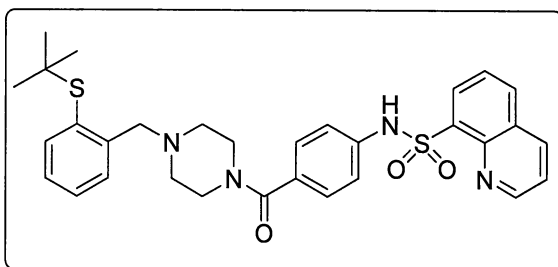
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,35 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,26 (s, 3H), 7,30 (q, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,14%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-52):



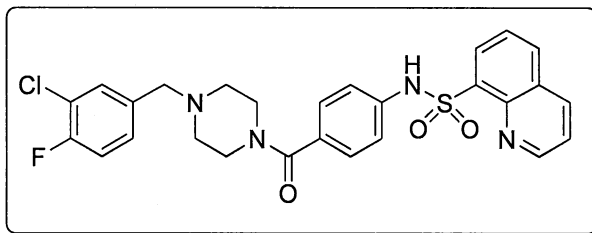
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,62 (br s, 4H), 3,80 (s, 2H), 6,78 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,30 (q, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,18%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-(tert-butylthio)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-53):



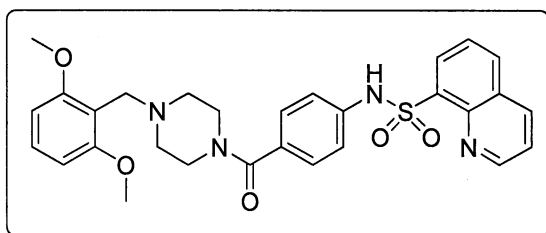
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,24 (s, 9H), 2,37 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,78 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,92%; LCMS: 575 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-chloro-4-fluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-54):



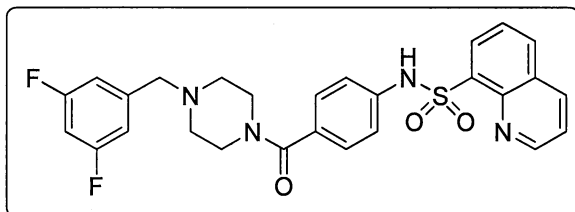
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,29 (br s, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,06-7,18 (m, 4H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,47%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,6-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-55):



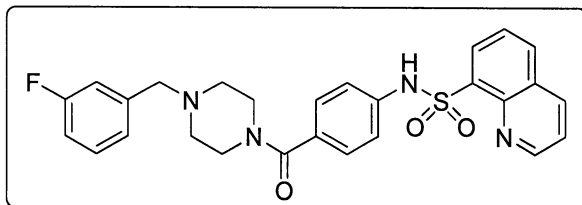
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,50 (br s, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 7,10 (s, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,09%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-56):



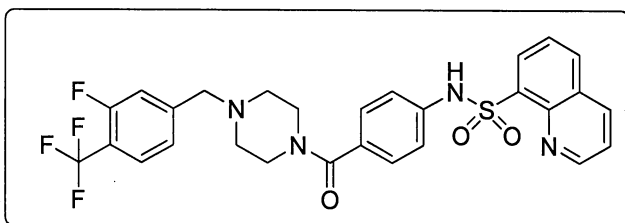
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (br s, 4H), 3,45 (s, 3H), 7,01 (d, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,47%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-57):



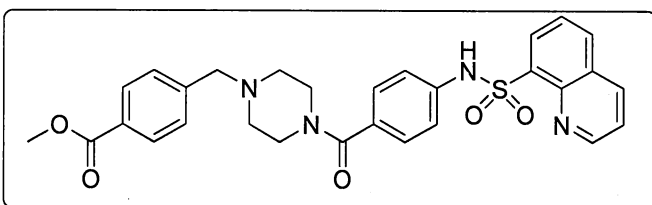
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (br s, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,10-7,21 (m, 6H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,31%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-58):



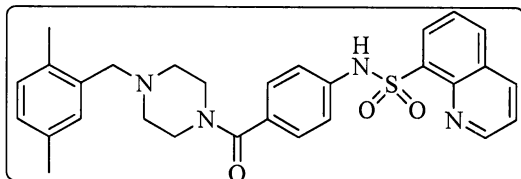
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (br s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,59 (s, 3H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,39(d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,69%; LCMS: 595 ($M^+ + 23$).

metyl 4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (VIII-59):



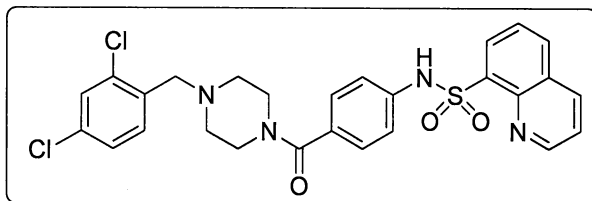
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (br s, 4H), 3,43 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,46(d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,92%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,5-dimethylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-60):



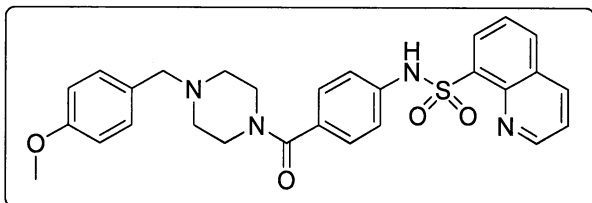
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s, 6H), 2,41 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,31(s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,73%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-diclobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-61):



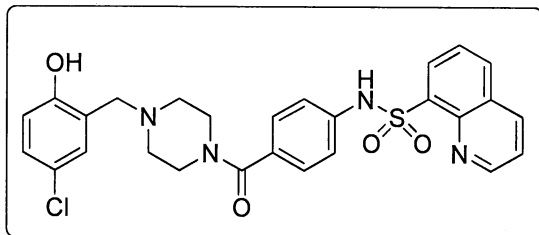
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,10 (q, 4H), 7,39(d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,34%; LCMS: 555 (M^+).

N-(4-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-62):



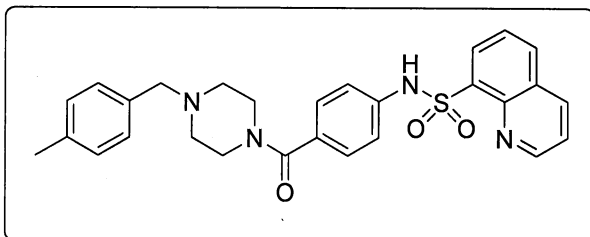
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,52 (br s, 4H), 3,79 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,10-7,21 (m, 5H), 7,31(s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,49%; LCMS: 539 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(5-clo-2-hydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-63):



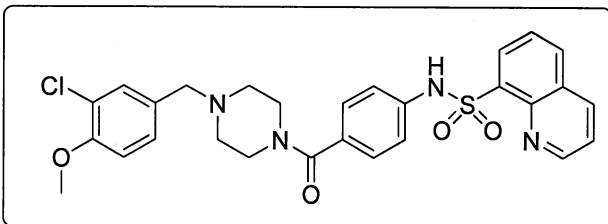
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,06-7,21 (m, 6H), 7,70-7,81 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,02%; LCMS: 537 (M^+).

N-(4-(4-(4-methylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-64):



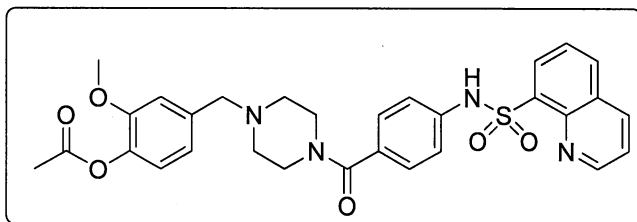
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (s, 4H), 3,42 (s, 4H), 3,46 (s, 2H), 7,06-7,20 (m, 8H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,59%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-clo-4-metoxibenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-65):



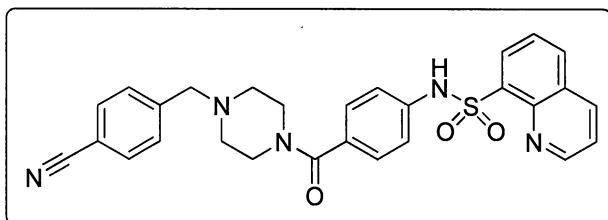
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (br s, 4H), 3,45 (br s, 6H), 3,81 (s, 3H), 7,04-7,21 (m, 6H), 7,31 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,70%; LCMS: 551 (M^+).

2-metoxi-4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl axetat (VIII-66):



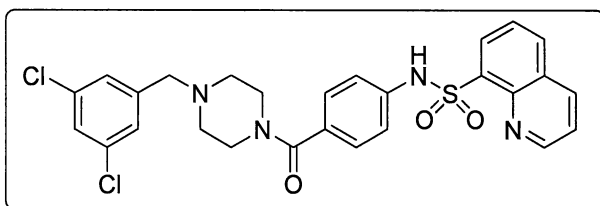
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (s, 3H), 2,38 (br s, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,90%; LCMS: 575 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-xyanobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-67):



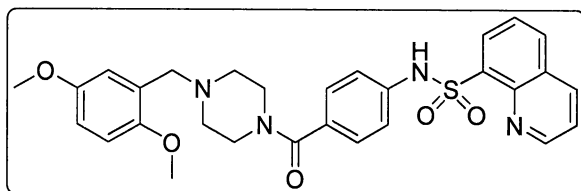
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23 (br s, 4H), 3,41 (br s, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,06 (q, 4H), 7,22 (s, 2H), 7,62-7,76 (m, 4H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,87%; MS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-điclobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-68):



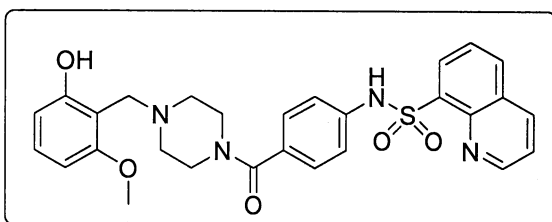
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,44 (s, 2H), 7,08 (q, 3H), 7,30 (2H), 7,41 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,83%; LCMS: 555 (M^+).

N-(4-(4-(2,5-dimetoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-69):



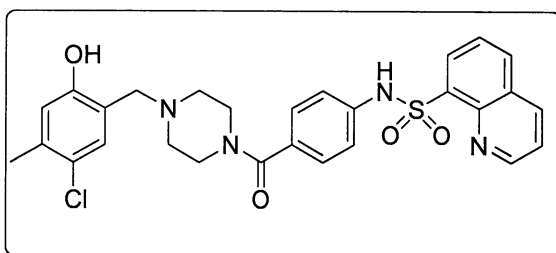
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23 (br s, 4H), 3,40 (s, 4H), 3,61 (d, 6H), 3,72 (s, 2H), 6,82 (d, 3H), 7,02-7,10 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,63%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-6-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-70):



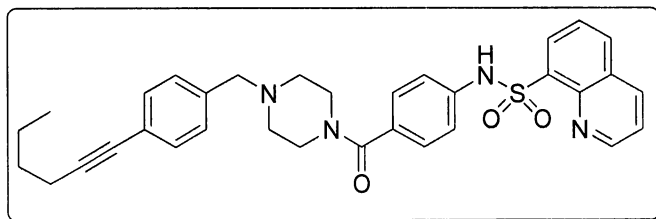
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (br s, 4H), 3,54 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 6,36 (d, 1H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,03%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(5-chloro-2-hydroxy-4-methylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-71):



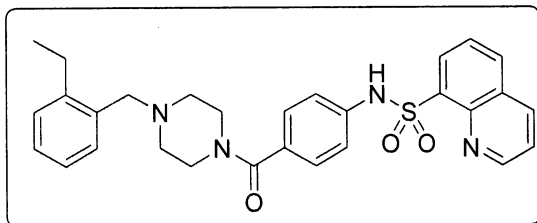
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,18 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 3,41 (s, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,65-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,25%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-(4-(hex-1-ynyl)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-72):



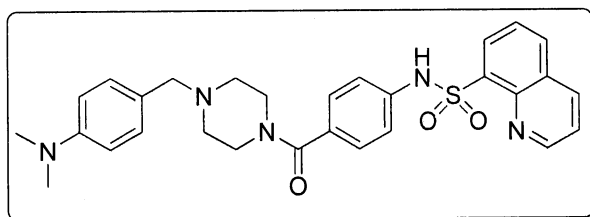
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,93 (t, 3H), 1,38-1,41 (m, 4H), 2,22 (br s, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 7,00-7,12 (m, 4H), 7,22 (dd, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 10,36 (s, 1H); HPLCP độ tinh khiết: 99,84%; LCMS: 567 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-ethylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-73):



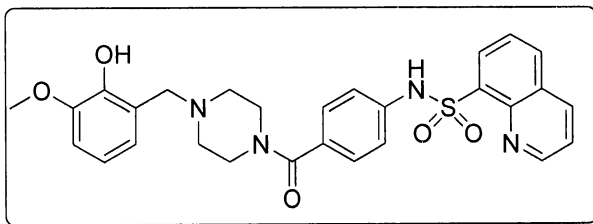
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,12 (t, 3H), 2,23 (br s, 4H), 2,62 (q, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,43 (br s, 4H), 7,04-7,20 (m, 5H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,83%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(dimethylamino)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-74):



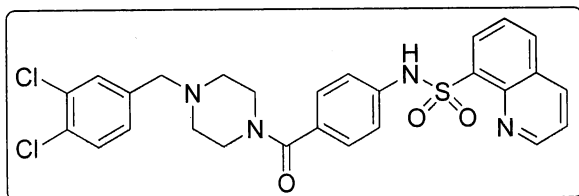
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,21 (br s, 4H), 2,81 (s, 6H), 3,41 (br s, 6H), 6,61 (d, 2H), 7,01-7,11 (m, 6H), 7,48 (d, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,86%; LCMS: 552 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-75):



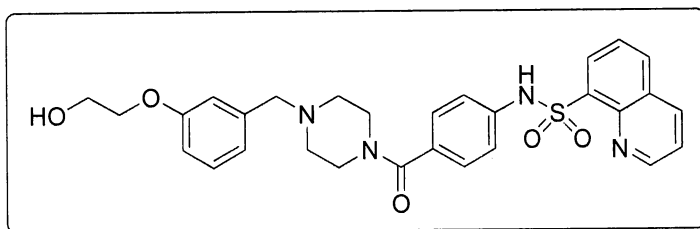
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,66 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,20 (q, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,76%; LCMS: 555 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(3,4-điclobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-76):



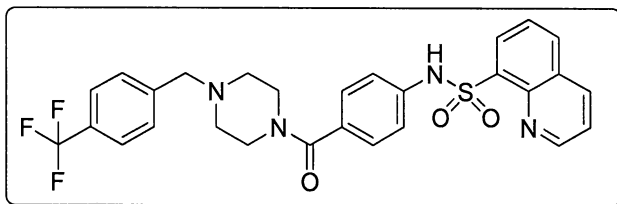
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (br s, 4H), 3,41 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 7,05 (q, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,35%; LCMS: 555 (M^+).

N-(4-(4-(3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-77):



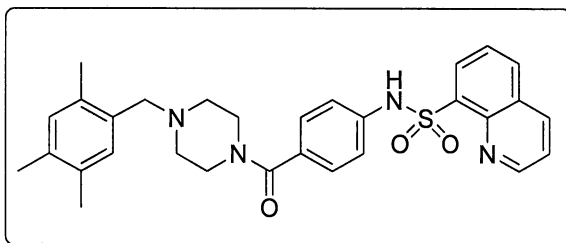
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23 (br s, 4H), 3,40 (s, 4H), 3,69 (q, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,79-7,01 (m, 3H), 7,12 (q, 4H), 7,18 (t, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,11%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(triflormethyl)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid
(VIII-78):



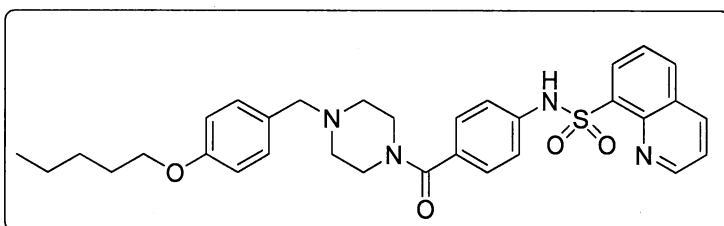
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (br s, 4H), 3,46 (br s, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,08 (q, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,60-7,70 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,28%; LCMS: 555 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4,5-trimethylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid
(VIII-79):



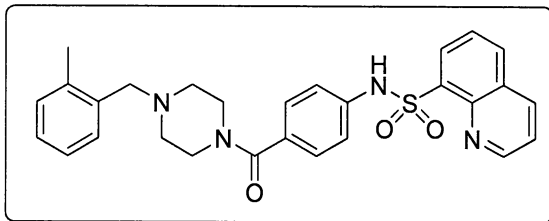
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,12 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,23 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,08 (q, 4H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,58%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(pentyloxy)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid
(VIII-80):



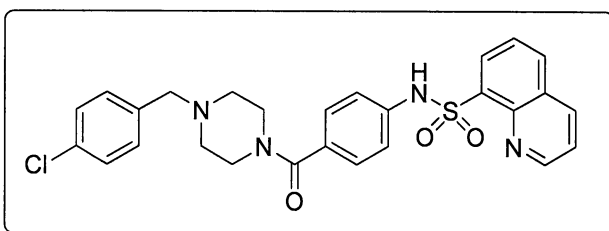
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H), 1,65 (năm đỉnh, 2H), 2,22 (br s, 4H), 3,38 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,08-7,14 (m, 6H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,80%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-methylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-81):



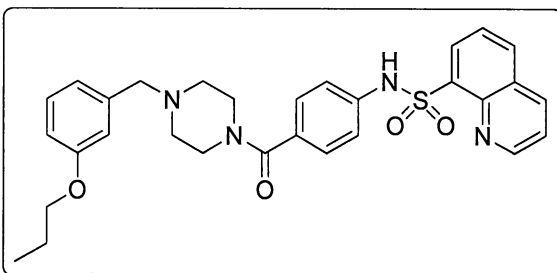
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (s, 3H), 2,36 (br s, 4H), 3,38 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 7,05-7,20 (m, 6H), 7,65-7,74 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,75%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-82):



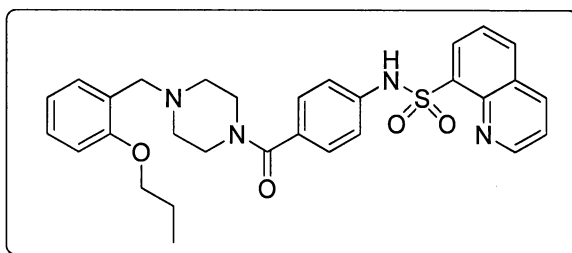
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,61%; LCMS: 522,0 (M^+).

N-(4-(4-(3-propoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-83):



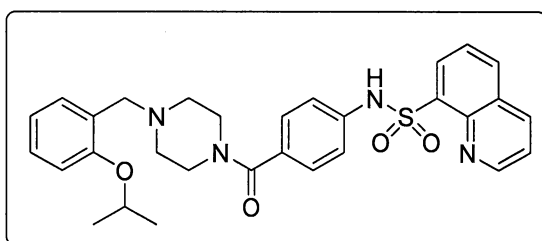
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,97 (t, 3H), 1,70 (q, 2H), 2,32 (s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,22 (br s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,36 (t, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,57%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-propoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-84):



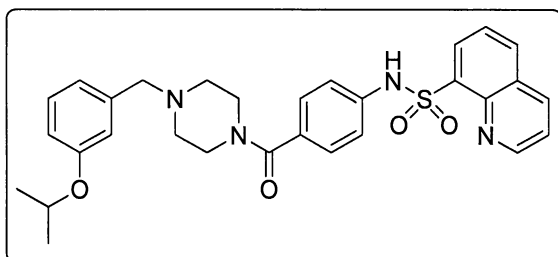
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,97 (t, 3H), 1,70 (q, 2H), 2,36 (br s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,22 (br s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,40 (br s, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,12%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-isopropoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-85):



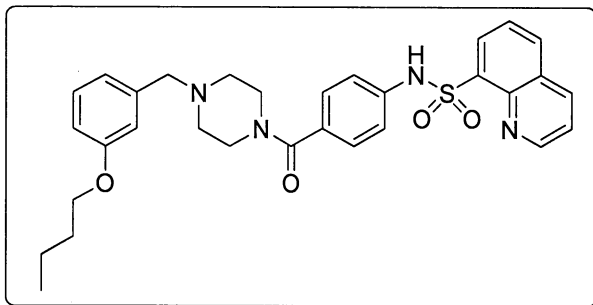
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,37 (d, 6H), 3,12 (br s, 3H), 4,25 (br s, 2H), 4,71-4,75 (m, 1H), 7,01 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,42 (br s, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,17%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-isopropoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-86):



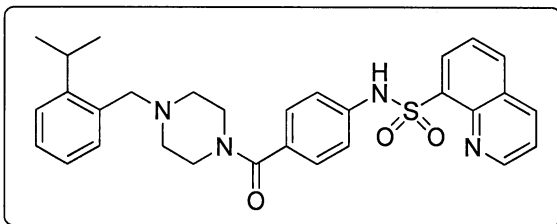
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,29 (d, 6H), 2,36 (br s, 4H), 3,02 (br s, 4H), 4,25 (s, 2H), 4,62 (sáu đỉnh, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 10,57 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,11%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-butoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-87):



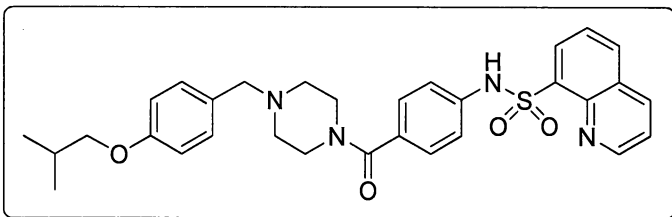
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90 (t, 3H), 1,21 (sáu đỉnh, 2H), 1,64 (năm đỉnh, 2H), 2,31 (br s, 4H), 3,36 (br s, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,17 (q, 4H), 7,31 (s, 2H), 7,63-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,06%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-isopropylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-88):



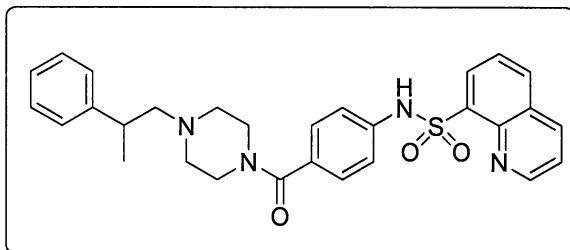
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,17 (d, 6H), 3,10 (br s, 4H), 3,21 (br s, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (sáu đỉnh, 1H), 7,18 (dd, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,21 (br s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,16%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-isobutoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-89):



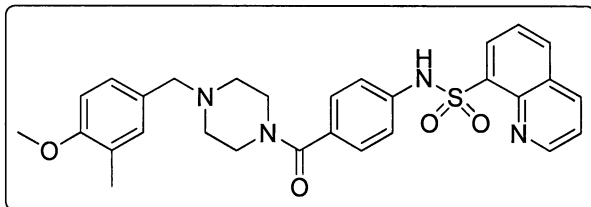
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,96 (d, 6H), 2,00 (bảy đỉnh, 1H), 2,99 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 3,70 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,18 (dd, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,06%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-phenylpropyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-90):



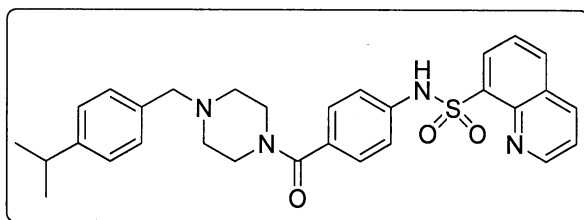
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 3H), 2,99 (br s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 7,17 (d, 4H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,63-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,24 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,88%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-metoxy-3-metylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-91):



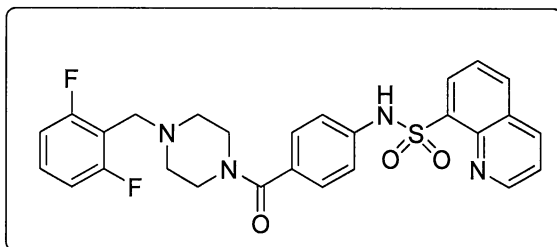
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s, 3H), 3,02 (br s, 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,30 (br s, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,86%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-isopropylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-92):



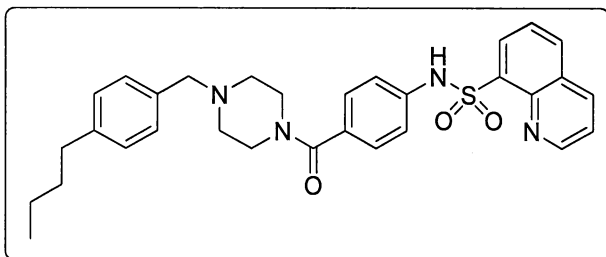
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (d, 6H), 2,31 (br s, 4H), 2,95 (năm đỉnh, 1H), 3,42 (br s, 4H), 4,22 (br s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (q, 4H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,92%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

Hợp chất N-(4-(4-(2,6-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-93):



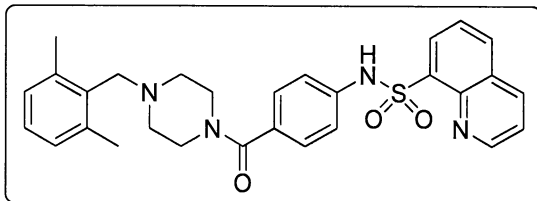
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (br s, 4H), 3,44 (br s, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,02-7,26 (m, 5H), 7,56 (br s, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,64%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-butylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-94):



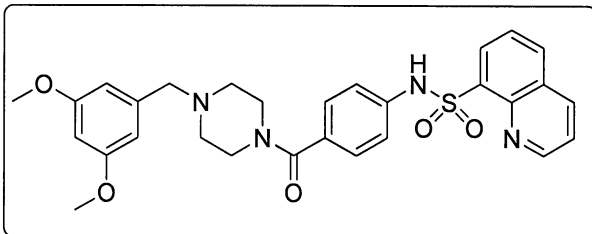
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, 3H), 1,25 (sáu đỉnh, 2H), 1,32 (năm đỉnh, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,01 (br s, 4H), 3,12 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 4,21 (s, (2H), 7,11 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,98%; LCMS: 543 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,6-dimethylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-95):

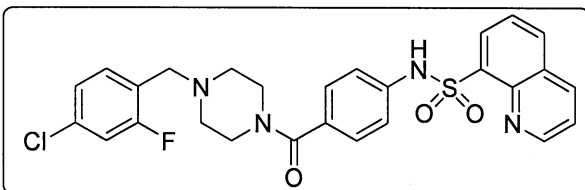


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (s, 6H), 2,41 (br s, 4H), 3,02 (br s, 2H), 3,20 (br s, 2H), 4,21 (br s, 2H), 7,05 (d, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,76%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-96):

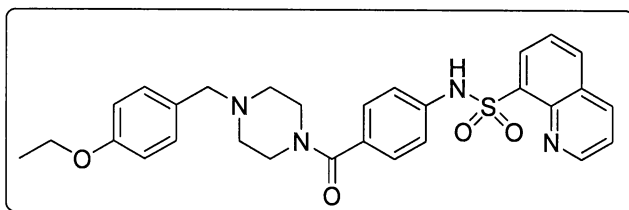


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,44 (br s, 4H), 3,72 (d, 6H), 4,19 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,18 (dd, 4H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 10,51 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,00%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$). N-(4-(4-(4-chloro-2-fluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-97):



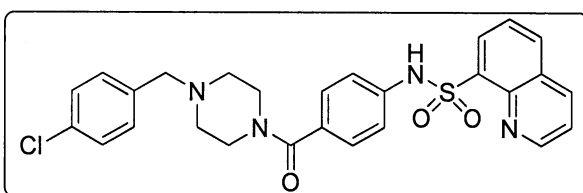
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,46 (br s, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,22 (q, 4H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,14 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,85%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(4-ethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-98):



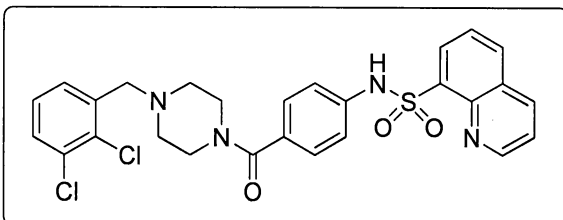
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,23 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,83%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-99):



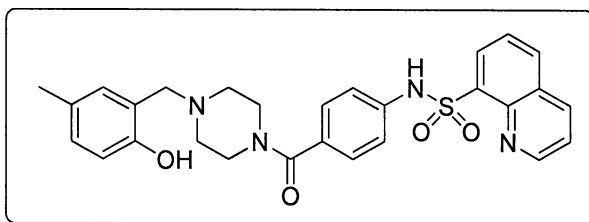
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,34 (br s, 4H), 3,23 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,16-7,20 (m, 4H), 7,37-7,57 (m, 4H), 7,79-7,84 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,75%; LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-100):



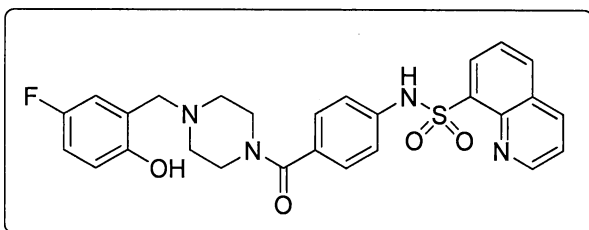
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,62 (br s, 4H), 3,81 (s, 2H), 7,21 (q, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,15%; LCMS: 555 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-5-metylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-101):



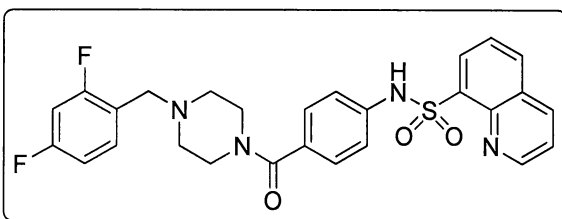
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) δ : 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,14 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,02%; LCMS: 517 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(5-fluoro-2-hydroxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-102):



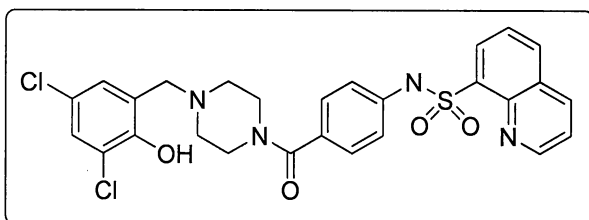
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,30 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,04-7,18 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,41 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,95%; LCMS: 521 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(2,4-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (103):



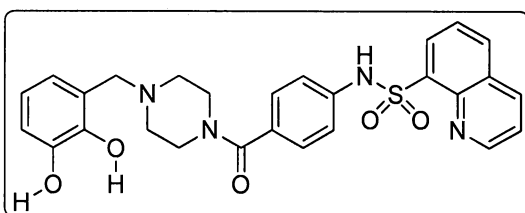
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,36 (br s, 4H), 3,3 (br s, 4H), 3,7 (s, 2H), 7,05-7,22 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,24%; LCMS: 523,1 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(3,5-điclo-2-hydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-104):



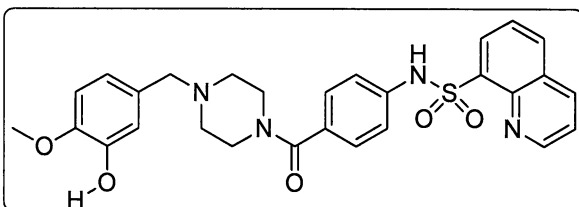
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,2 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,95%; LCMS: 572,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3-dihydroxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-105):



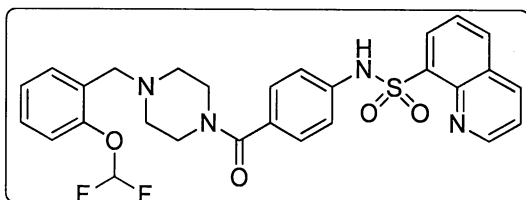
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,30 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 3,76 (s, 2H), 4,2 (br s, 2H), 7,19-7,23 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,9%; LCMS: 519,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-106):



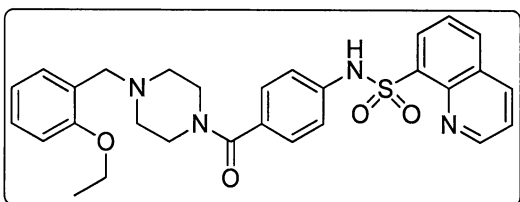
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,19 (br s, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,5%; LCMS: 533,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-(difluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-107):



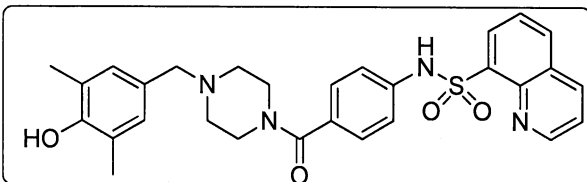
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,7 (s, 1H), 3,19 (br s, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 6,97-7,0 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,4%; LCMS: 553,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-etoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-108):



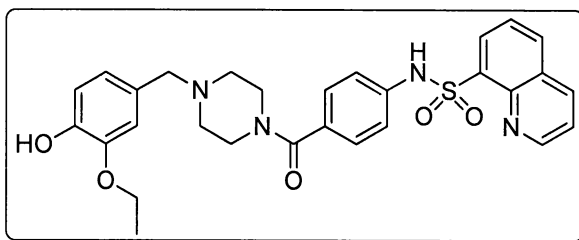
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,89 (t, 3H), 3,19 (br s, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 3,91 (q, 2H), 6,97-7,0 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,2%; LCMS: 553,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-hydroxy-3,5-đimetylbenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-109):



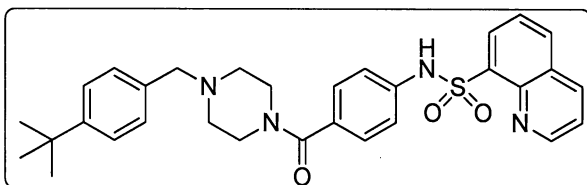
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,2 (s, 6H), 3,19 (br s, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 6,97-7,0 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS: 531,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-etoxy-4-hydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-110):



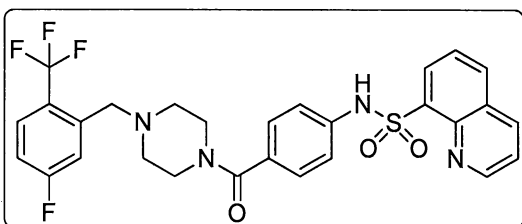
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (t, 3H), 2,42 (br s, 4H), 3,25-3,95 (m, 4H), 3,42 (q, 2H), 3,60 (br s, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,29%; LCMS: 546,1 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-(tert-butyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-111):



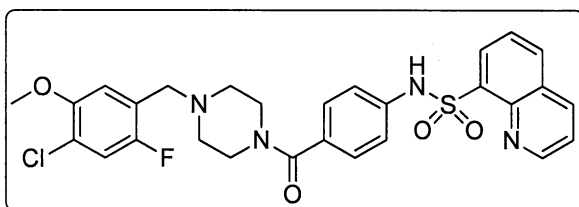
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,30 (s, 9H), 2,56 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,68 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,45 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,45 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,54 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,47%; LCMS: 543,0 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(5-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-112):



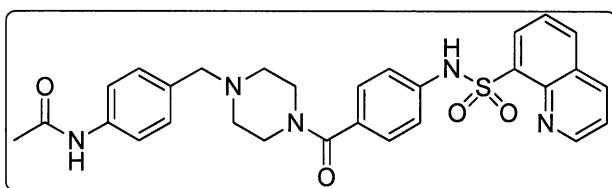
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,45 (br s, 4H), 3,2-3,6 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,59-7,74 (m, 4H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (m, 2H), 9,16 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,35%; LCMS: 573,1 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-chloro-2-fluoro-5-methoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-113):



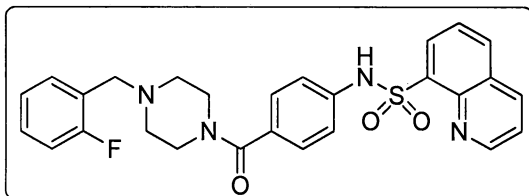
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,91 (br s, 4H), 3,77 (br s, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,13 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,42%; LCMS: 569 (M⁺ + I).

N-(4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)acetamid
(VIII-114):



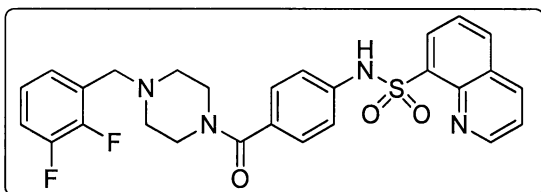
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 3H), 3,01 (br s, 4H), 3,20 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,60 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,84%; LCMS: 544,1 (M⁺+I).

N-(4-(4-(2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-115):



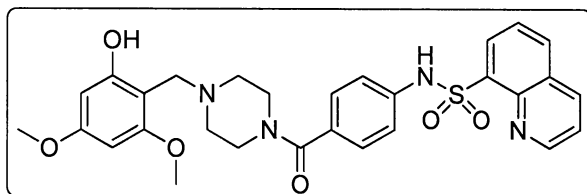
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₆) δ: 3,01 (br s, 4H), 3,20 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,02-7,20 (m, 5H), 7,24-7,41 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (t, 2H), 9,12 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,03%; LCMS: 505 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(2,3-diflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-116):



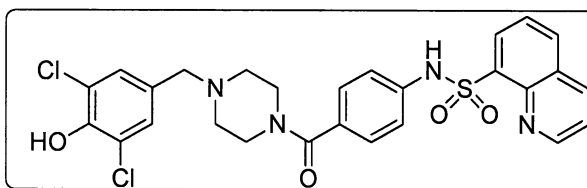
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) δ : 3,01 (br s, 4H), 3,20 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,16-7,34 (m, 6H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,12 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,11%; LCMS: 523,2 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-4,6-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-117):



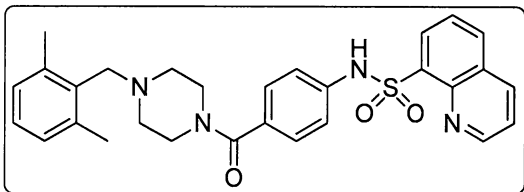
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,15 (br s, 2H), 3,2-3,6 (br s, 6H), 3,39 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,17 (d, 2H), 7,22 (q, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,17 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,92%; LCMS: 563 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-dichloro-4-hydroxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-118):



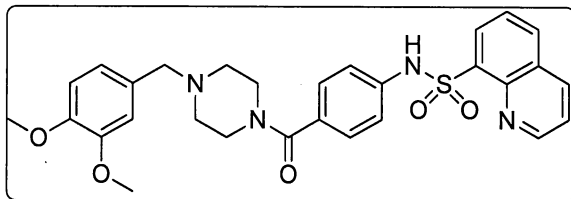
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,04 (br s, 2H), 3,30 (br s, 4H), 4,12 (s, 4H), 4,2 (s, 1H), 7,21 (dd, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,69-7,78 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (d, 2H), 10,59 (s, 1H), ; HPLC độ tinh khiết: 93,26%; LCMS: 571,3 (M^+).

N-(4-(4-(2,6-dimethylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-119):



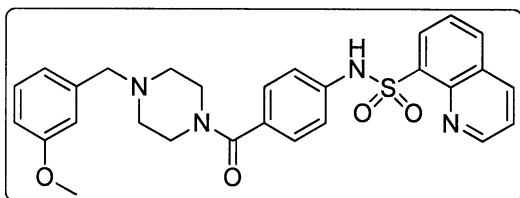
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,44 (s, 6H), 3,34 (s, 6H), 3,39 (br s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,19-7,30 (m, 6H), 7,63-7,70 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,10%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-120):



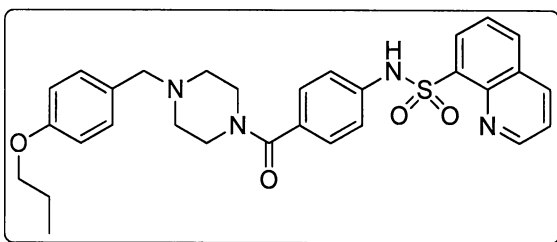
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,4-3,6 (br s, 2H), 3,85 (d, 6H), 4,1 (s, 6H), 4,29 (s, 2H), 7,02 (d, 3H), 7,21-7,27 (m, 4H), 7,63-7,72 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,14 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,44%; LCMS: 547 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-121):



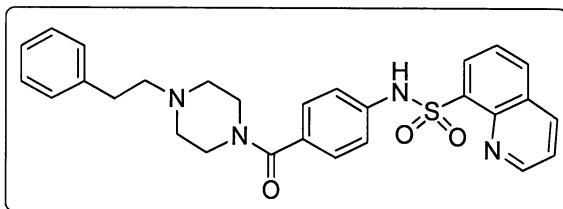
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,81 (br s, 4H), 3,20 (br s, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,01 (t, 2H), 7,20 (t, 3H), 7,39 (t, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,14 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,82%; LCMS: 517 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-propoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-122):



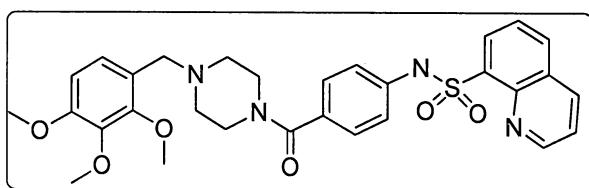
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,01 (t, 3H), 1,78 (sáu đỉnh, 2H), 3,2-3,85 (br s, 4H), 3,9-4,0 (br s, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,21 (q, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,67%; LCMS: 545 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-123):



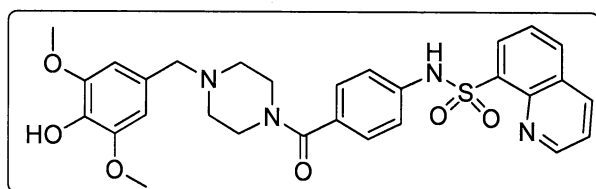
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,8 (br s, 2H), 3,2-3,89 (m, 6H), 7,04-7,32 (m, 4H), 7,59-7,63 (m, 6H), 8,01 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,43%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-124):



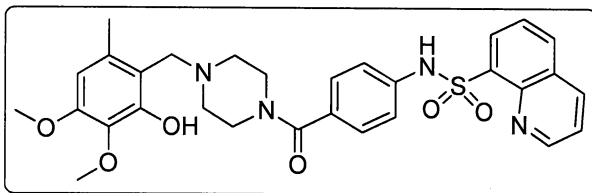
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,01 (br s, 2H), 3,32-3,71 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (br s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,18 (d, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,84%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-125):



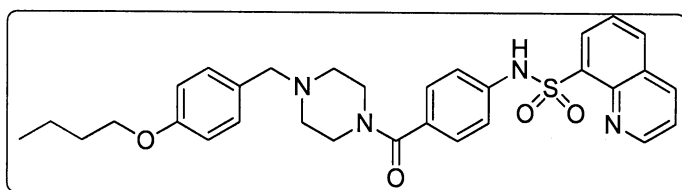
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,01 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 3,3-3,7 (m, 6H), 3,79 (s, 6H), 6,75 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,21%; LCMS: 563 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-126):



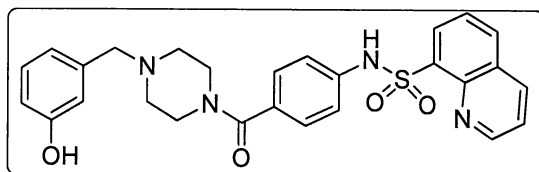
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,11 (s, 3H), 3,18 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,20 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,78 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 10,53 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,01%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-butoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-127):



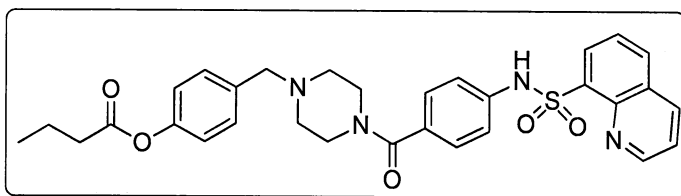
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,92 (t, 3H), 1,41 (sáu đỉnh, 2H), 1,68 (năm đỉnh, 2H), 3,00 (br s, 2H), 3,15 (br s, 2H), 3,25 (br s, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,64 (br s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,86%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-hydroxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-128):



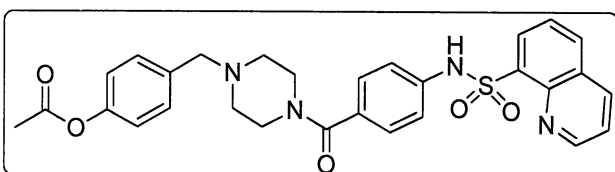
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,81 (br s, 2H), 3,00 (br s, 6H), 4,20 (br s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,28%; LCMS: 503 ($M^+ + 1$).

4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl butyrat (VIII-129):



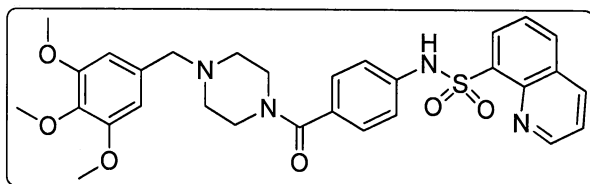
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,99 (t, 3H), 1,61 (sáu đỉnh, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,03 (br s, 4H), 3,61 (br s, 4H), 4,24 (br s, 2H), 7,10-7,20 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,17%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl axetat (VIII-130):



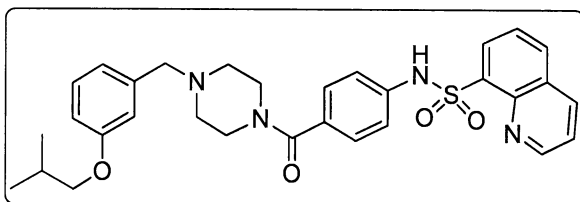
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 2,38 (br s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,78 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 10,50 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,24%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-131):



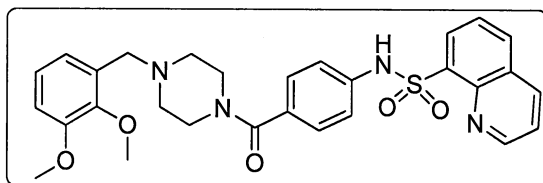
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,22 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,21 (q, 4H), 7,63-7,68 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,81%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-isobutoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-132):



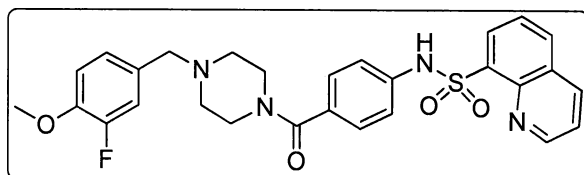
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,00 (d, 6H), 2,02 (bảy đỉnh, 1H), 3,05 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,80 (d, 2H), 3,91 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (t, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H); HPLCP độ tinh khiết: 99,17%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3-đimetoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-133):



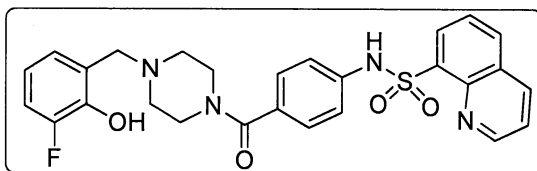
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,80-7,05 (m, 6H), 7,21 (q, 1H), 7,59-7,70 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,38-8,42 (m, 2H), 9,01 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,50%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-flo-4-metoxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-134):



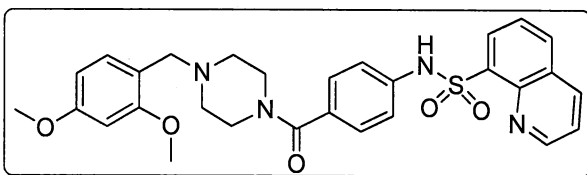
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,81 (br s, 2H), 3,01 (br s, 2H), 3,25 (br s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,21 (d, 3H), 7,35 (1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,12 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,38%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-flo-2-hydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-135):



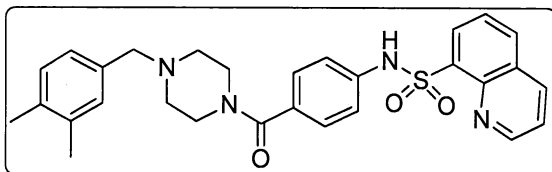
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,43 (br s, 4H), 3,62 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 6,90 (q, 1H), 7,10-7,28 (m, 6H), 7,62 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,81%; LCMS: 521 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-136):



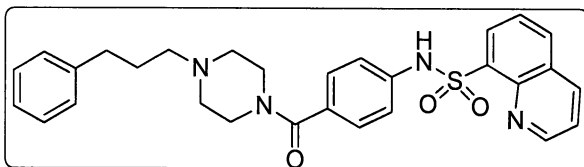
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,52 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,70-3,98 (m, 8H), 6,58-6,64 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 10,51 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,62%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4-dimethylbenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-137):



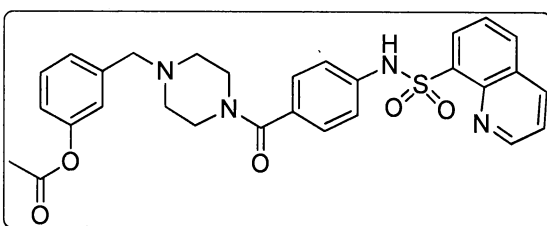
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,42 (br s, 4H), 3,81 (s, 2H), 6,96-7,20 (m, 7H), 7,68-7,76 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,74%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-138):



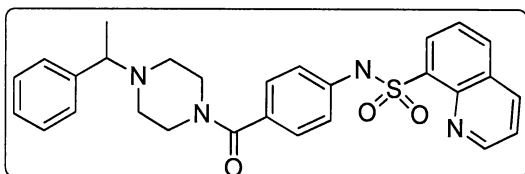
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,70 (t, 2H), 2,24 (br s, 4H), 2,48-2,60 (m, 4H), 3,44 (br s, 4H), 7,18-7,24 (m, 8H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,22%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

3-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl axetat (VIII-139):



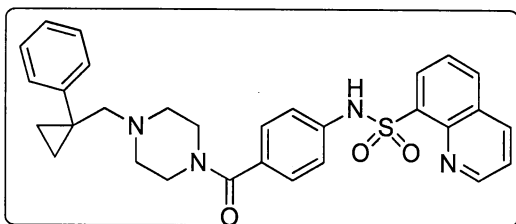
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (s, 4H), 2,30 (br s, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,52 (s, 2H), 7,01-7,21 (m, 6H), 7,38 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,39%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(1-phenylethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-140):



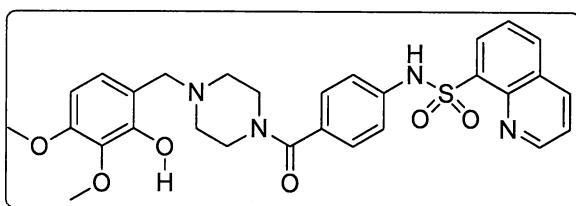
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (d, 3H), 2,20 (br s, 2H), 2,24 (br s, 2H), 3,42 (br s, 4H), 3,68 (s, 2H), 7,04 (s, 3H), 7,17-7,26 (m, 4H), 7,66-7,74 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,27%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((1-phenylxyclopropyl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-141):



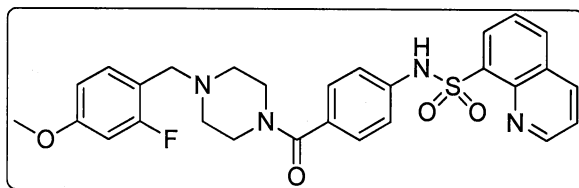
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,03 (d, 4H), 2,38 (br s, 2H), 2,61 (s, 2H), 3,50 (br s, 4H), 7,19 (s, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,12 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,05%; LCMS: 527 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-142):



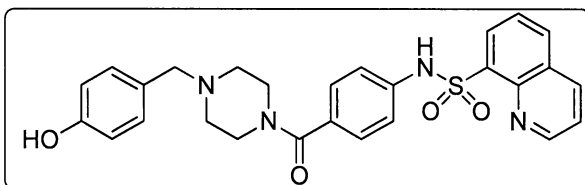
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (brs, 4H), 3,06 (br s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (dd, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,48 (d, 3H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,51 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,10%; LCMS: 563 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluoro-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-143):



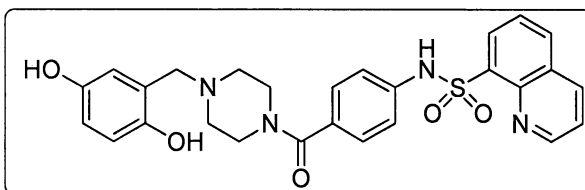
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,20 (br s, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,28%; LCMS: 435 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-hydroxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-144):



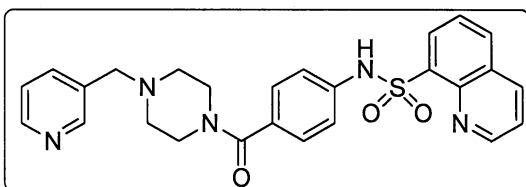
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,42 (br s, 4H), 3,20 (br s, 4H), 3,71 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,29%; LCMS: 503 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,5-đihydroxybenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-145):



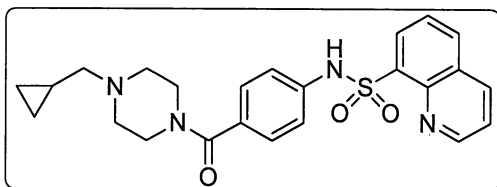
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,38 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,45-6,59 (m, 3H), 7,04-7,18 (m, 4H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,19%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-146):



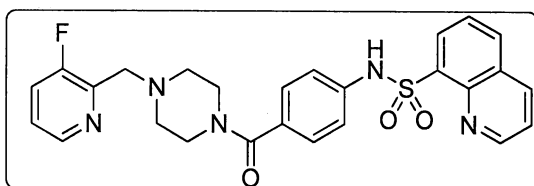
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (br s, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,06-7,18 (s, 3H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,40-8,56 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,48%; LCMS: 488 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-147):



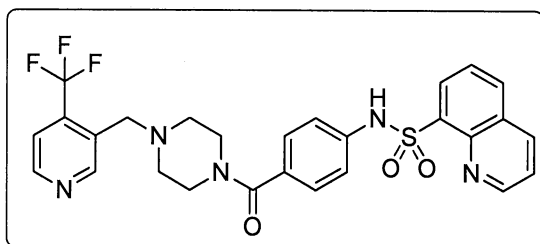
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03 (s, 2H), 0,43 (s, 2H), 0,78-0,84 (m, 1H), 2,18 (d, 2H), 2,39 (br s, 4H), 3,25 (br s, 2H), 3,46 (br s, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,98%; LCMS: 451 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-flopyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-148):



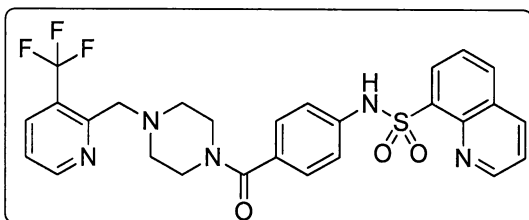
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,21 (br s, 2H), 3,46 (br s, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,06-7,11 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,83%; LCMS: 506 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((4-(triflometyl)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-149):



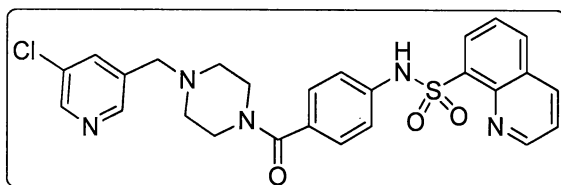
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,86%; LCMS: 556 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-150):



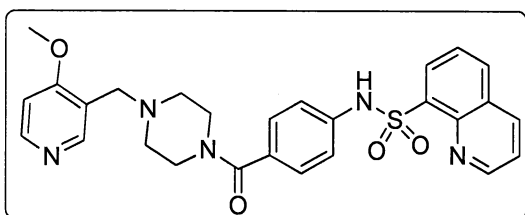
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,21 (br s, 2H), 3,46 (br s, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,06-7,11 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,67%; LCMS: 556 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-clopyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-151):



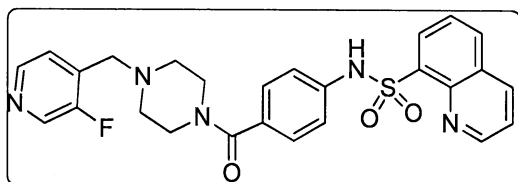
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (br s, 4H), δ 3,38 (br s, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,91-7,06 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,0-8,3 (m, 4H), 9,18 (s, 1H); HPLC: 98,2%; LCMS: 523,2 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-((4-metoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-152):



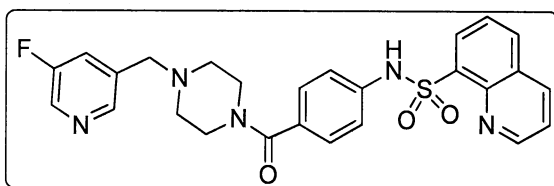
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,51 (br s, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,21-7,81 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,2%; LCMS: 518,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-flopyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-153):



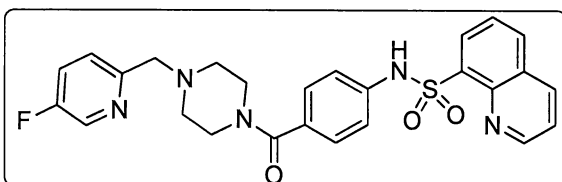
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,64 (m, 2H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,0 -7,6 (m, 2H), 8,56 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,5% LCMS: 506,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-154):



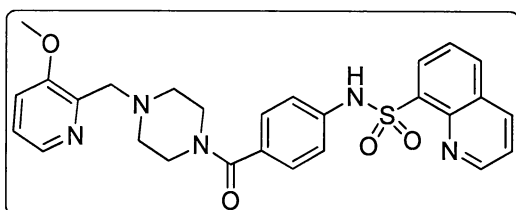
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,0 -7,6 (d, 2H), 8,56 (d, 2H), 9,18 (m, 1H), 10,3 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,5%; LCMS: 506,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-155):



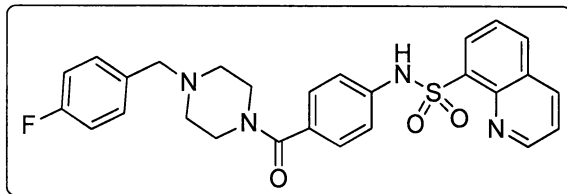
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s, 4H), 3,32 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,8 (s, 2H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,0 -7,6 (d, 2H), 8,56 (d, 2H), 9,18 (m, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS: 506,1 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-156):



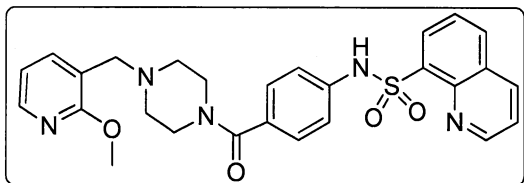
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,0-7,7 (m, 8H), 8,0-8,51 (m, 4H), 9,12 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,3%; LCMS: 518,3 ($\text{M}^+ + \text{I}$).

N-(4-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-157):



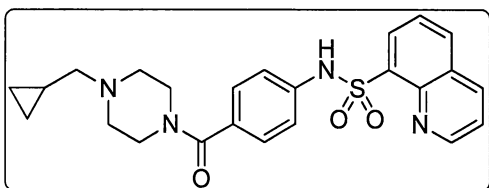
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,41 (br s, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,3-3,8 (m, 2H), 7,05-7,71 (m, 8H), 8,22-8,62 (m, 5H), 9,12 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; LCMS: 505,2 ($\text{M}^+ + \text{I}$).

N-(4-(4-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-158):



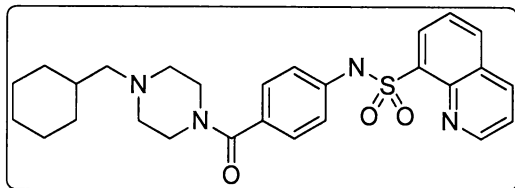
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,41 (br s, 4H), 3,21 (s, 4H), 3,3-3,8 (br s, 2H), 7,05-7,72 (m, 10H), 8,22-8,61 (m, 3H), 9,12 (m, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,6%; LCMS: 505,2 ($\text{M}^+ + \text{I}$).

N-(4-(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-159):



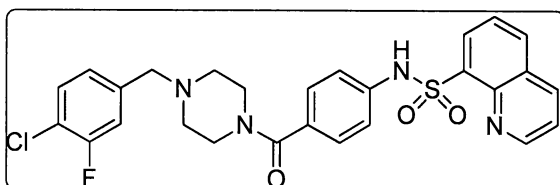
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,04-0,45 (m, 2H), 0,61-0,66 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 2,21-2,38 (m, 4H), 2,61 (d, 2H), 3,31-3,61 (br s, 4H), 6,94-7,06 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,6%; LCMS: 451,3 ($\text{M}^+ + \text{I}$).

N-(4-(4-(cyclohexylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-160):



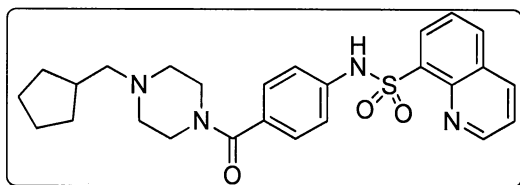
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,8 (m, 2H), 1,2 (m, 4H), 1,4 (s, 1H), 1,7 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,62 (br s, 2H), 3,42 (br s, 4H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3 H), 9,1 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,3%; MS: 493,3($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-161):



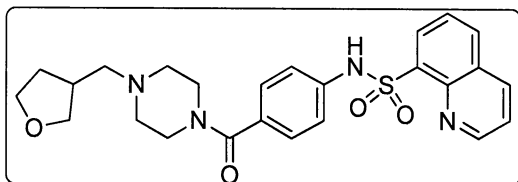
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22-2,41 (m, 4H), 3,21-3,81 (m, 6H), 7,02-7,51 (m, 7H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,31-8,62 (m, 3H), 9,12 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,8%; LCMS: 539,0 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclopentylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-162):



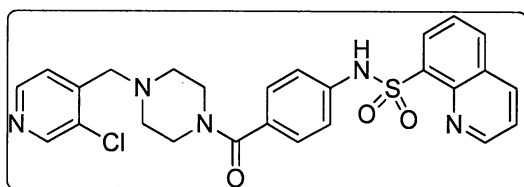
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 (sáu đỉnh, 2H), 1,40-1,53 (m, 4H), 1,60 (br s, 2H), 1,99 (năm đỉnh, 1H), 2,20 (d, 4H), 2,43 (br s, 2H), 3,32 (br s, 4H), 7,10 (t, 4H), 7,62-7,69 (m, 5H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,28 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,26%; LCMS: 479 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-163):



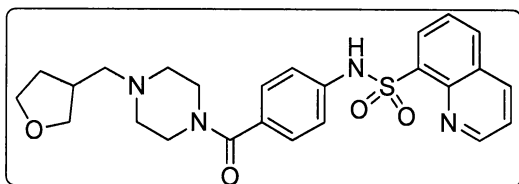
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (s, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 4H), 3,61-3,75 (m, 4H), 3,80-4,05 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,26%; LCMS: 479 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-164):



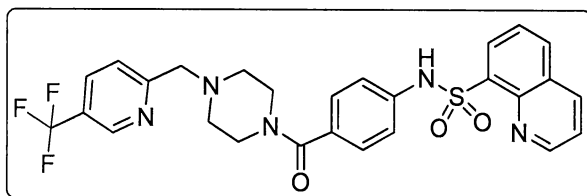
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37 (br s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,10 (q, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46-8,52 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,59%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-165):



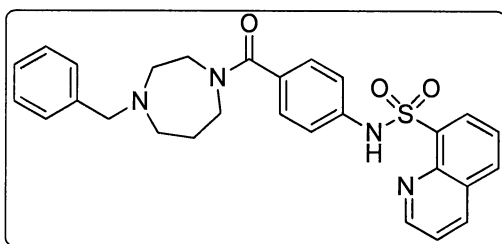
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,62 (s, 3H), 1,72-1,92 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 3,41-3,52 (m, 4H), 3,62-3,75 (m, 4H), 3,82-4,05 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS: 479 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-166):



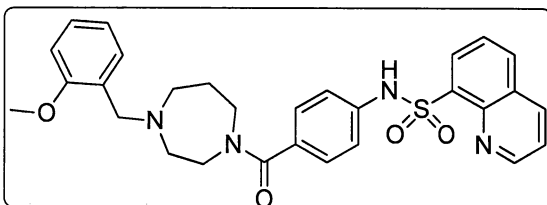
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 3,7-4,0 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,50-7,62 (m, 4H), 8,0-8,3 (m, 2H), 9,10 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,59%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-167):



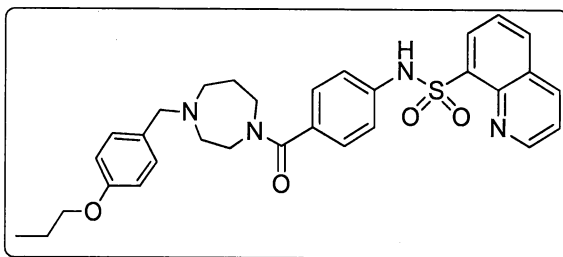
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,72 (dd, 2H), 2,41-2,72 (m, 2H), 3,22-3,42 (m, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,59%; LCMS: 501,2 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-methoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-168):



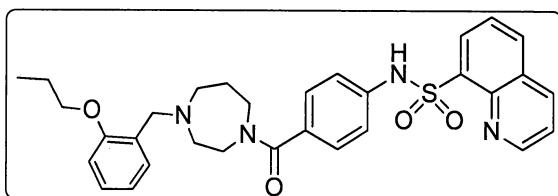
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,06 (br s, 2H), 2,42 (br s, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,72 (br s, 3H), 3,80 (d, 2H), 6,82-6,97 (m, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,22-7,39 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,10%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-propoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-yl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-169):



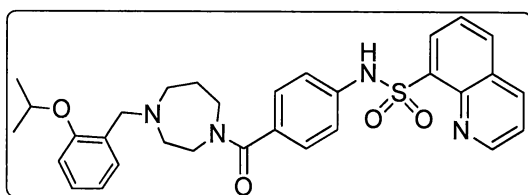
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (t, 3H), 1,80 (q, 2H), 2,06 (br s, 2H), 3,55 (br s, 4H), 3,99 (t, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,66-7,70 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,74%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-propoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-170):



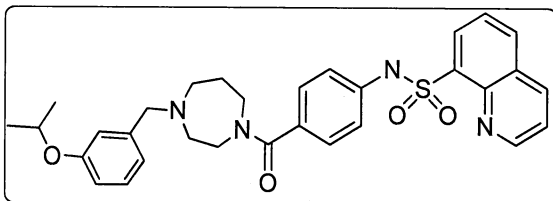
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (t, 3H), 1,84 (br s, 2H), 2,16 (br s, 2H), 3,58 (br s, 4H), 4,08 (br s, 2H), 4,25 (br d, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,74%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-isopropoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-171):



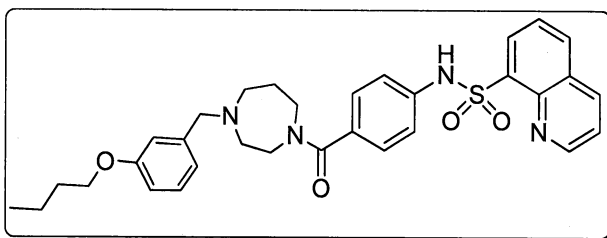
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,38 (s, 6H), 2,16 (br s, 2H), 3,55 (br s, 3H), 4,18 (br d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,21-7,34 (m, 4H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); LCMS: 559 ($M^+ + 1$); HPLC độ tinh khiết: 98,99%.

N-(4-(4-(3-isopropoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-172):



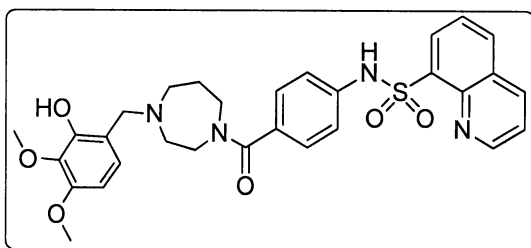
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,38 (d, 6H), 1,4 (m, 1H), 2,08 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,56 (br s, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,43 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,68%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-butoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-173):



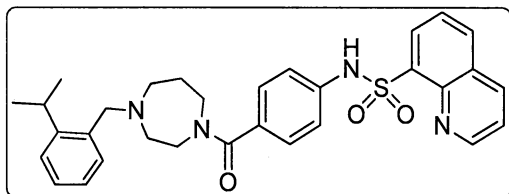
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,01 (t, 3H), 1,50 (sáu đỉnh, 2H), 1,79 (năm đỉnh, 2H), 2,06 (br s, 2H), 3,58 (br s, 4H), 3,6-3,9 (m, 4H), 4,03 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,75%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-174):



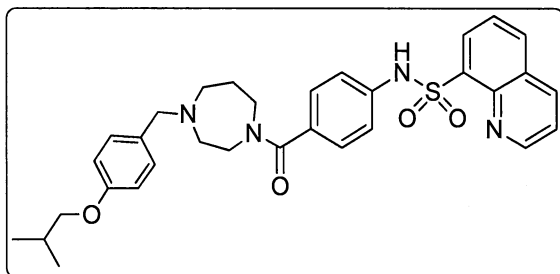
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,18 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,56 (br s, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,18 (br s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,61 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,61%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-isopropylbenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-175):



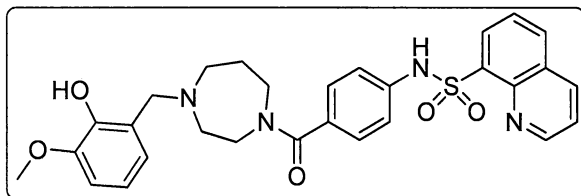
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,22 (d, 6H), 2,05 (br s, 1H), 3,56 (br s, 8H), 4,50 (s, 4H), 7,20-7,39 (m, 5H), 7,40-7,56 (m, 3H), 7,64-7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,73%; LCMS: 543 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-isobutoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-176):



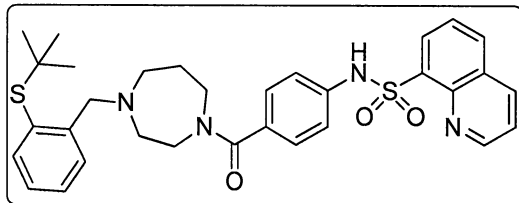
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (d, 6H), 2,02-2,17 (m, 3H), 3,15 (br d, 2H), 3,56 (br d, 4H), 3,79 (d, 2H), 4,20 (br d, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,24 (t, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,56%; LCMS: 573 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-177):



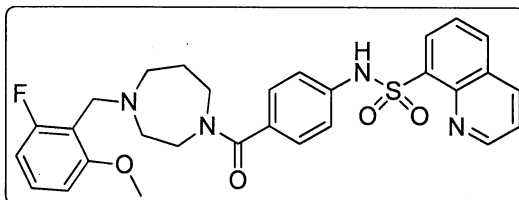
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 4H), 2,70 (br s, 2H), 3,58 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 6,63 (d, 3H), 6,80 (br s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,77 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,72%; LCMS: 547 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-(tert-butylthio)benzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-178):



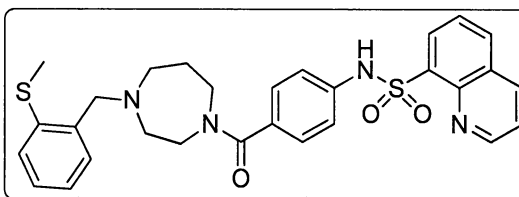
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (d, 9H), 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 3,25 (br s, 2H), 3,58 (br s, 4H), 3,83 (d, 2H), 7,10 (d, 3H), 7,20 (br s, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,77 (br s, 4H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,52%; LCMS: 589 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluoro-6-methoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-179):



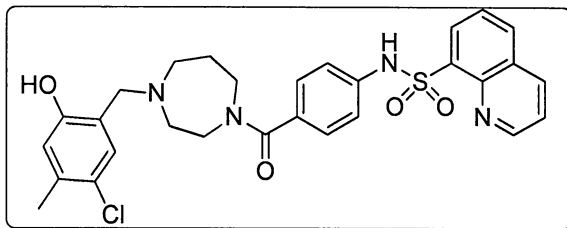
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 6,77-6,87 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,30 (br s, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,88%; LCMS: 549 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-(methylthio)benzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-180):



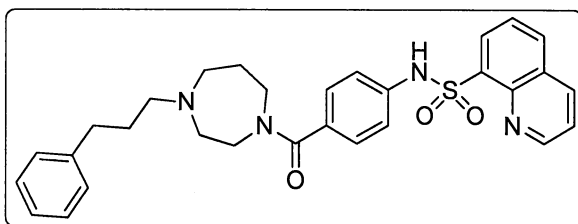
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,38 (d, 4H), 2,60 (br s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,6(s, 3H), 7,00-7,18 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,77-7,80 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,77%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(5-clo-2-hydroxy-4-metylbenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-181):



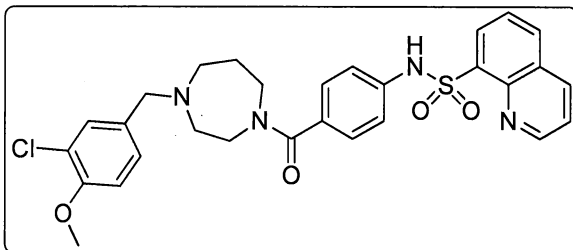
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 3,50-3,78 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,85%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-phenylpropyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-182):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,32 (m, 2H), 1,61 (br s, 2H), 1,77 (br s, 2H), 2,1 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 2,60 (br s, 1H), 3,28 (br s, 3H), 3,58 (br s, 2H), 7,05-7,31 (m, 7H), 7,77-7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,73%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

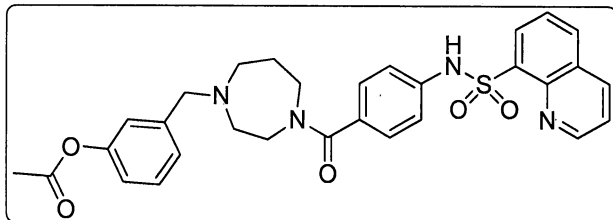
N-(4-(4-(3-clo-4-metoxibenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-183):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 7,01-7,38 (m, 6H), 7,77 (br s, 2H), 8,28 (s,

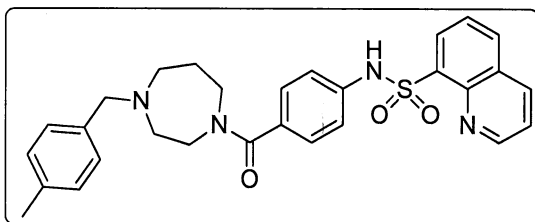
1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,50%; LCMS: 565 ($M^+ + I$).

3-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)phenyl axetat (VIII-184):



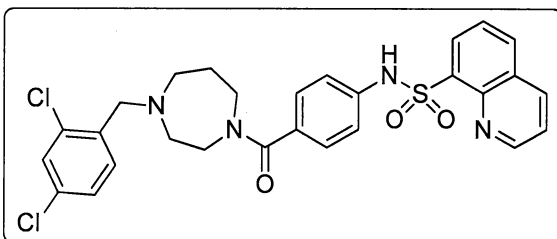
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 4H), 2,70 (br s, 2H), 3,58 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,80 (br s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,77 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,72%; LCMS: 547 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-methylbenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-185):



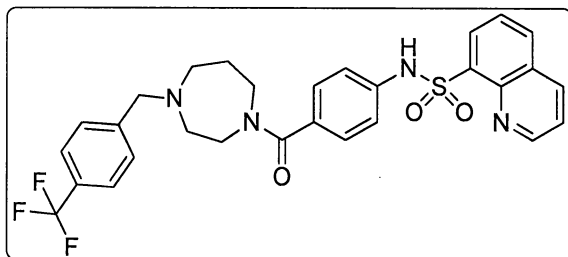
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,62 (m, 4H), 3,10 (br s, 2H), 3,50 (br s, 4H), 7,01-7,20 (m, 7H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (br s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,70%; LCMS: 515 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(2,4-diclobenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-186):



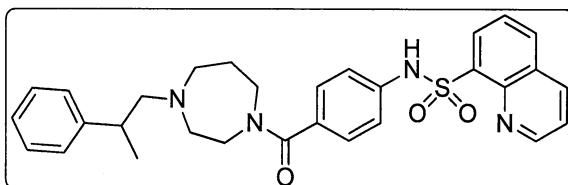
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,50-2,76 (m, 2H), 3,45-3,70 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 4H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,36-7,60 (m, 4H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,76%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(triflometyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-187):



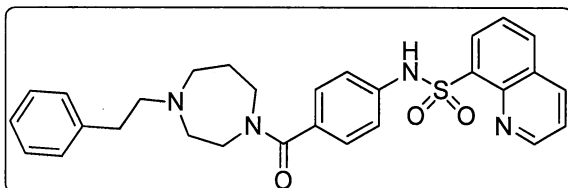
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,10 (br s, 2H), 3,50 (br s, 4H), 3,55-3,9 (m, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (br s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); MS: 569 ($M^+ + 1$); HPLC độ tinh khiết: 99,47%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-phenylpropyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-188):



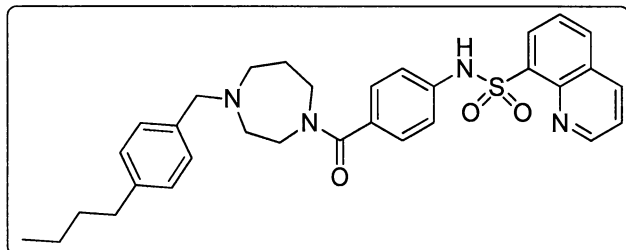
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,0 (q, 1H), 1,36 (d, 3H), 2,04 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 3,44 (br s, 4H), 3,56 (br s, 2H), 4,09 (br s, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,24-7,40 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,86%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-phenyl-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-189):



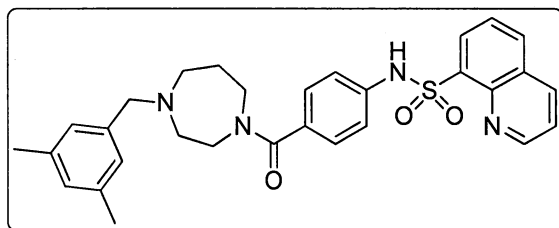
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,10 (br s, 2H), 3,06 (br s, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,62 (br s, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,09 (br s, 2H), 7,20-7,39 (m, 8H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,56%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-butylbenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-190):



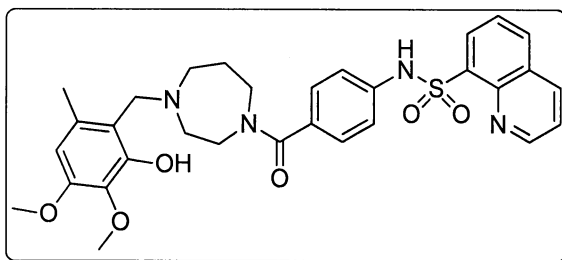
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,92 (t, 3H), 1,37 (sáu đỉnh, 2H), 1,58 (sáu đỉnh, 2H), 2,03 (br s, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,16 (br s, 2H), 3,50 (br s, 4H), 4,19 (br s, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,17-7,23 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 4H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,16 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,72%; LCMS: 557 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-dimethylbenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-191):



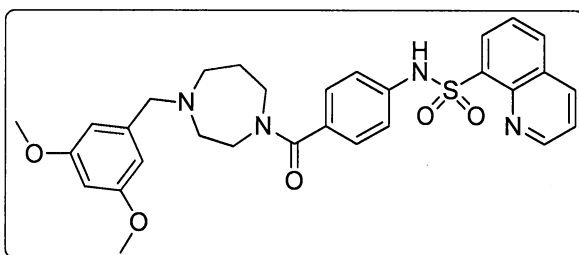
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,01 (br s, 2H), 2,28 (s, 6H), 3,10 (br s, 2H), 3,44 (br s, 4H), 3,18 (br s, 1H), 4,12 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 4H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,81%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-192):



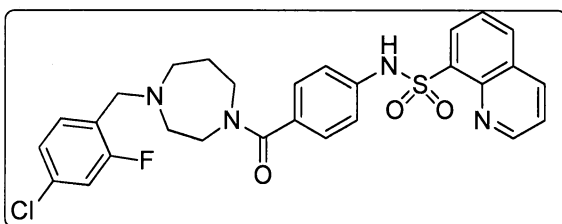
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,12 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,58 (br s, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,85-3,9 (m, 2H), 4,21 (br s, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,77%; LCMS: 591 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-đimethoxybenzyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-193):



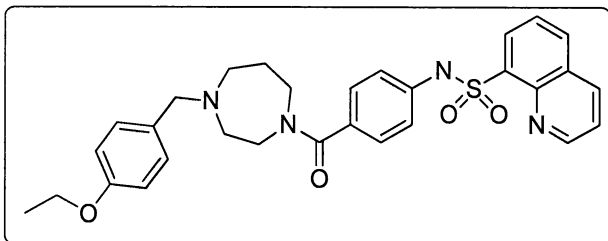
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,02 (br s, 2H), 3,51 (br s, 3H), 3,2-3,7 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,85%; LCMS: 561 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clo-2-flobenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-193):



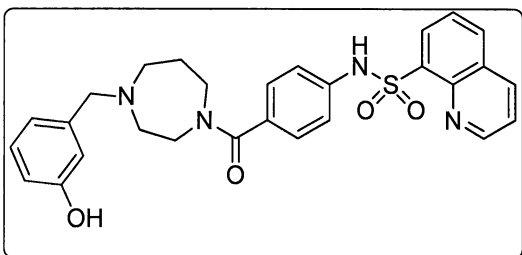
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,03 (br s, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,61 (br s, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,99%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-etoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-194):



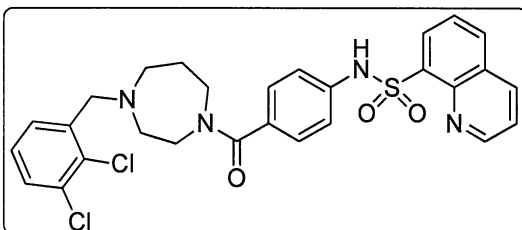
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,39 (t, 3H), 2,03 (br s, 2H), 3,10 (br s, 1H), 3,57 (br s, 5H), 3,71 (br s, 2H), 4,06 (q, 2H), 4,19 (br s, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,63 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,87%; LCMS: 545,0 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-hydroxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-195):



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,02 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,59 (s, 4H), 4,20 (br s, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,90 (d, 3H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,26%; LCMS: 517,2 ($\text{M}^+ + 1$).

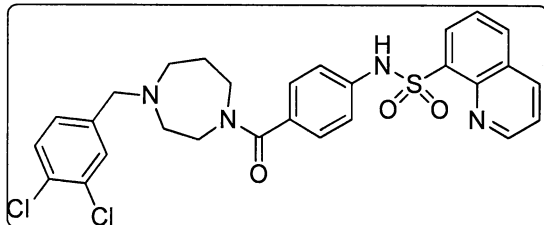
N-(4-(4-(2,3-diclobenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-196):



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,12 (br s, 2H), 3,53 (br s, 6H), 3,73 (br s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H),

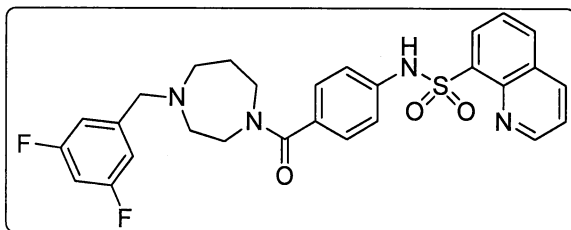
7,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,29%; LCMS: 569 ($M^+ 1$).

N-(4-(4-(3,4-điclobenzyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-197):



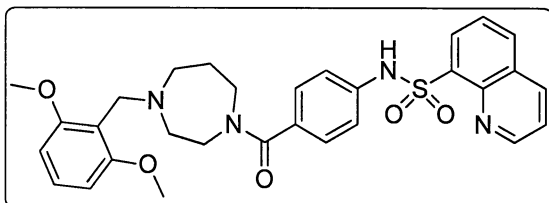
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 (br s, 1H), 1,78 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 2,62 (br s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 3,58 (br s, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 7,43-7,60 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,76%; LCMS: 569,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-điflobenzyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-198):



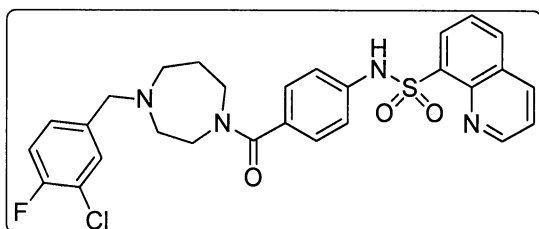
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 (br s, 1H), 1,78 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 2,62 (br s, 2H), 3,23 (br s, 4H), 3,50-3,62 (m, 2H), 6,95-7,20 (m, 6H), 7,74 (s, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,49%; LCMS: 559,1 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(2,6-đimetoxybenzyl)-1,4-điazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-199):



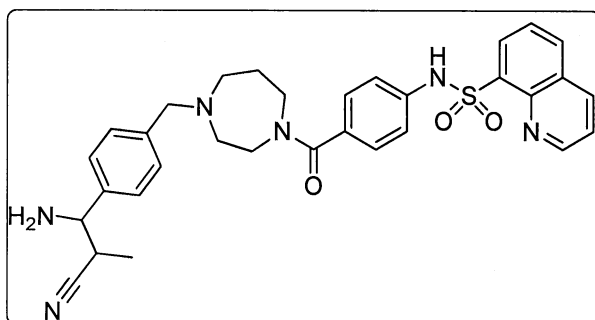
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,60 (br s, 1H), 1,71 (br s, 1H), 2,62 (br s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,02-7,21 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,26%; LCMS: 561 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-clo-4-flobenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-200):



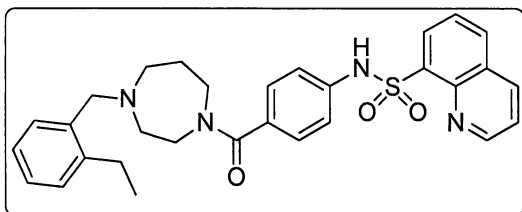
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,80 (br s, 1H), 3,42 (dd, 6H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,20-7,55 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,54%; LCMS: 561 (M^+).

N-(4-(4-(4-(1-amino-2-xyanopropyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-201):



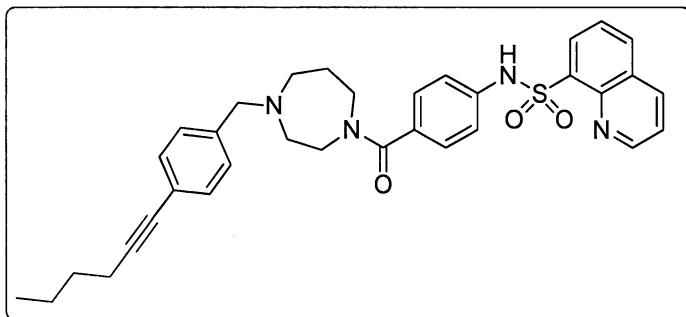
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,7 (s, 1H), 1,80 (br s, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,23 (br s, 2H), 3,40-3,59 (m, 4H), 3,64 (t, 1H), 6,68 (t, 2H), 7,01-7,18 (m, 5H), 7,70 (br s, 2H), 8,28 (t, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (t, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,64%; LCMS: 605 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(2-etylbenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-202):



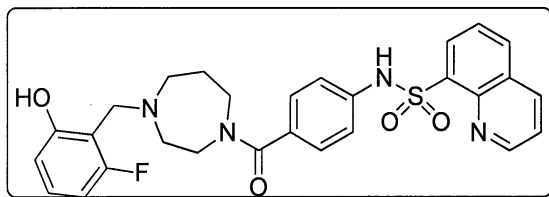
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,17 (m, 2H), 1,2 (t, 3H), 1,59 (br s, 1H), 1,74 (br s, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,42-2,75 (m, 5H), 3,2-3,6 (m, 3H), 7,01-7,22 (m, 7H), 7,75 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,16%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(hex-1-yn-1-yl)benzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-203):



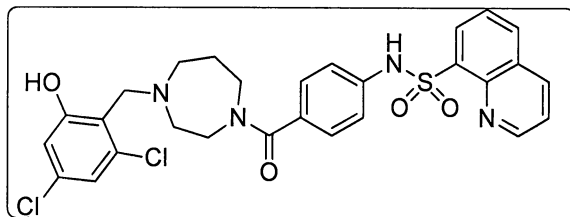
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,92 (t, 3H), 1,40-1,60 (m, 5H), 1,77 (br s, 2H), 3,20 (br s, 4H), 3,50 (br s, 6H), 7,03-7,38 (m, 7H), 7,78 (br s, 2H), 8,28 (br s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,77%; LCMS: 581 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-204):



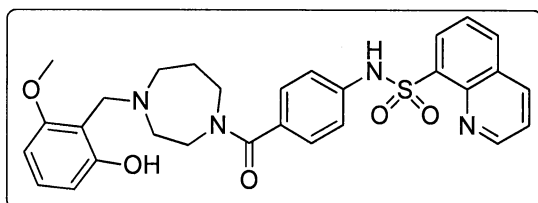
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 2,78 (br s, 1H), 3,20-3,42 (m, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 4,1 (s, 1H), 6,59 (br s, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,78%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-diclo-6-hydroxybenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-205):



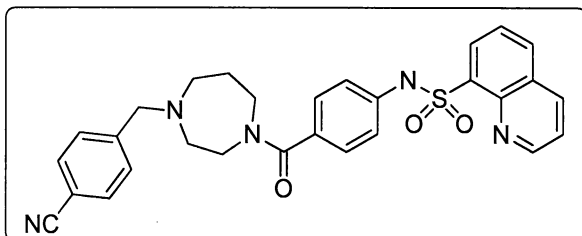
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,58-2,80 (m, 3H), 3,20-3,68 (m, 5H), 3,79 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,58%. LCMS: 585 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hydroxy-6-metoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-206):



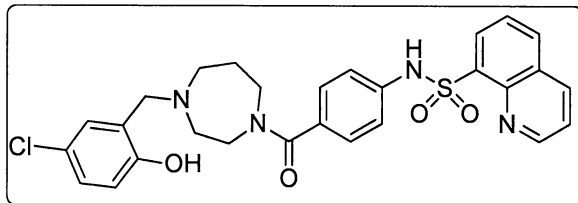
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 6,26-6,45 (m, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (s, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,89%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-xyanobenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-207):



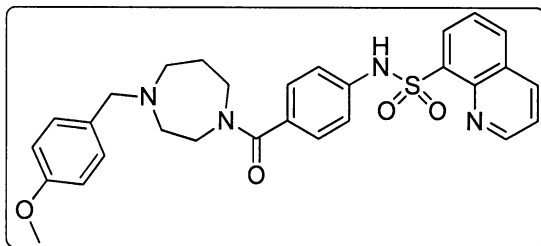
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,75%; LCMS: 526,2 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(5-chloro-2-hydroxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-208):



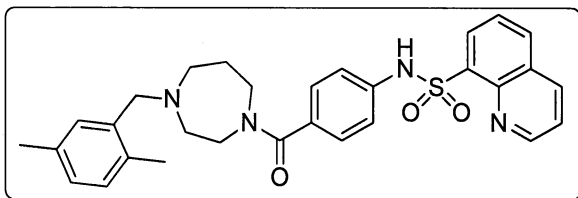
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,60-2,78 (m, 2H), 3,21 (br s, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,50-3,71 (m, 4H), 6,74-6,80 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 5H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (br s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,40%; LCMS: 551,1 (M^+).

N-(4-(4-(4-methoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-208):



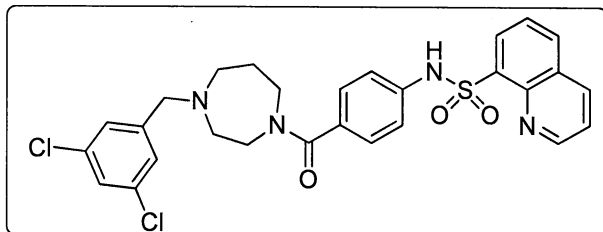
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,60 (br s, 1H), 3,21 (br s, 2H), 3,42-3,58 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,28 (br s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,04%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,5-dimethylbenzyl)-1,4-diazepan-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (VIII-209):



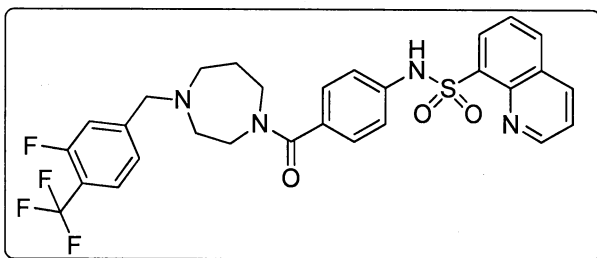
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,60 (br s, 2H), 3,20-3,60 (m, 2H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,86%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-diclobenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-210):



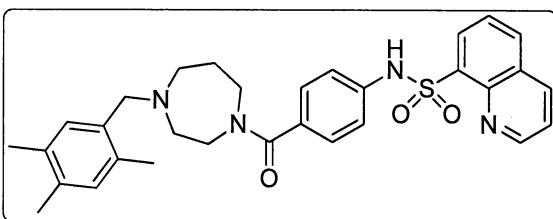
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,20-3,60 (br s, 2H), 3,8-3,9 (m, 4H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,25-7,50 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,29%; LCMS: 569 ($M^+ - 1$).

N-(4-(4-(3-flu-4-(triflometyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-211):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (br s, 1H), 1,77 (br s, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,58 (d, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,25-7,42 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,71%; LCMS: 587 ($M^+ + 1$).

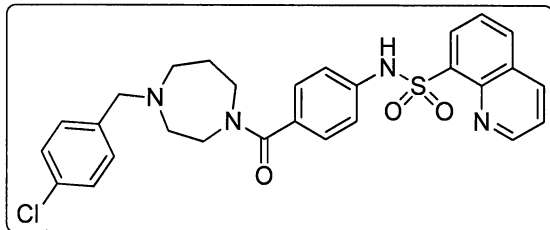
N-(4-(4-(2,4,5-trimetylbenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-212):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 3,20 (br s, 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,58 (d, 2H), 6,80-6,99 (m, 2H), 7,04-7,18

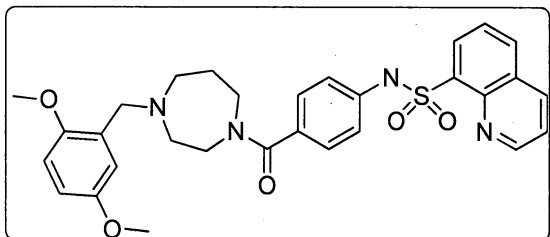
(m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,80%; LCMS: 543 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-213):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,59 (s, 1H), 1,78 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,45%; LCMS: 535,1 (M^+).

N-(4-(4-(2,5-dimethoxybenzyl)-1,4-diazepan-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (VIII-214):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,63 (br s, 1H), 1,78 (br s, 1H), 2,2 (br s, 2H), 2,62 (br s, 2H), 3,24 (br s, 2H), 3,48-3,66 (m, 4H), 3,7-3,86 (s, 6H), 6,71- 6,81 (m, 1H), 6,82-6,99 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,43%; LCMS: 561 ($M^+ + 1$).

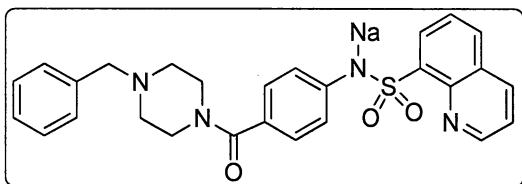
Tổng hợp các muối tương ứng:

Quy trình chung sản xuất muối:

Bổ sung natri hydroxit/axit metansulfonic (0,25mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch N-(4-(4-benzylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (0,25mmol) trong metanol (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt

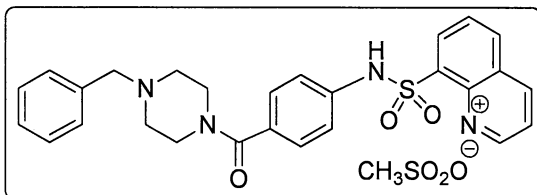
độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được làm đông sôi với pentan để thu được muối dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Natri (4-(4-benzylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)(quinolin-8-ylsulfonyl)amit (VIII-215):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LCMS: 508,5 ($M^+ + 23$).

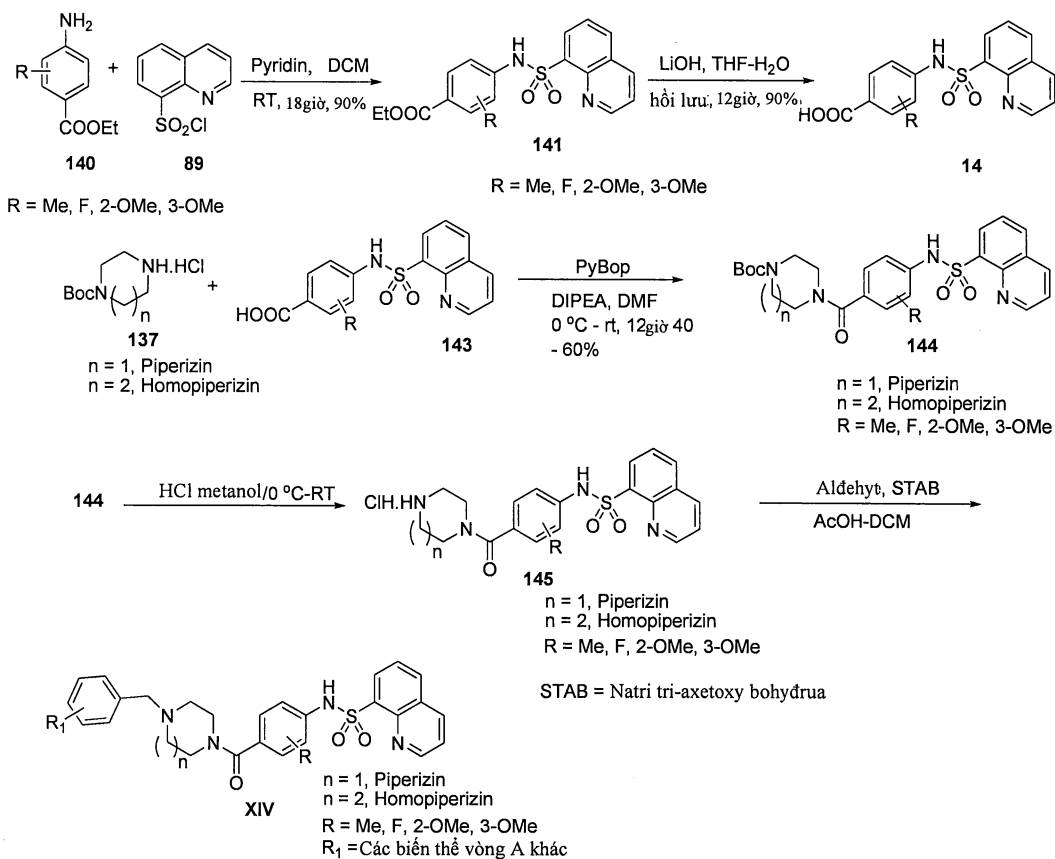
8-(N-(4-(4-benzylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)sulfamoyl)quinolin-1-ium metansulfonat (VIII-216):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (br d, 4H), 3,31 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LCMS: 487,0 ($M^+ + 1$).

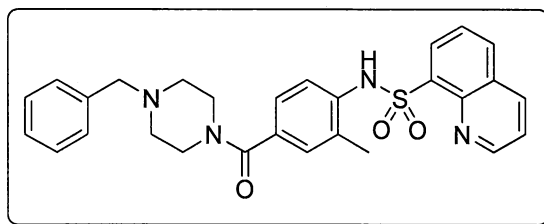
Tổng hợp dẫn xuất benzyl gốc piperazin có vòng phenyl được thế 3-metyl, 2-metyl, 3-flo, 3-clo, 3-metoxi và 2-metoxi

Sơ đồ 22



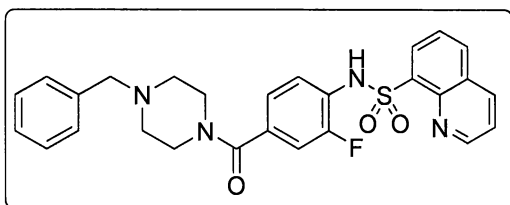
Việc tổng hợp hợp chất 140-145 và hợp chất có công thức (XIV) được tiến hành bắt đầu từ anilin 140 (0,25mmol) theo quy trình tương tự với quy trình như nêu trên trong Sơ đồ 21 đối với hợp chất có công thức (VIII) với các bước chính tương ứng như tạo thành sulfonamit, thủy phân este, tạo thành liên kết amit và amin hóa khử.

N-(4-(4-benzylpiperazin-1-carbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-1):



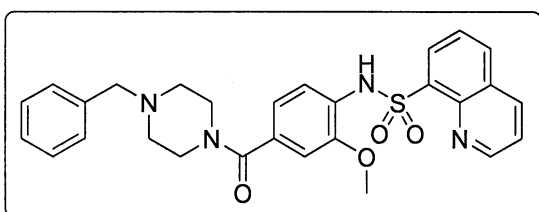
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,22 (s, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,50 (br s, 4H), 4,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,48 (q, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,75%; LCMS: 501 (M⁺+1).

N-(4-(4-benzylpiperazin-1-carbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-2):



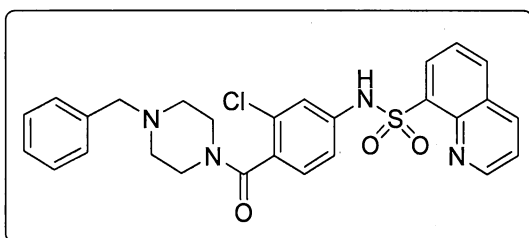
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,62 (br s, 4H), 3,80 (br s, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,86%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamide (XIV-3):



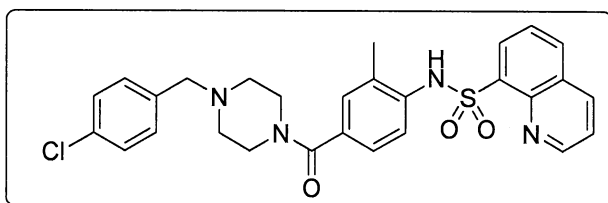
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,46 (br s, 4H), 3,50 (br s, 4H), 3,66 (s, 3H), 4,20 (br s, 2H), 6,40 (br s, 1H), 6,94 (br s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,61-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,99%; LCMS: 517 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-chlorophenyl)quinolin-8-sulfonamide (XIV-4):



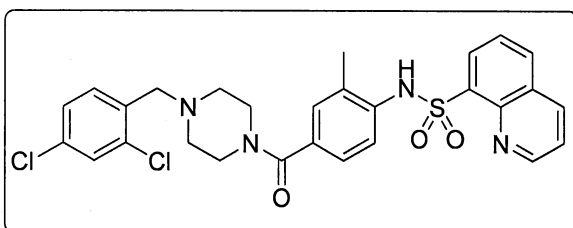
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 4,38 (s, 2H), 7,16 (q, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,64-7,73 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,42 (t, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,62% LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-yl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamide (XIV-5):



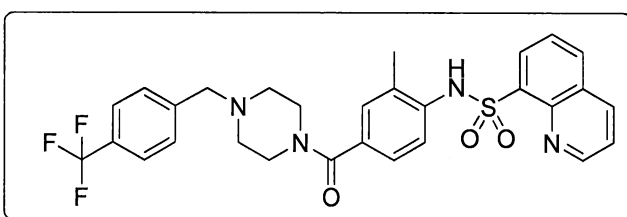
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,97%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-6):



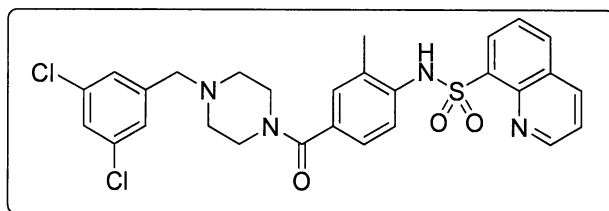
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,97%; LCMS: 569 (M^+).

N-(2-metyl-4-(4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-7):



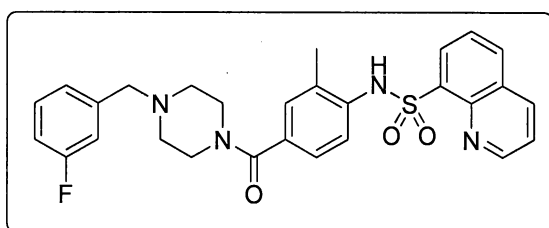
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,53 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62-7,77 (m, 4H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,00%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-8):



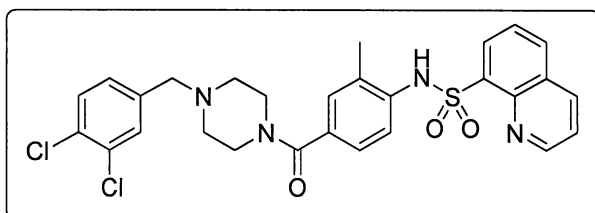
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,46 (s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,45%; LCMS: 569 (M^+)

N-(4-(4-(3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-9):



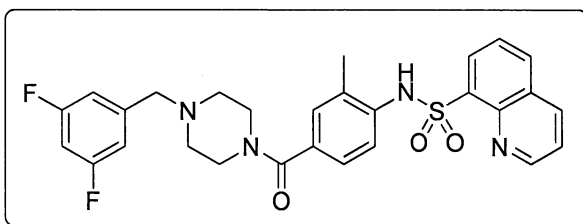
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,47 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,99-7,16 (m, 4H), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,71%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-10):



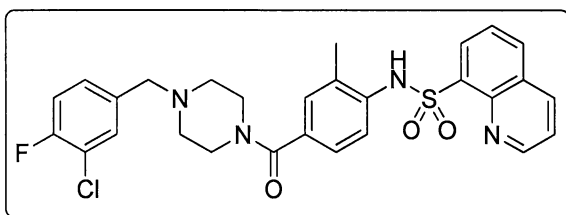
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,45 (s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,90%; LCMS: 569 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-11):



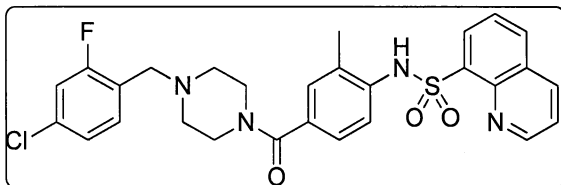
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,45 (s, 4H), 3,52 (s, 2H), 6,97-7,10 (m, 5H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,84%; LCMS: 536 ($M^+ + 23$).

N-(4-(4-(3-clo-4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-12):



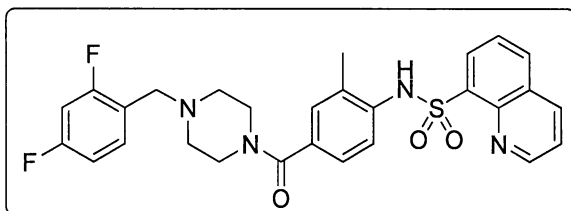
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,61%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-clo-2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-13):



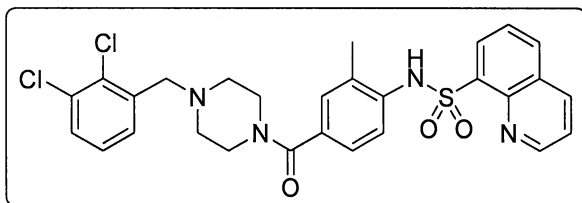
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,20 (br s, 2H), 3,45 (s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,23%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-14):



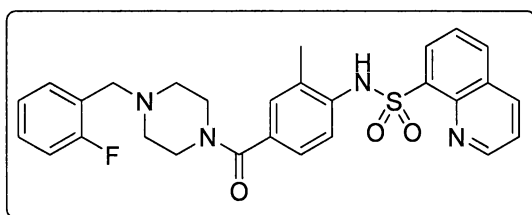
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,20 (br s, 2H), 3,45 (s, 4H), 6,97-7,06 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,12%; LCMS: 537 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-15):



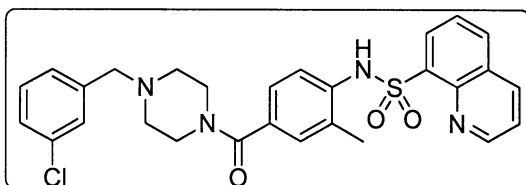
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,43%; LCMS: 569 (M^+).

N-(4-(4-(2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-16):



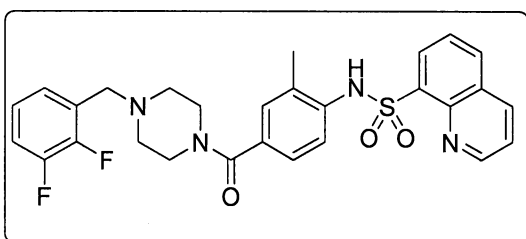
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,71%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-17):



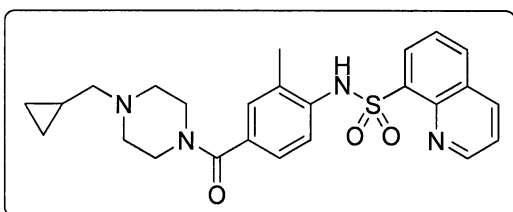
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,37 (br s, 4H), 3,44 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,25%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-18):



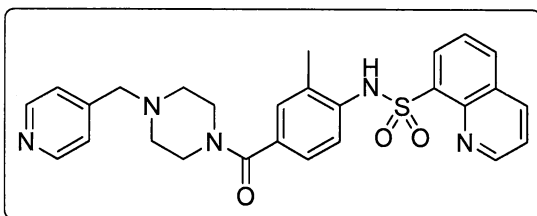
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,46 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,63-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,79%; LCMS: 537 (M^++1).

N-(4-(4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-19):



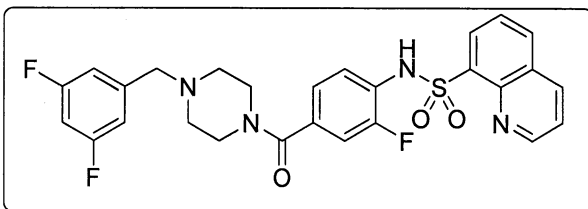
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03-0,05 (m, 2H), 0,30-0,31 (m, 2H), 0,45-0,47 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,17 (d, 2H), 2,25 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,31%; LCMS: 465 (M^++1).

N-(2-metyl-4-(4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-20):



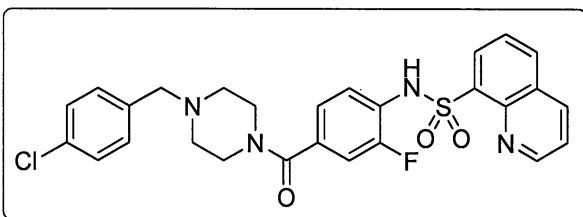
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 4H), 3,46 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,63-7,77 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,88%; LCMS: 502 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-21):



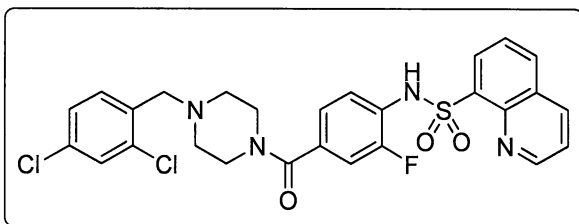
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,52 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,01-7,18 (m, 4H), 7,38 (t, 1H), 7,71-7,82 (m, 3H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,93%; LCMS: 541 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-22):



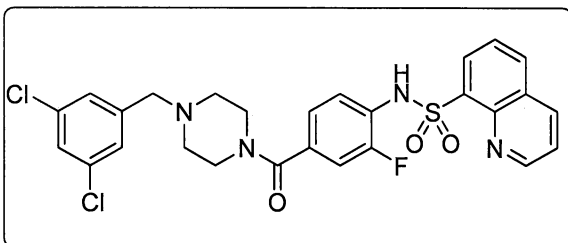
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,28 (br s, 4H), 3,55 (br s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 3H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,58%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-23):



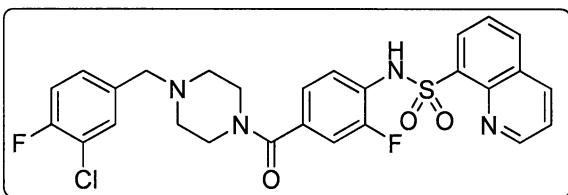
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 3H), 3,46 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,58%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-24):



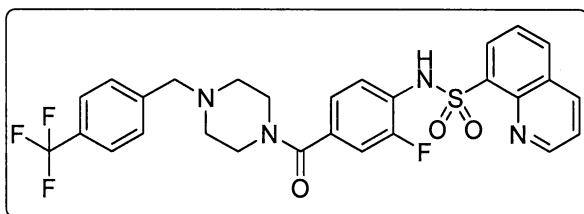
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,28 (br s, 4H), 3,55 (br s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,63%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3-clo-4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-25):



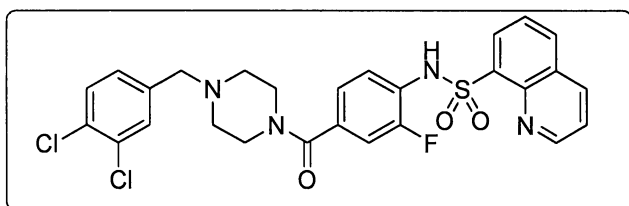
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 3H), 3,28 (br s, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,30 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,66%; LCMS: 557 (M^+).

N-(2-flo-4-(4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-26):



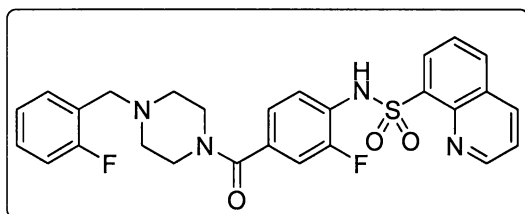
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,46 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,63-7,78 (m, 4H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,96%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-27):



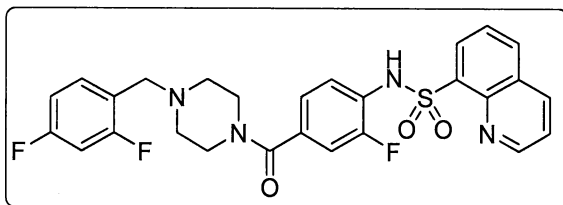
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 3H), 3,28 (br s, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,23%; LCMS: 573 (M^+).

N-(2-flo-4-(4-(2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-28):



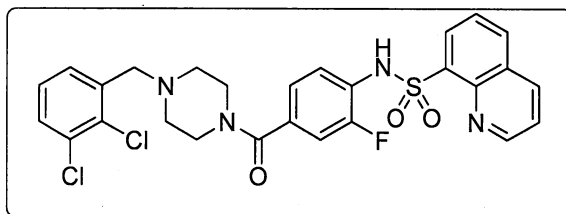
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,48 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,54%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-29):



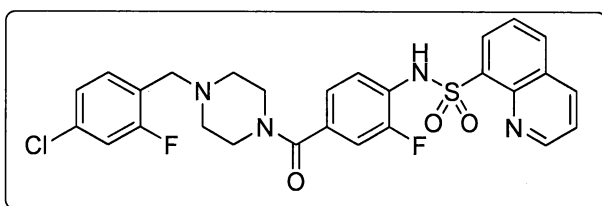
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (q, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,52%; LCMS: 541 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-30):



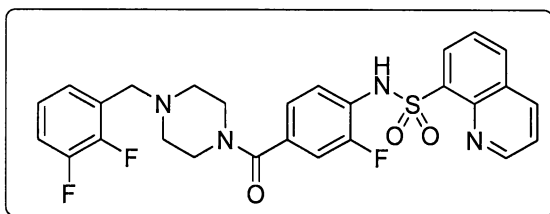
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,43%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(4-clo-2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-31):



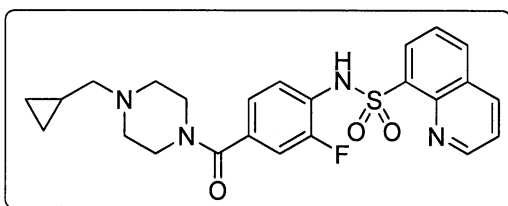
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 3H), 3,22 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,23-7,46 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,89%; LCMS: 557 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-32):



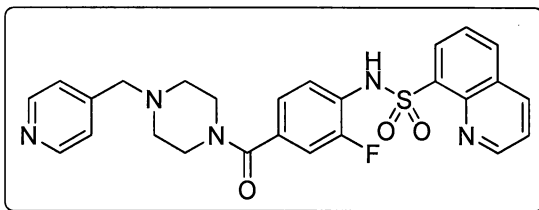
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 3H), 3,26 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,03-7,25 (m, 4H), 7,38 (t, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,04%; LCMS: 541 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-carbonyl)-2-fluorophenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-33):



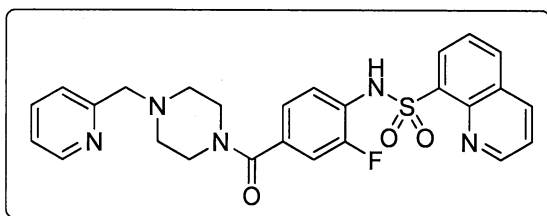
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03-0,035 (m, 2H), 0,64-0,66 (m, 2H), 0,81-0,83 (m, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,38 (br s, 4H), 3,52 (br s, 4H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,67%; LCMS: 469 ($M^+ + 1$).

N-(2-fluoro-4-(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-34):



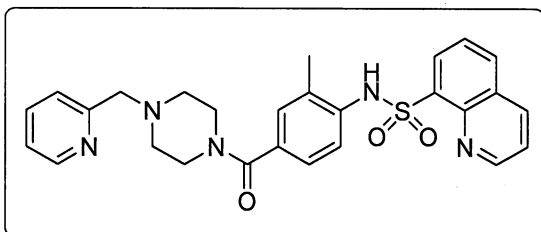
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,48 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,38 (s, 3H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,57 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,70%; LCMS: 506 ($M^+ + 1$).

N-(2-fluoro-4-(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-35):



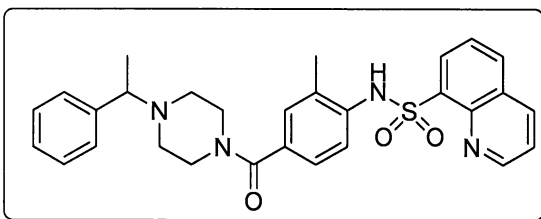
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 8,32 (t, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,74%; LCMS: 506 ($M^+ + 1$).

N-(2-methyl-4-(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-36):



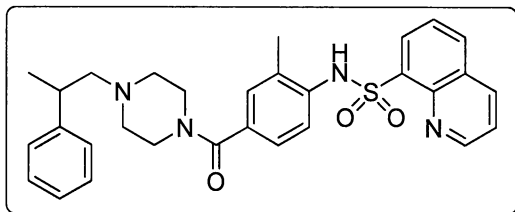
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,38 (br s, 4H), 3,52 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,64-7,78 (m, 4H), 8,25 (dd, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,08 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,36%; LCMS: 502 ($M^+ + 1$).

N-(2-methyl-4-(4-(1-phenylethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-37):



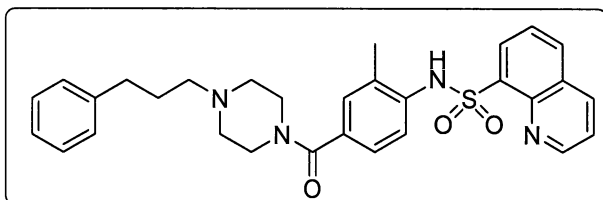
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,18-2,40 (m, 4H), 3,42 (br s, 4H), 3,46 (q, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,64-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,85%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-(2-phenylpropyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-38):



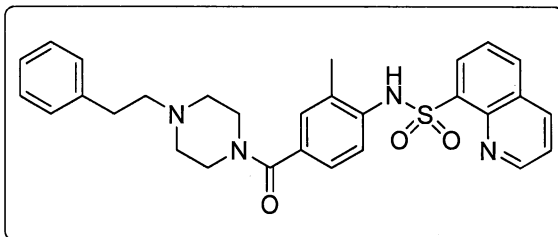
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (d, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,20-2,38 (m, 6H), 3,48 (br s, 4H), 3,85 (q, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,62-7,76 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,95%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-39):



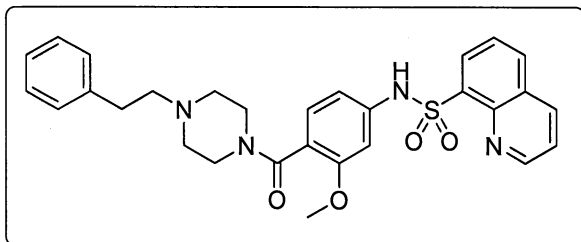
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,62 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,18-2,40 (m, 6H), 2,56 (br s, 2H), 3,43-3,56 (m, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,13-7,28 (m, 5H), 7,64-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,98%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-phentylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-40):



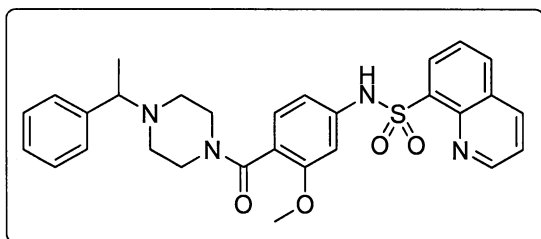
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 2,38 (br s, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,50 (br s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,28 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (br s, 1H); LCMS: 515 ($M^+ + 1$); HPLC độ tinh khiết: 97,07%.

N-(3-methoxy-4-(4-phenylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-41):



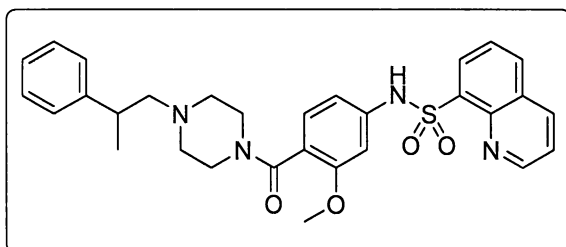
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,21-2,58 (m, 6H), 2,73-2,79 (m, 2H), 3,18 (d, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,19-7,30 (m, 4H), 7,59-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (s, 2H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,42%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(3-methoxy-4-(4-(1-phenylethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-42):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (d, 3H), 2,15-2,40 (m, 4H), 3,20 (br s, 4H), 3,35 (q, 1H), 3,62 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,00%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

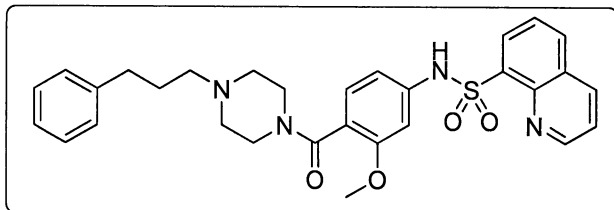
N-(3-methoxy-4-(4-(2-phenylpropyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-43):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (d, 3H), 2,12-2,45 (m, 6H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,10 (br s, 4H), 3,62 (s, 3H), 6,37 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,28 (d, 2H),

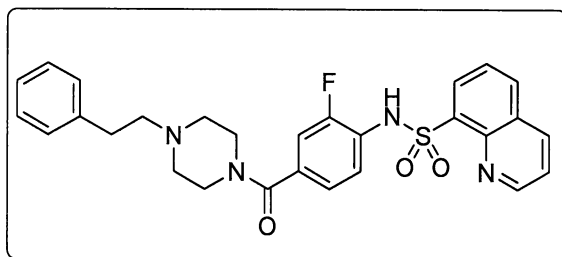
7,58-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (d, 1H);
HPLC độ tinh khiết: 99,00%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(3-metoxi-4-(4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-44):



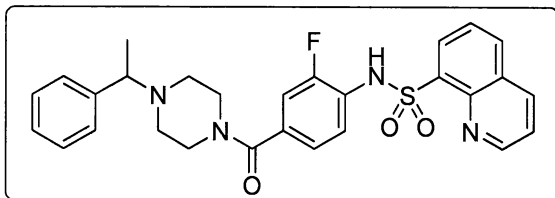
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,78 (năm đỉnh, 2H), 2,20 (br s, 2H), 2,35 (t, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,10-7,28 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (d, 1H);
HPLC độ tinh khiết: 99,00%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(2-flu-4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-45):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (m, 4H), 2,59 (br s, 2H), 2,76 (d, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,81 (br s, 1H), 9,18 (d, 1H);
HPLC độ tinh khiết: 96,00%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

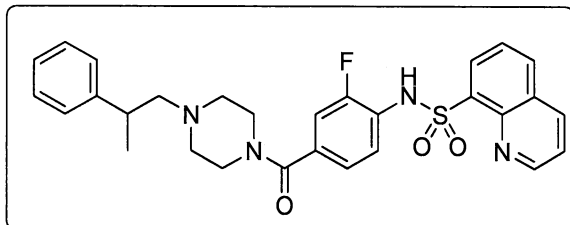
N-(2-flu-4-(4-(1-phenyletyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-46):



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31 (d, 3H), 2,38 (br s, 4H), 3,36 (q, 3H), 3,58 (br s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18-7,30 (d, 5H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,70 (t, 1H),

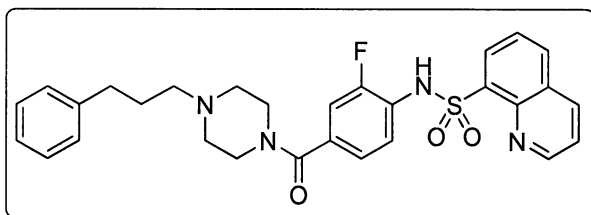
8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 9,18 (d, 1H);
HPLC độ tinh khiết: 99,00%; LCMS: 519 (M^+).

N-(2-flo-4-(4-(2-phenylpropyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit
(XIV-47):



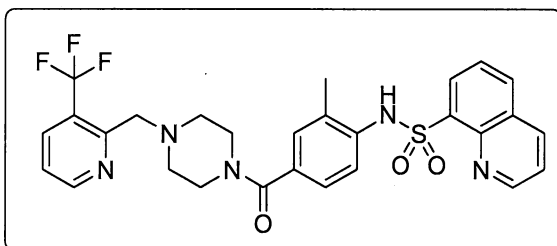
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (d, 3H), 2,20-2,55 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 3,35 (br s, 2H), 3,58 (br s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,80 (br s, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,00%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

N-(2-flo-4-(4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit
(XIV-48):



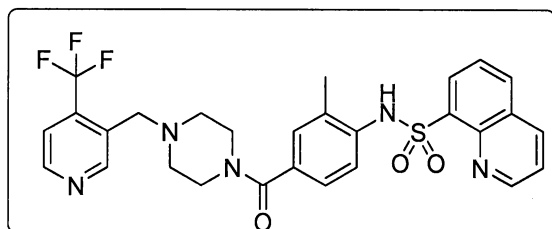
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77 (năm đỉnh, 2H), 2,20-2,42 (m, 6H), 2,62 (t, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,81 (br s, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,00%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-49):



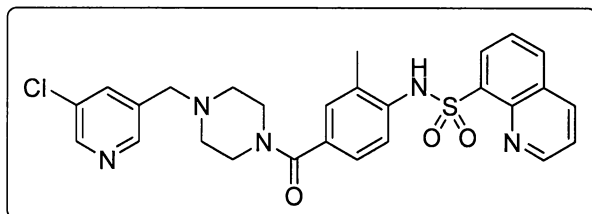
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,14 (br s, 2H), 3,46 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,97%; LCMS: 592 ($M^+ + 23$).

N-(2-metyl-4-(4-((4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-50):



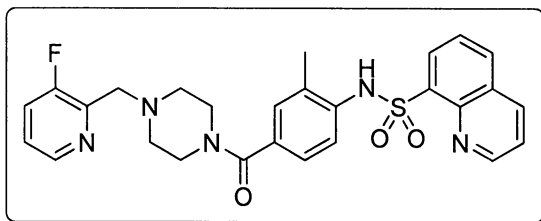
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,46 (br s, 4H), 3,64 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,20-8,30 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,71%; LCMS: 570 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-clopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-51):



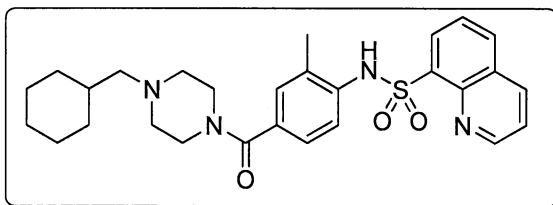
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,26 (br s, 4H), 3,51 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,11%; LCMS: 536 (M^+).

N-(4-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-52):



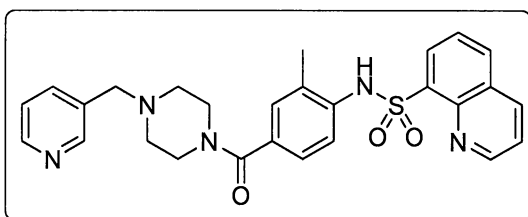
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,21 (br s, 2H), 3,46 (br s, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,15%; LCMS: 520 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclohexylmethyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-53):



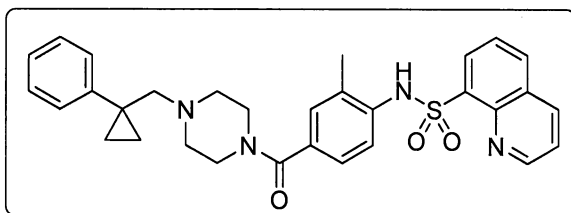
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,72-0,90 (m, 2H), 1,05-1,21 (m, 4H), 1,41 (br s, 1H), 1,56-1,74 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,25 (br s, 5H), 3,20 (br s, 2H), 3,46 (br s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,98%; LCMS: 507 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-54):



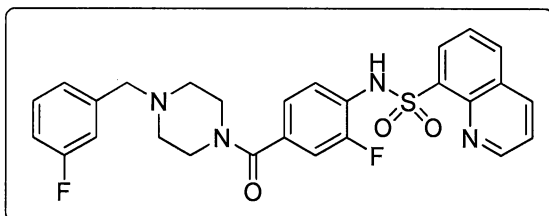
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,42 (s, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,73%; LCMS: 502 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-((1-phenylxyclopropyl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-55):



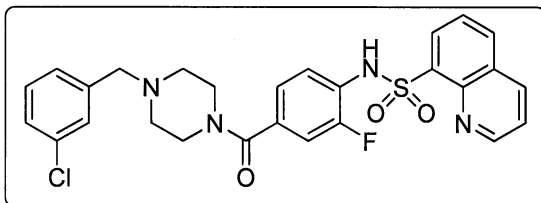
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,65 (s, 2H), 0,78 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,36 (br s, 4H), 2,63 (br s, 2H), 3,41 (br s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,19%; LCMS: 541 (*M*⁺+*I*).

N-(2-flo-4-(4-(3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-56):



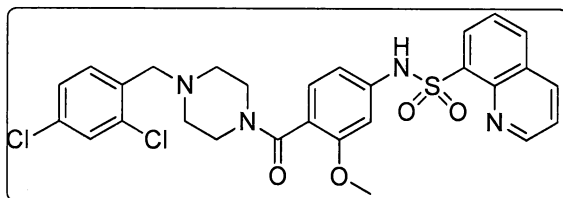
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,45 (s, 4H), 3,56 (br s, 4H), 3,66 (s, 2H), 7,06-7,26 (m, 4H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9..85 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 93,25%; LCMS: 522,57 (*M*⁺).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-57):



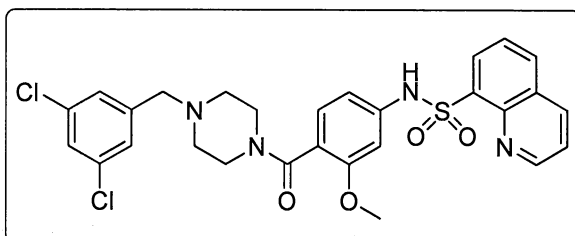
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,25 (s, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,47 (s, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,22-7,36 (m, 5H), 7,61-7,78 (m, 2H), 8,21-8,38 (m, 2H), 8,55-8,60 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,9 (s, 1H) HPLC độ tinh khiết: 97,30%; LCMS: 539 (*M*⁺).

N-(4-(4-(2,4-diclobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-58):



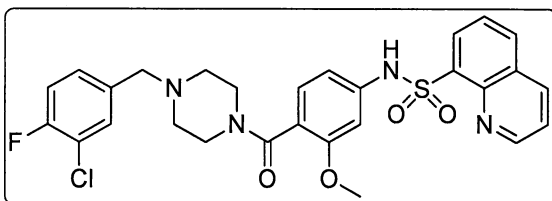
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 3,41 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,81 (m, 3H), 7,36-7,60 (m, 3H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,41-8,58 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,16%; LCMS: 585,50 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-59):



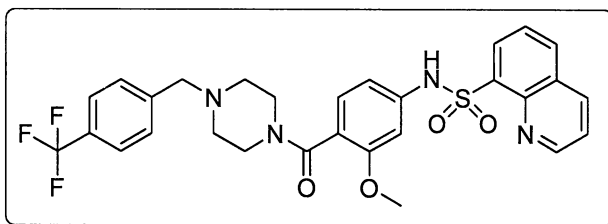
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 3,26 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,63-7,78 (m, 2H), 8,20-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,92%; LCMS: 584,1 (M^+).

N-(4-(4-(3-clo-4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-60):



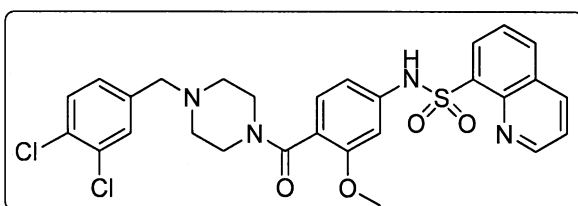
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 3,26 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,21-7,55 (m, 3H), 7,62-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,4%; LCMS: 569 (M^+).

N-(3-metoxy-4-(4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-61):



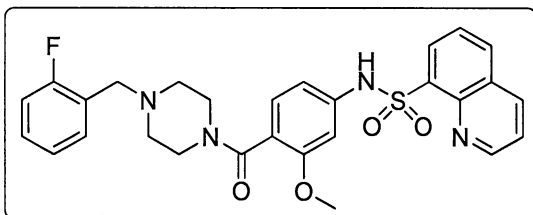
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 2,97 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,42-7,58 (m, 2H), 7,61-7,78 (m, 4H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,24%; LCMS: 584,6 (M^+).

N-(4-(4-(3,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-62):



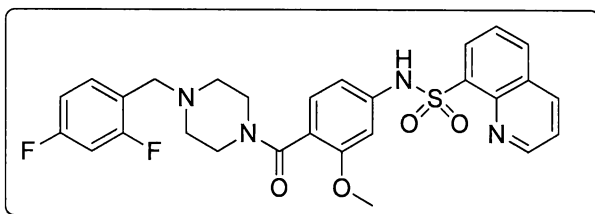
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 2,97 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,63-7,80 (m, 2H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), HPLC độ tinh khiết: 98,45%; LCMS: 585,50 (M^+).

N-(4-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-63):



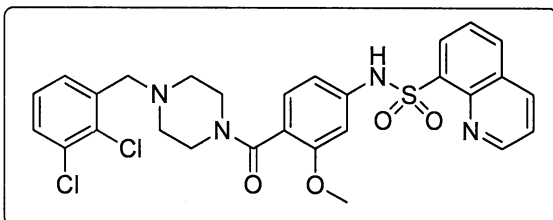
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 2,97 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,06-7,45 (m, 4H), 7,71 (s, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H) HPLC độ tinh khiết: 98,29%; LCMS: 534,8 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-64):



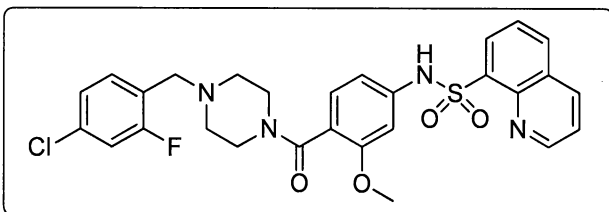
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 2,97 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,01-7,21 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H) HPLC độ tinh khiết: 99,00%; LCMS: 552,59 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-diclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-65):



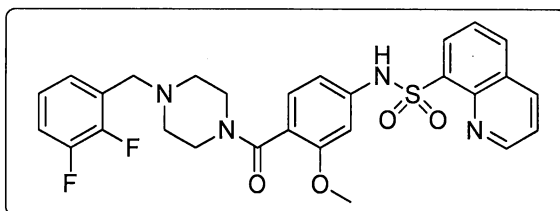
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,35-7,59 (m, 3H), 7,63-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,17%; LCMS: 585,50 (M^+).

N-(4-(4-(4-clo-2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-66):



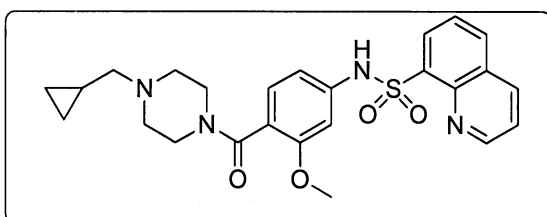
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,25 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,22-7,42 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 91,3%; LCMS: 569 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-diflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-67):



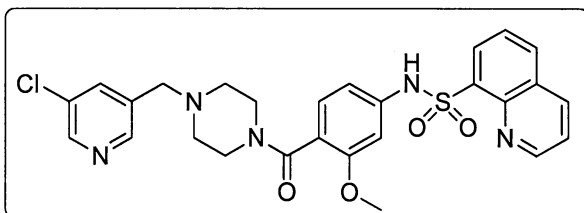
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,12-7,40 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,21-8,62 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,39%; LCMS: 552,5 (M^+).

N-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-68):



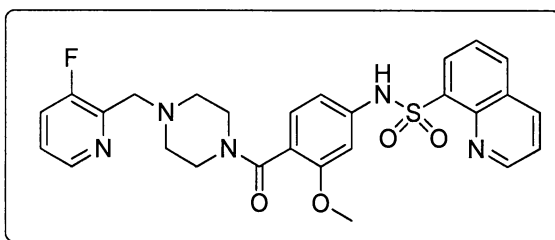
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,10-0,15 (m, 2H), 0,70-0,82 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 2H), 2,02-2,42 (m, 6H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), HPLC độ tinh khiết: 98%; LCMS: 480,5 (M^+).

N-(4-(4-((5-chloropyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-69):



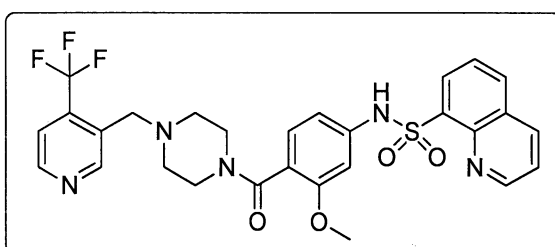
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,62-7,83 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 5H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,1%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-((3-fluoropyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-70):



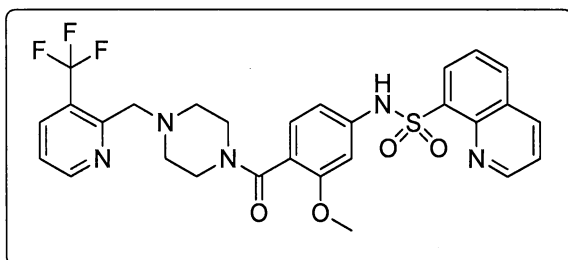
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,38-4,42 (m, 1H), 7,61-7,78 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 4H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,54%; LCMS: 535,5 (M^+).

N-(3-methoxy-4-(4-((4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-71):



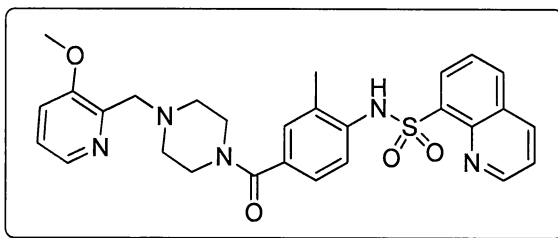
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,15 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 3H), 8,70-8,90 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,48%; LCMS: 585,6 (M^+).

N-(3-methoxy-4-(4-((3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-72):



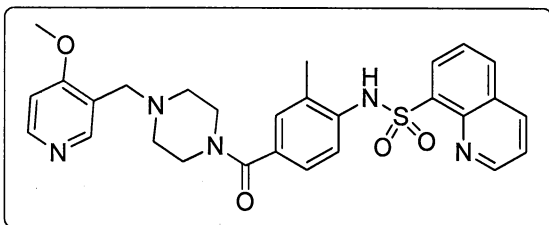
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,76 (br s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,37-8,45 (dd, 2H), 8,78 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,85%; LCMS: 586,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-methoxypyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-73):



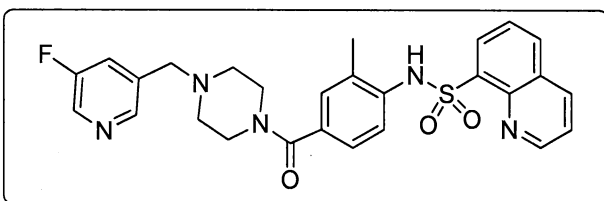
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,39 (br s, 4H), 3,46 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,22-7,32 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,64-7,81 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,29%; LCMS: 532 (M^+).

N-(4-(4-((4-metoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-74):



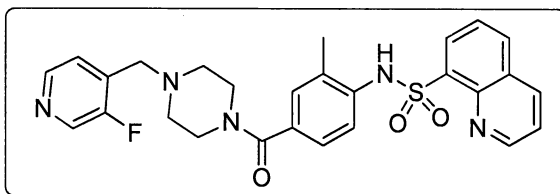
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,46 (br s, 6H), 3,79 (s, 3H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,21-8,38 (m, 4H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,22%; LCMS: 532 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-75):



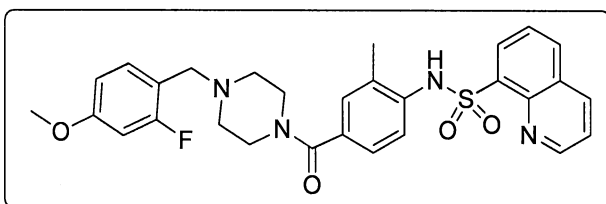
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,48%; LCMS: 520,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-76):



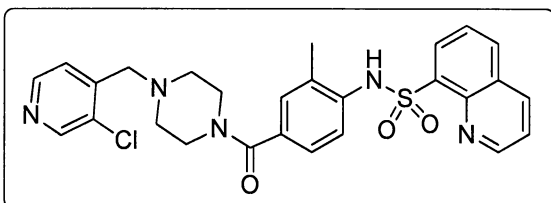
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,79 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,87%; LCMS: 520,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluoro-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-77):



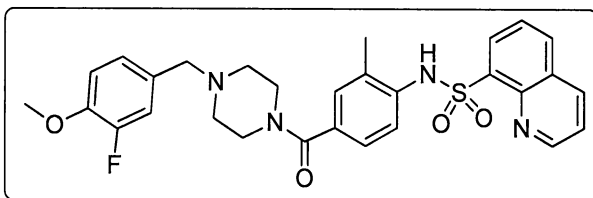
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,25 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,65-6,78 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,61-7,79 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,37%; LCMS: 549,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-chloropyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-78):



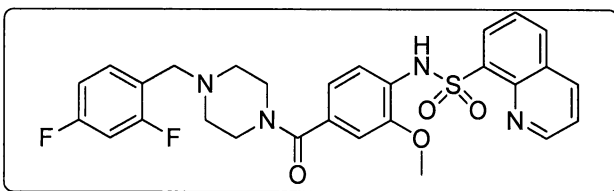
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,24 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,52-8,60 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,46%; LCMS: 536 (M^+).

N-(4-(4-(3-chloro-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-79):



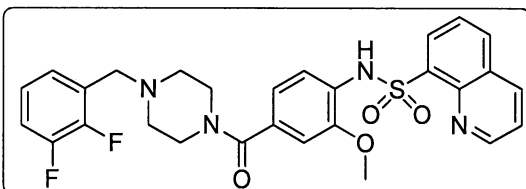
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,96-7,18 (m, 6H), 7,60-7,78 (m, 2H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,01%; LCMS: 549,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-80):



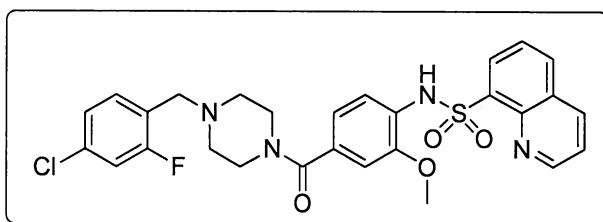
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,51%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-81):



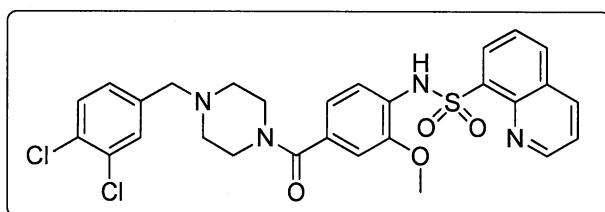
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,31 (br s, 6H), 3,58 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,99%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-clo-2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-82):



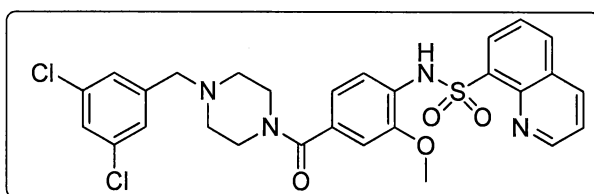
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,45%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(3,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-83):



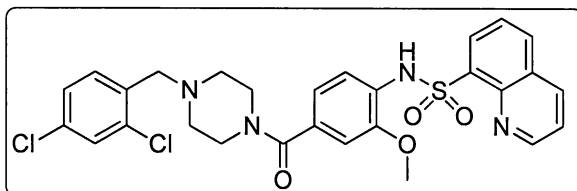
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,31 (br s, 6H), 3,55 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,49%; LCMS: 585 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-84):



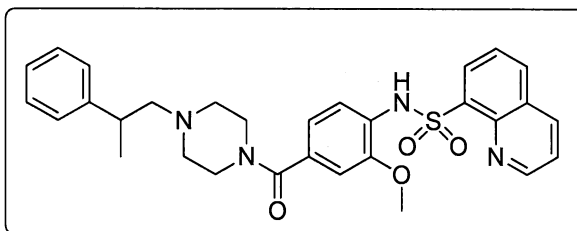
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37 (br s, 4H), 3,31 (br s, 6H), 3,55 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,43%; LCMS: 585 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-điclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-85):



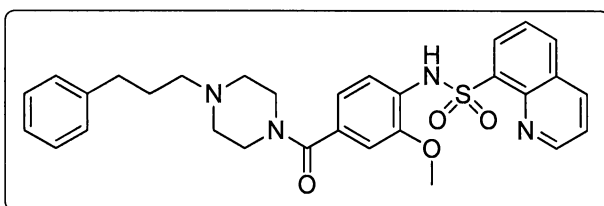
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,38-7,59 (m, 4H), 7,64-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,87%; LCMS: 585 (M^+).

N-(2-methoxy-4-(4-(2-phenylpropyl)piperazin-1-yl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-86):



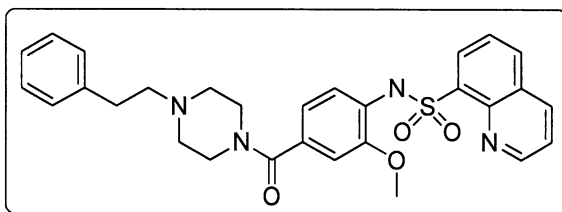
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18 (d, 3H), 2,37 (br s, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,46 (br s, 4H), 3,36 (br s, 2H), 3,41 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,41%; LCMS: 545 (M^+).

N-(2-methoxy-4-(4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-yl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-87):



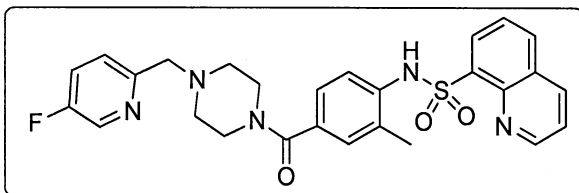
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,65 (t, 2H), 2,27-2,38 (m, 6H), 2,52-2,58 (m, 2H), 3,36 (br s, 6H), 3,41 (br s, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,69%; LCMS: 545 (M^+).

N-(2-methoxy-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-88):



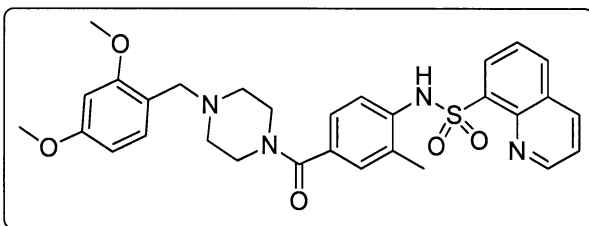
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (s, 4H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,36 (br s, 6H), 3,41 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,41%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-89):



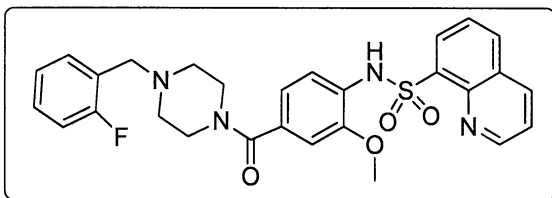
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,39 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,61 (s, 2H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 8,21-8,32 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,82%; LCMS: 520 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-90):



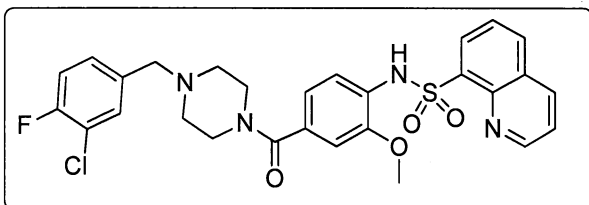
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,31 (br s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 6,42 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,97-7,18 (m, 4H), 7,64-7,79 (m, 2H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,33%; LCMS: 561 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphephenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-91):



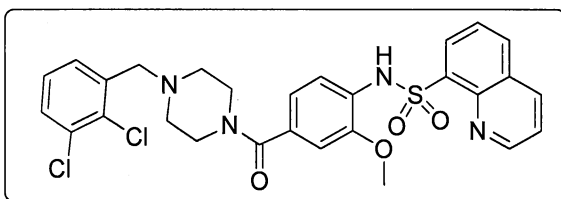
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,15-7,19 (m, 4H), 7,21-7,44 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,44%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-(3-clo-4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-92):



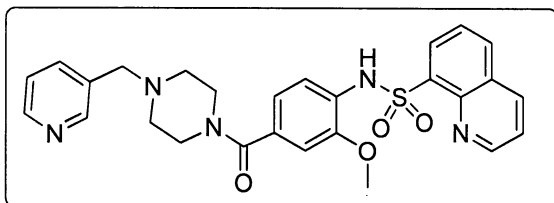
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21-7,45 (m, 4H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,19%; LCMS: 569 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-diclobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-93):



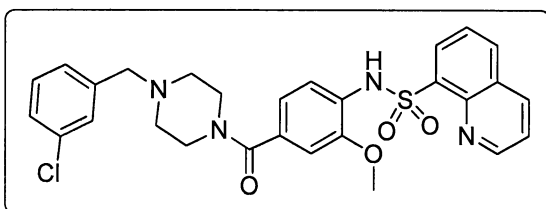
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,24-7,58 (m, 4H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,80%; LCMS: 585 (M^+).

N-(2-metoxy-4-(4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-94):



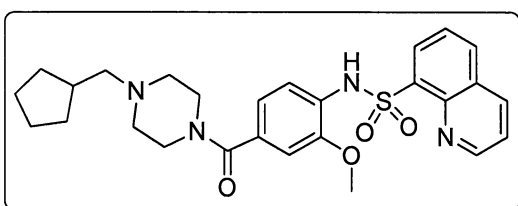
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 8,24 (d, 2H), 8,40-8,59 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,45%; LCMS: 518 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-95):



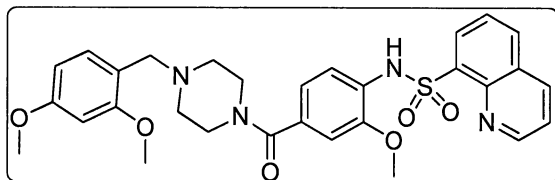
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21-7,44 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,92%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-(xyclopentylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-96):



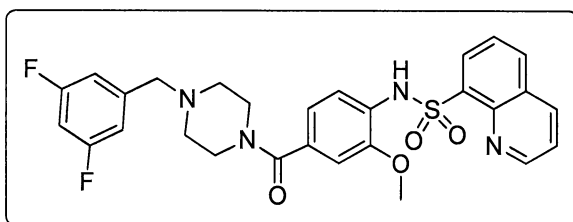
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15-1,19 (m, 2H), 1,40-1,71 (m, 6H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,30-2,37 (br s, 6H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,58%; LCMS: 509 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-đimetoxyphehyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-97):



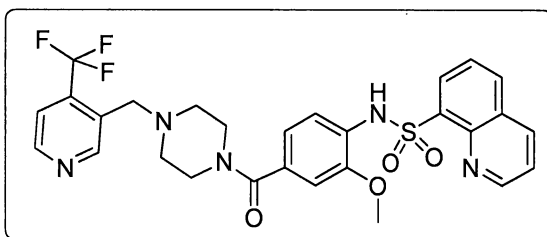
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (br s, 6H), 3,42 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 6,42-6,51 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,10%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-điflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheñyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-98):



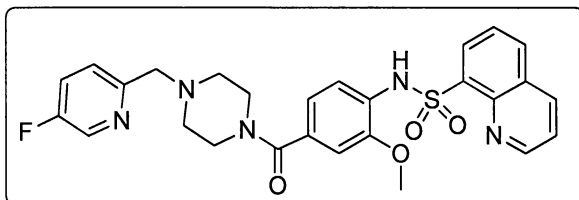
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,80 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,30%; LCMS: 553 ($M^+ + 1$).

N-(2-metoxý-4-(4-((4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-99):



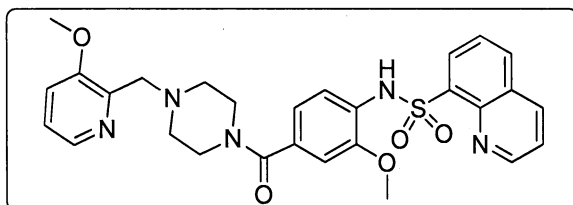
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,64-7,80 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,90%; LCMS: 586 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheñyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-100):



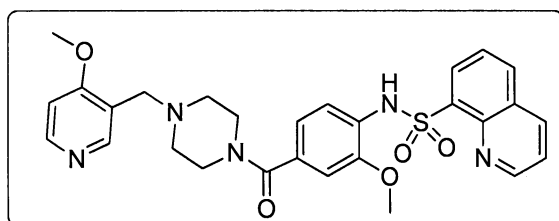
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,64-7,80 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,41 (s, 2H), 8,57 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,81%; LCMS: 536 ($M^+ + 1$).

N-(2-methoxy-4-(4-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-101):



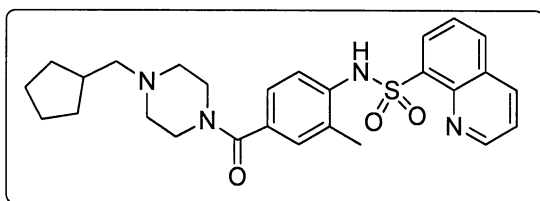
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21-7,43 (m, 3H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,08%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

N-(2-methoxy-4-(4-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)phenyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-102):



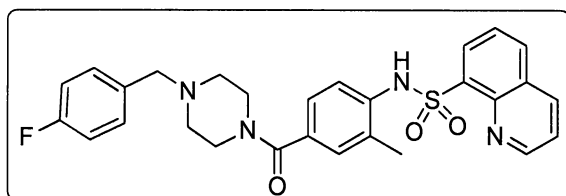
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,24-8,39 (m, 4H), 8,59 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,31%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclopentylmethyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methylphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-103):



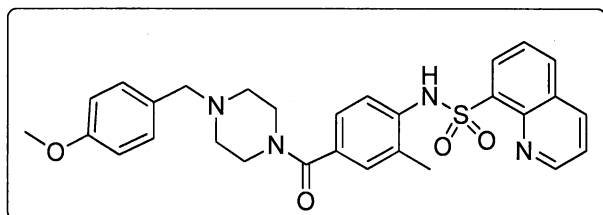
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,81-0,84 (m, 1H), 1,1-1,32 (m, 3H), 1,4-1,75 (m, 5H), 2,1 (s, 3H), 2,12-2,4 (br s, 6H), 3,18-3,62 (br s, 4H), 6,9-7,14 (s, 3H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,35 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,55%; LCMS: 493,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-yl)-2-methylphenyl)-2-methylphenylquinolin-8-sulfonamid (XIV-104):



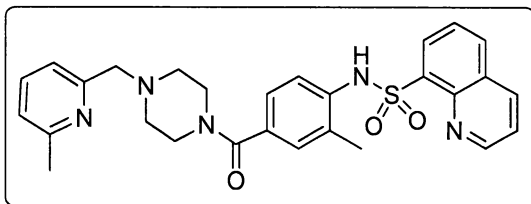
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,2-2,37 (br s, 4H), 3,18-3,34 (br s, 2H), 3,42-3,59 (br s, 4H), 6,96 (s, 2H), 7,06-7,16 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,61-7,79 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,31%; LCMS: 519,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-metoxibenzyl)piperazin-1-yl)-2-methylphenyl)-2-methylphenylquinolin-8-sulfonamid (XIV-105):



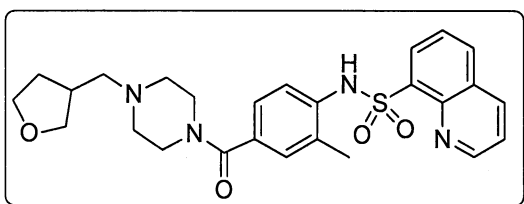
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,18-3,28 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,41%. LCMS: 531,15 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-106):



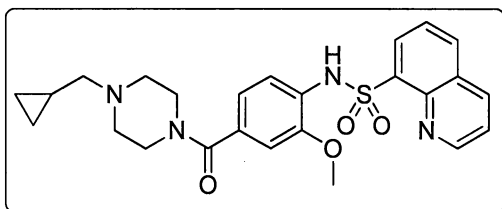
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,34 (br s, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,21 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,97-7,16 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,34 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,18%; LCMS: 516,35 ($M^+ + 1$).

N-(2-metyl-4-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-107):



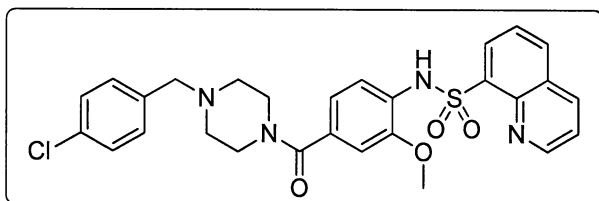
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,82-.84 (m, 1H), 1,22 (s, 2H), 1,42-1,58 (br s, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 5H), 3,16-3,51 (br s, 5H), 3,72-3,85 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,714%; LCMS: 495,35 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclopropylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-108):



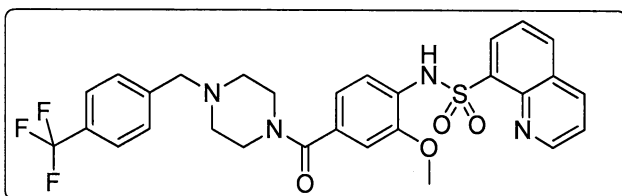
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,21 (s, 2H), 0,41 (s, 2H), 0,91 (br s, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,39 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,82 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,74%; LCMS: 481 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-109):



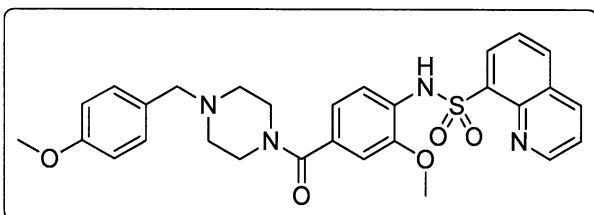
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21-7,43 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,85%; LCMS: 551 (M^+).

N-(2-methoxy-4-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-110):



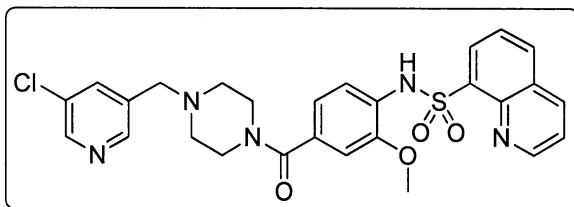
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,56 (m, 3H), 7,62-7,78 (m, 4H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,62%; LCMS: 585 ($M^+ + 1$).

N-(2-methoxy-4-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-111):



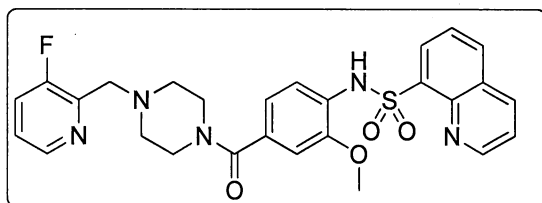
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,35 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,76-6,90 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,73%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-clopyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-112):



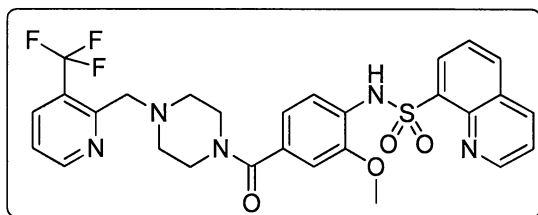
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (br s, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,82 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,41-8,61 (m, 3H), 9,05 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,46%; LCMS: 553 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-flopyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-113):



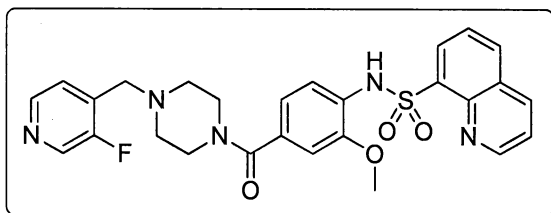
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,39 (br s, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,62-7,80 (m, 4H), 8,21-8,39 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,15%; LCMS: 536 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-114):



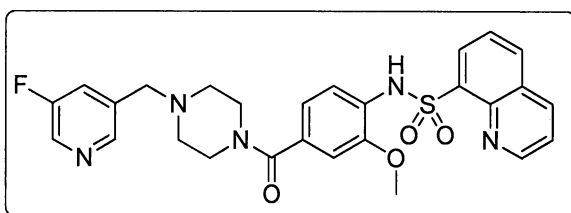
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (br s, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,59 (m, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,41%; LCMS: 586 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-flopyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxypheyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-115):



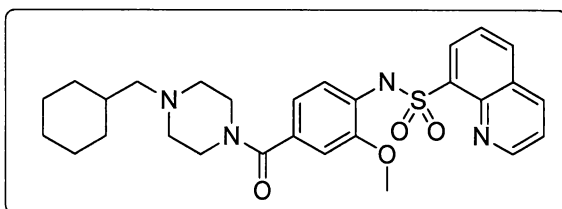
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,45 (s, 4H), 3,47 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,62-7,81 (m, 2H), 8,21-8,40 (m, 3H), 8,57 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,2%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-116):



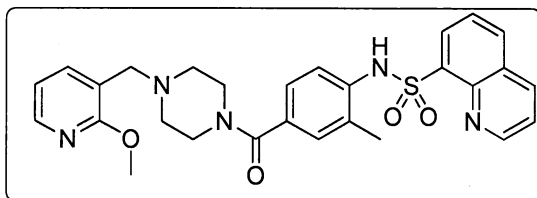
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,45 (s, 4H), 3,47 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,58-7,81 (m, 3H), 8,21-8,40 (m, 3H), 8,57 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,8%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-(xyclohexylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-117):



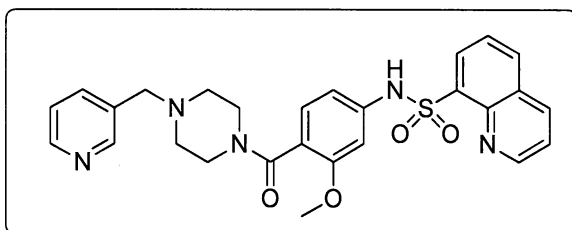
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,70-0,84 (m, 2H), 1,01-1,21 (m, 3H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 5H), 2,02 (d, 2H), 2,25 (br s, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,65-6,82 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,08(s, 1H), 9,19 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,7%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-((2-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-118):



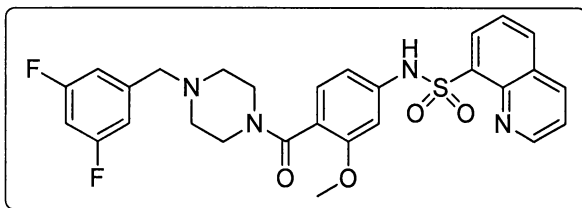
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,46 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,96-7,02 (m, 3H), 7,61-7,79 (m, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,22-8,35 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,2%; LCMS: 531 (M^+).

N-(3-methoxy-4-(4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-119):



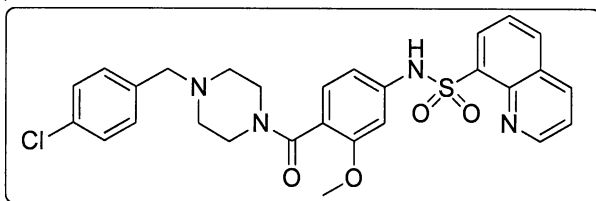
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01-2,38 (s, 4H), 2,97 (br s, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,65-6,97 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,61-7,78 (m, 3H), 8,20-8,58 (m, 5H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,09%; LCMS: 517,6 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-diflobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-120):



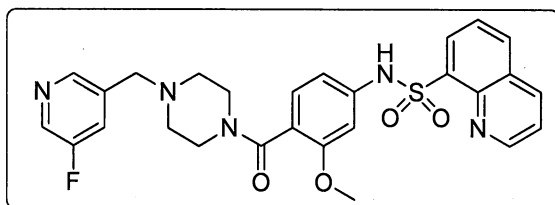
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (br s, 4H), 3,02 (br s, 2H), 3,46 (br s, 4H), 3,59 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42-8,58 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,20%; LCMS: 553 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-clobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphehyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-121):



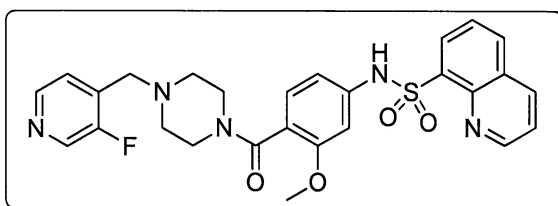
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (br s, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,65%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-((5-flopyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-122):



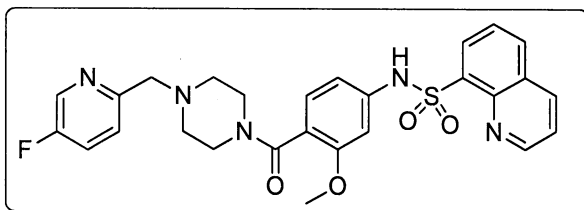
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 3,52 (d, 5H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,39-8,48 (m, 3H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,58%; LCMS: 536 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-((3-flopyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-123):



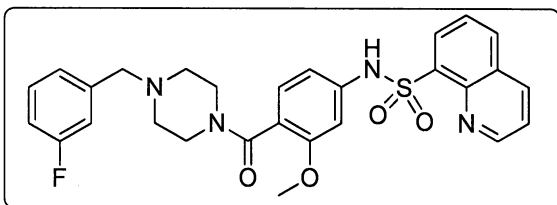
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,21 (br s, 2H), 2,30 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 3,58 (d, 5H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,51 (s, 2H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 90,34%; LCMS: 536 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-((5-flopyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-124):



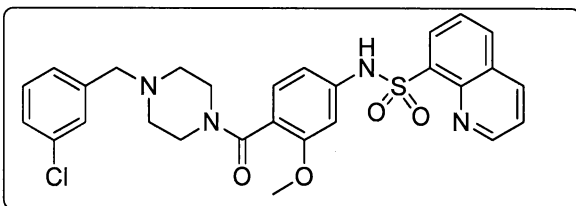
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 3,41 (br s, 2H), 3,58 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,60-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,39-8,48 (m, 3H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,57%; LCMS: 536 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-fluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-125):



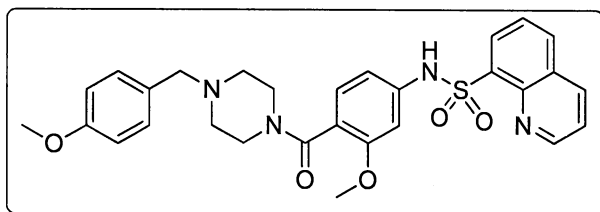
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,00-7,16 (m, 3H), 7,30 (q, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,82%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-clobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-126):



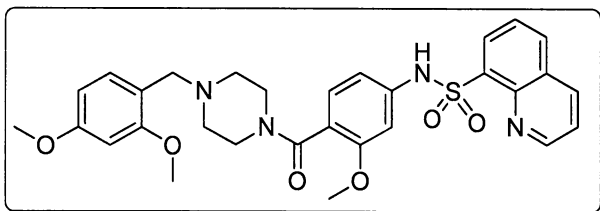
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,97 (br s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,53%; LCMS: 551 (M^+).

N-(3-methoxy-4-(4-(4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-127):



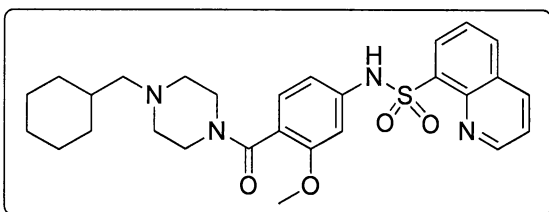
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,97 (br s, 2H), 3,31 (br s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 3H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 90,80%; LCMS: 546 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-dimethoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-128):



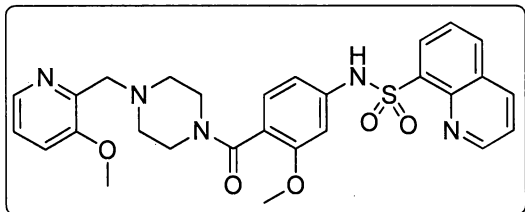
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (br s, 2H), 2,97 (br s, 2H), 3,42 (br s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 6,45 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,78%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclohexylmethyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-129):



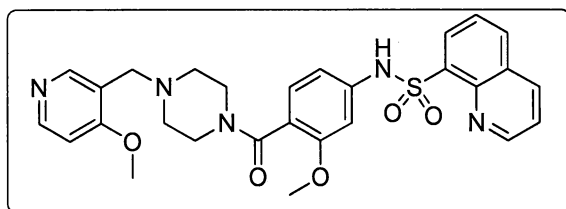
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,78 (q, 2H), 1,11 (d, 2H), 1,40 (br s, 1H), 1,54-1,71 (m, 2H), 1,99-2,30 (m, 8H), 2,90 (br s, 4H), 3,45 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,82 (d, 3H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 9,10(d, 1H), 10,26 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,50%; LCMS: 546 ($M^+ + 1$).

N-(3-methoxy-4-(4-((3-metoxypyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-130):



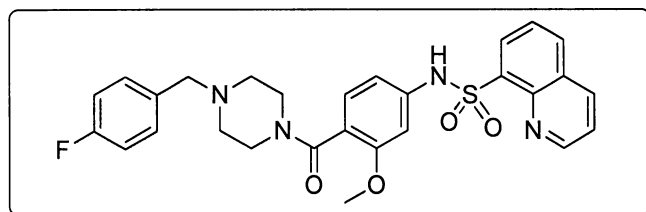
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (br s, 2H), 2,38 (br s, 2H), 2,87 (br s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (br s, 5H), 3,73 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,23 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,86%; LCMS: 548 ($M^+ + I$).

N-(3-methoxy-4-(4-((4-metoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-131):



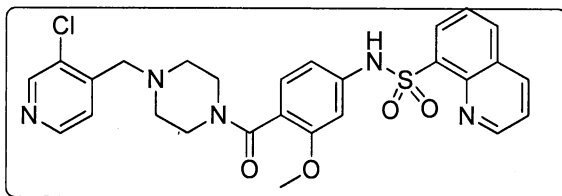
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (br s, 2H), 2,38 (br s, 2H), 2,90 (br s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,10 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,10%; LCMS: 548 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphephenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-132):



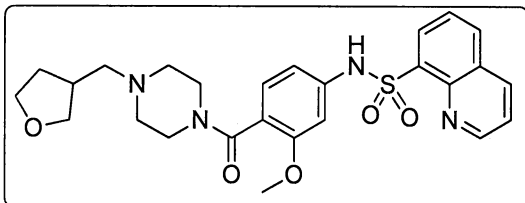
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,95 (br s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,62%; LCMS: 535 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-((3-chloropyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-133):



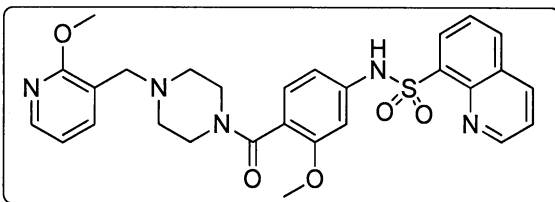
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (br s, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,95 (br s, 4H), 3,58 (s, 5H), 6,61 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,39-8,49 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,63%; LCMS: 552 (M^+).

N-(3-methoxy-4-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-134):



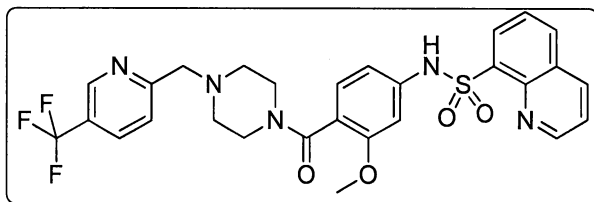
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,42 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (d, 2H), 2,24-2,39 (m, 4H), 2,95 (br s, 4H), 3,48 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,63 (q, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,40%; LCMS: 511 ($M^+ + I$).

N-(3-methoxy-4-(4-((2-methoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-135):



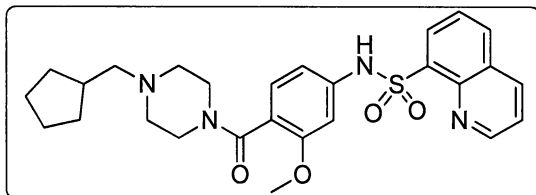
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (br s, 2H), 2,38 (br s, 4H), 2,90 (br s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,60-7,73 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,28 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,85%; LCMS: 548 ($M^+ + I$).

N-(3-methoxy-4-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-136):



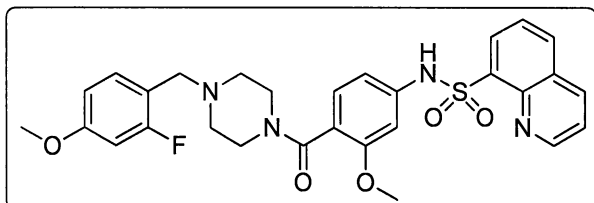
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,22 (br s, 2H), 2,38 (br s, 2H), 2,99 (br s, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,62-7,73 (m, 3H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 94,67%; LCMS: 586 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(cyclopentylmethyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-137):



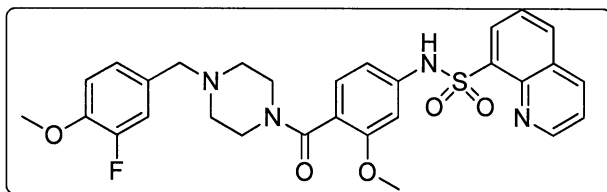
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 (sáu đỉnh, 2H), 1,38-1,50 (m, 3H), 1,55-1,61 (m, 3H), 1,99 (năm đỉnh, 1H), 2,07 (d, 2H), 2,30 (br s, 4H), 2,90 (br s, 4H), 3,59 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,24 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,86%; LCMS: 509 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluoro-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-138):



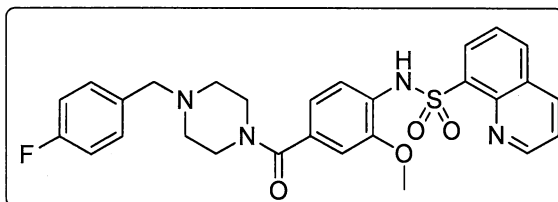
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20 (br s, 2H), 2,35 (br s, 2H), 2,90 (br s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 90,48%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)-3-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-139):



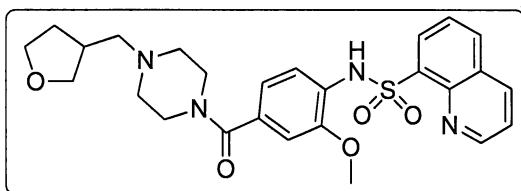
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20 (br s, 2H), 2,35 (br s, 2H), 2,97 (br s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,65%; LCMS: 565 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-140):



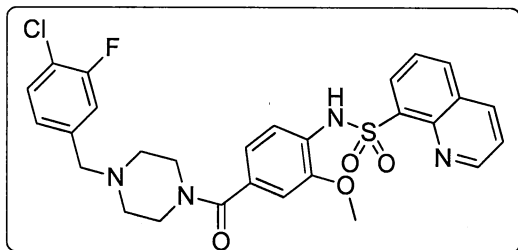
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (br s, 4H), 3,20-3,45 (m, 6H), 3,61 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,43%; LCMS: 535 ($M^+ + I$).

N-(2-methoxy-4-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-141):



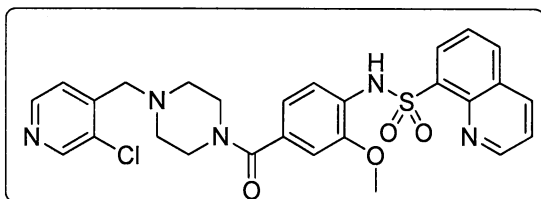
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 2,24-2,39 (m, 4H), 2,95 (br s, 4H), 3,48 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,63 (q, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,04 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,88%; LCMS: 511 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(4-clo-3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-142):



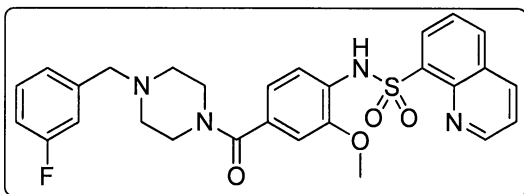
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,63-7,81 (m, 2H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,47%; LCMS: 569 (M^+).

N-(4-(4-((3-clopyridin-4-yl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-143):



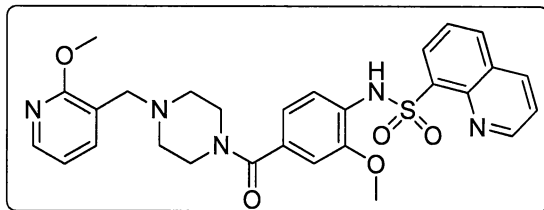
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,41 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,22-8,30 (m, 2H), 8,42-8,58 (m, 3H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,17%; LCMS: 552 (M^+).

N-(4-(4-(3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-144):



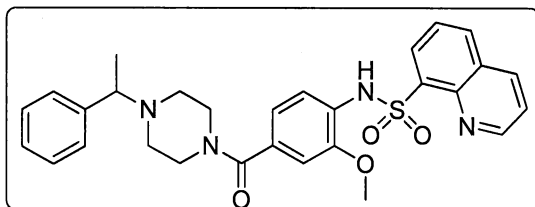
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,63-7,81 (m, 2H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,47%; LCMS: 535 (M^+).

N-(2-methoxy-4-(4-((2-metoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-145):



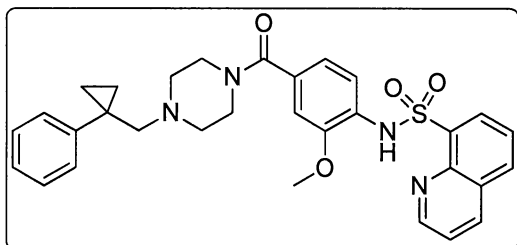
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (br s, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,78 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,95%; LCMS: 548 (M^+).

N-(2-methoxy-4-(4-(1-phenyletyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-146):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 3H), 2,37 (br s, 4H), 3,36-3,41 (m, 8H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,11-7,29 (m, 5H), 7,36 (d, 1H), 7,60-7,76 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,62%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

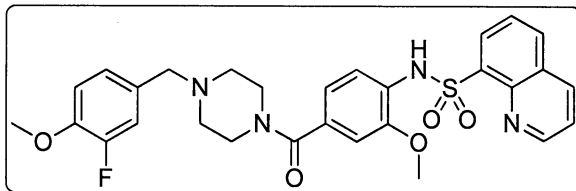
N-(2-methoxy-4-(4-((1-phenylxyclopropyl)methyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-147):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 2H), 0,08 (s, 2H), 2,37 (br s, 4H), 3,16 (s, 4H), 3,41 (br s, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,19-7,26 (m, 4H), 7,42

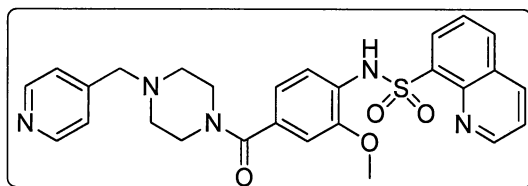
(d, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,25-8,31 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,97%; LCMS: 557 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)-2-methoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-148):



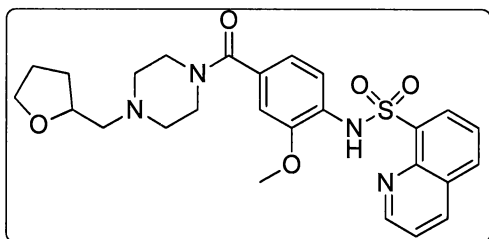
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (br s, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98-7,18 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 92,22%; LCMS: 565 ($M^+ + I$).

N-(2-methoxy-4-(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-149):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (br s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,66-7,80 (d, 2H), 8,30 (s, 2H), 8,50 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 97,52%; LCMS: 518 ($M^+ + I$).

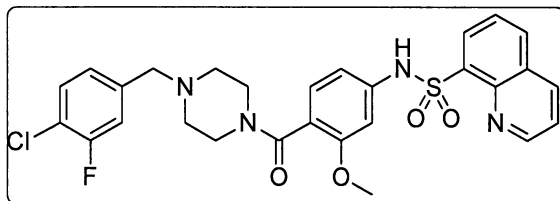
N-(2-methoxy-4-(4-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamid (XIV-150):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,45 (pentet, 2H), 1,78 (pentet, 2H), 1,90 (sáu đỉnh, 1H), 2,30-2,41 (m, 7H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (q, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,95 (pentet, 1H),

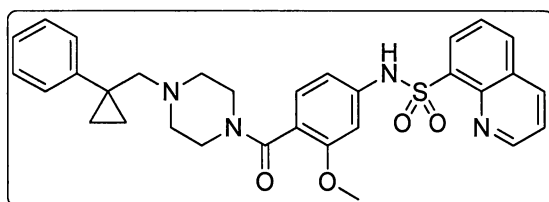
6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,81 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,24%; LCMS: 511 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clo-3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metoxyphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-151):



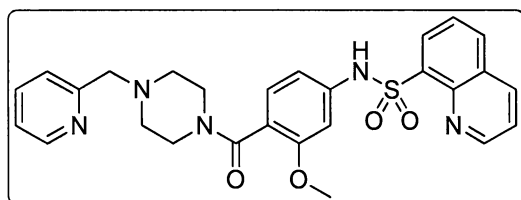
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (br s, 2H), 2,28 (br s, 2H), 2,97 (br s, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,15 (1H), 7,30 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,63%; LCMS: 569 (M^+).

N-(3-metoxy-4-(4-((1-phenylxyclopropyl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-152):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,64 (s, 2H), 0,78 (s, 2H), 2,18 (br s, 4H), 2,39 (s, 2H), 2,81 (br s, 4H), 3,41 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,10 (q, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,99%; LCMS: 557 ($M^+ + 1$).

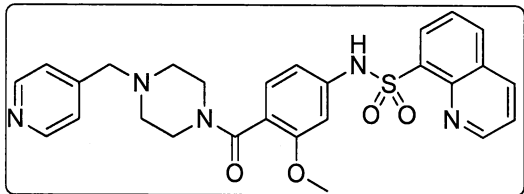
N-(3-metoxy-4-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-153):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (br s, 2H), 2,39 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,60 (s, 5H), 6,62 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,40

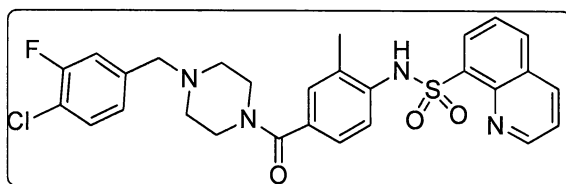
(d, 1H), 7,66-7,79 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,40-8,50 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 98,14%; LCMS: 518 ($M^+ + 1$).

N-(3-metoxi-4-(4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-cacbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-154):



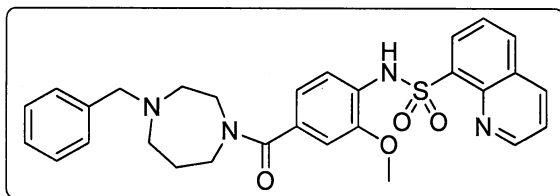
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20 (br s, 2H), 2,30 (br s, 2H), 2,98 (br s, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 10,23 (br s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,69%; LCMS: 518 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clo-3-flobenzyl)piperazin-1-cacbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-155):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,38 (br s, 4H), 3,50 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,29 (q, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,25%; LCMS: 553 (M^+).

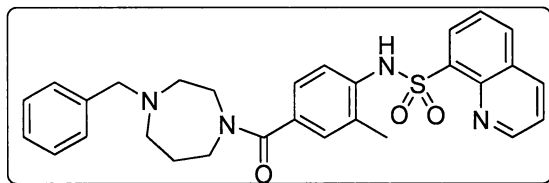
N-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-cacbonyl)-2-metoxiphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-156):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (br s, 2H), 3,01 (br s, 2H), 3,52-3,58 (m, 9H), 4,39 (br s, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,50 (br s, 4H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,30 (d,

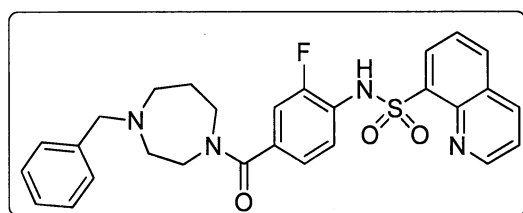
¹H), 8,47 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,40 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,00%; LCMS: 531 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)-2-metylphenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-157):



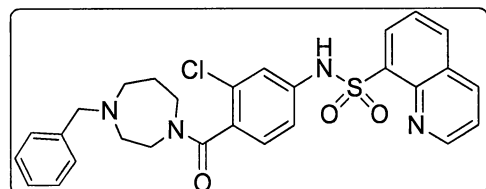
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,06 (s, 3H), 2,14 (br s, 2H), 2,22 (s, 4H), 3,58 (br s, 4H), 4,40 (s, 2H), 7,10 (br s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51(d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,04%; LCMS: 515 ($M^+ + I$).

N-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)-2-flophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-158):



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,21 (br s, 6H), 3,43 (br s, 4H), 4,21 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,42 (t, 4H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); HPLC độ tinh khiết: 96,67%; LCMS: 519 ($M^+ + I$).

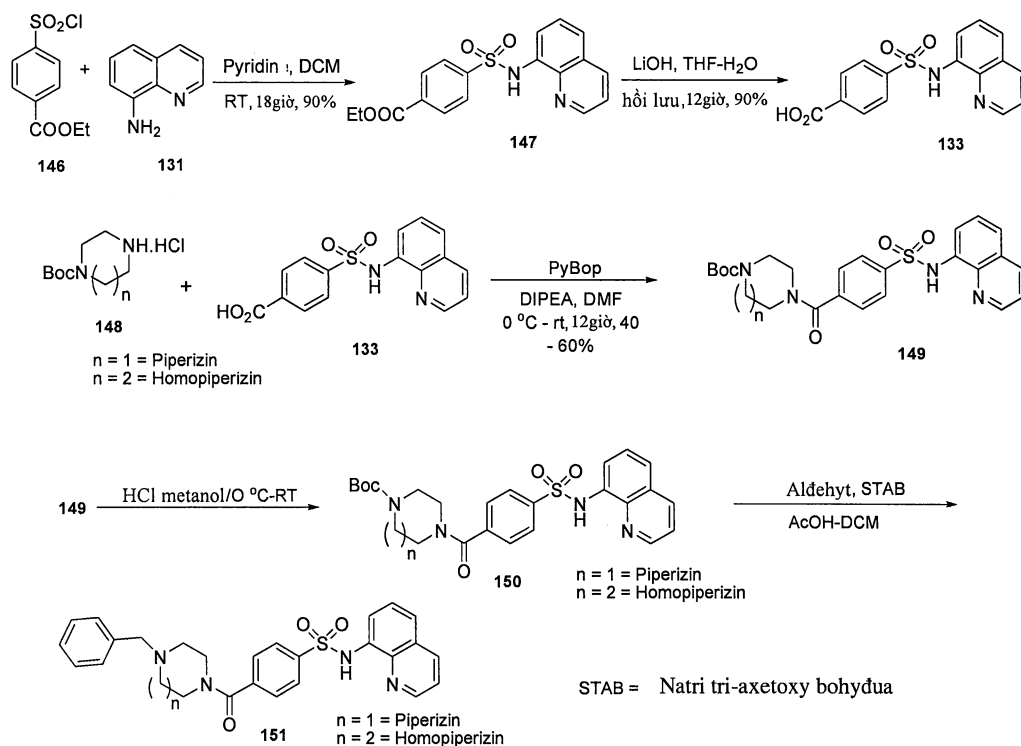
N-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)-3-clophenyl)quinolin-8-sulfonamit (XIV-159):



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,12 (br s, 1H), 2,50 (br s, 1H), 3,09 (br s, 2H), 3,29 (br s, 1H), 3,58 (br s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,41 (br s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,28-7,39 (m, 4H), 7,66 (t, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 95,33%; LCMS: 535 (M^+).

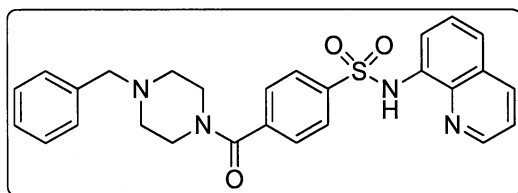
Tổng hợp sulfonamid benzyl đảo và dẫn xuất alkyl

Sơ đồ 23



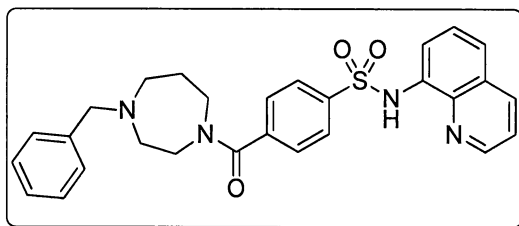
Việc tổng hợp hợp chất 151 được tiến hành từ anilin 131 (0,25mmol) theo quy trình tương tự với quy trình như nêu trên trong Sơ đồ 21 cho hợp chất có công thức (VIII) với các bước chính tương ứng như thủy phân este, tạo thành liên kết amit trong điều kiện có mặt PyBop sau đó khử amin trong điều kiện có mặt natri tri-axetoxi borohydrua.

4-(4-benzylpiperazin-1-cacbonyl)-N-(quinolin-8-yl)benzensulfonamid (151a):



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (br s, 2H), 2,40 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,21-7,39 (m, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H); HPLC: 99,26%; LCMS: 487 ($M^+ + 1$).

4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-cacbonyl)-N-(quinolin-8-yl)benzensulfonamid (151b):

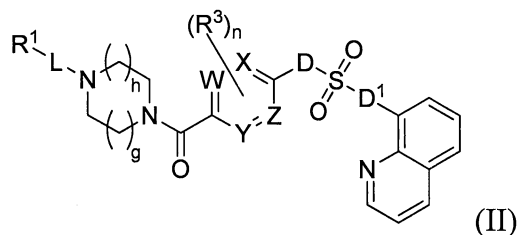


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,55 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,52-2,64 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,58-3,62 (m, 4H), 7,19-7,32 (m, 3H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,63-7,77 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 10,05 (s, 1H); HPLC độ tinh khiết: 99,89%; LCMS: 501 ($M^+ + I$).

Sau khi mô tả một vài khía cạnh của một số phương án, được hiểu là các thay đổi, sửa đổi, và các cải tiến khác nhau sẽ được thực hiện dễ dàng bởi các người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các thay đổi, sửa đổi, và cải tiến này được nhằm đến như là một phần của bộ lọc, và nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế. Do đó, phần mô tả và các hình vẽ ở trên chỉ mang tính đưa ví dụ.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó



trong đó:

mỗi W, X, Y và Z độc lập được chọn từ CH hoặc N;

D và D¹ độc lập được chọn từ liên kết hoặc NR^b;

L là liên kết, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, hoặc -NR^bC(O)-;

R¹ được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclyl; mỗi trong số các nhóm này được thế bằng 0 đến 5 R^d;

mỗi R³ độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, alkyl, hydroxyl và -OR^a;

mỗi R^a độc lập được chọn từ alkyl, axyl, hydroxyalkyl và haloalkyl;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro và alkyl;

mỗi R^c độc lập được chọn từ hydro, halo, alkyl, alkoxy và halo alkoxy hoặc hai R^c cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl tùy ý được thế;

mỗi R^d độc lập được chọn từ halo, haloalkyl, haloalkoxy, alkyl, alkynyl, nitro, xyano, hydroxyl, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b và -OR^a, hoặc hai R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl tùy ý được thế;

n là 0, 1, hoặc 2;

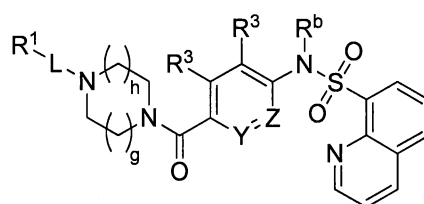
m là 1, 2 hoặc 3;

h là 1; và

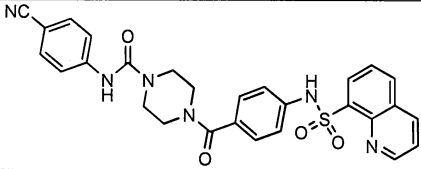
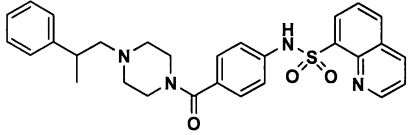
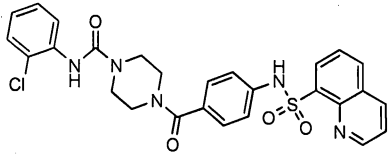
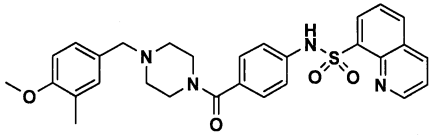
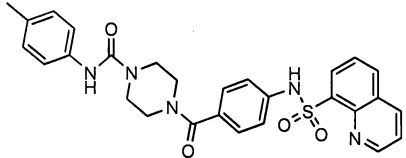
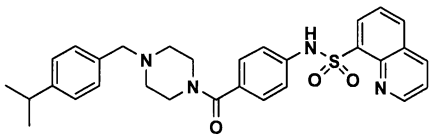
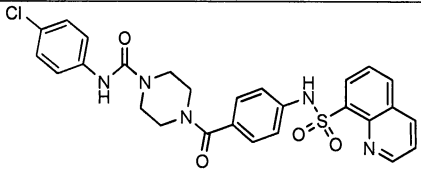
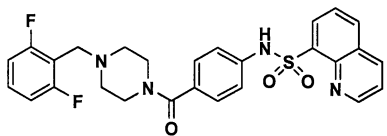
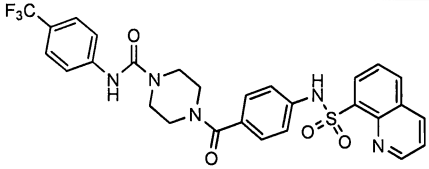
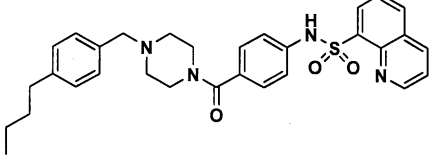
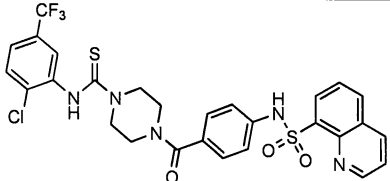
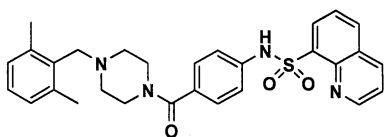
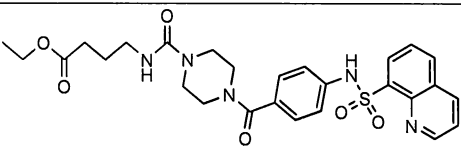
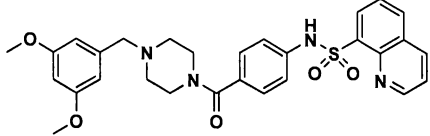
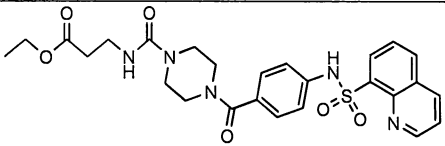
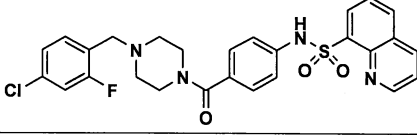
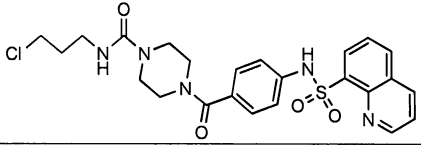
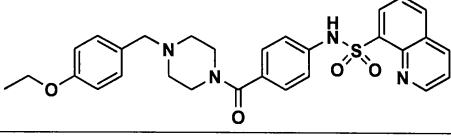
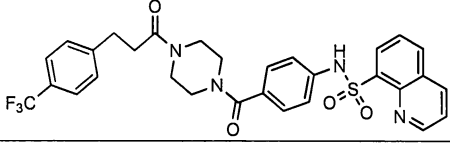
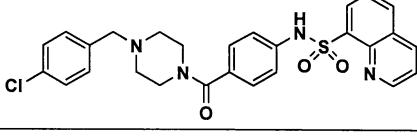
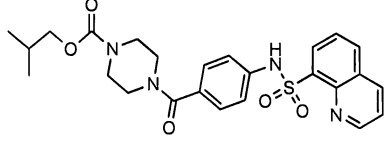
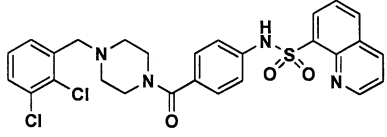
g là 1.

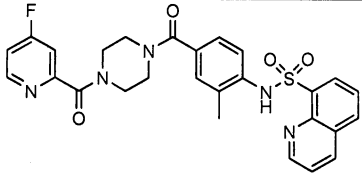
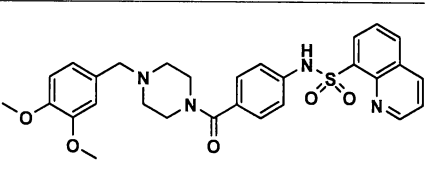
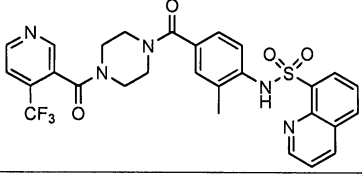
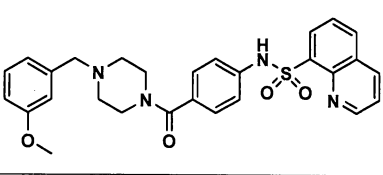
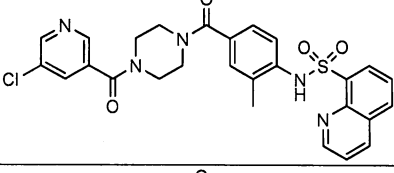
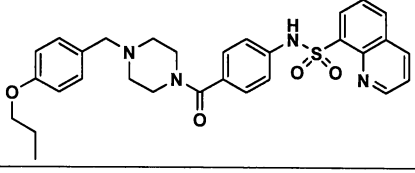
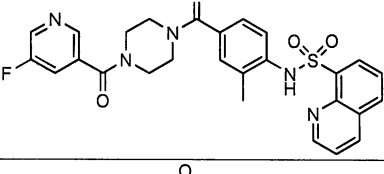
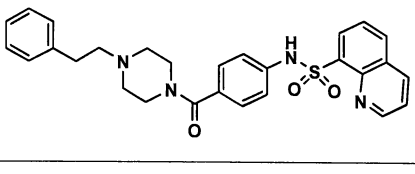
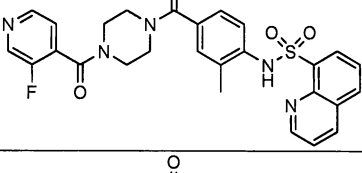
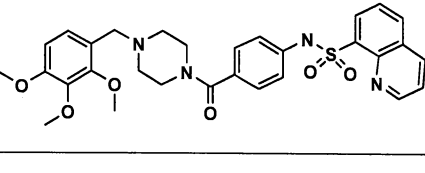
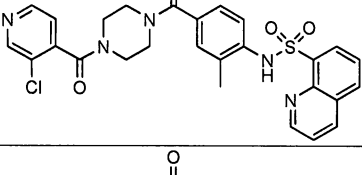
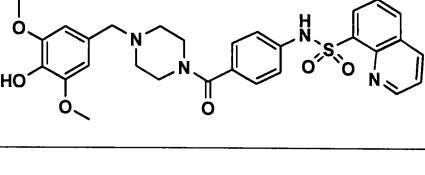
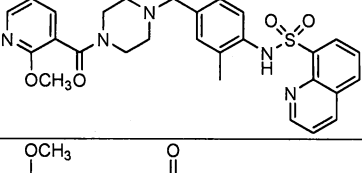
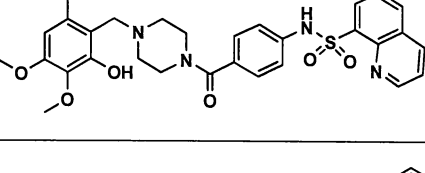
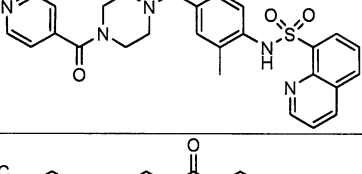
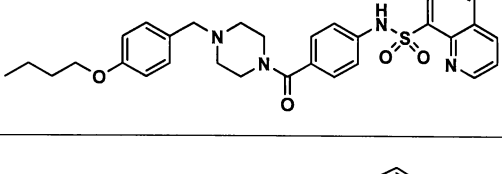
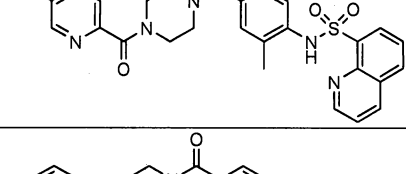
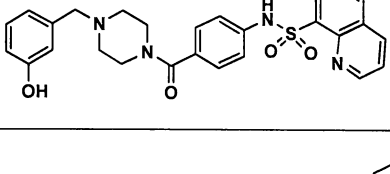
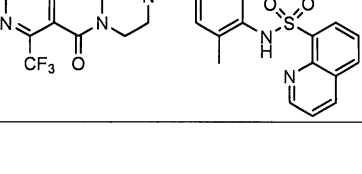
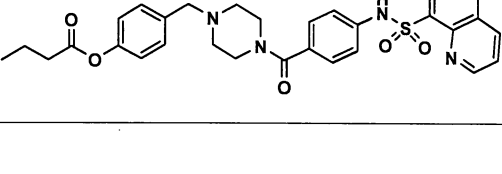
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó W, X, Y và Z là CH.
3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó D là NR^b và D¹ là liên kết.

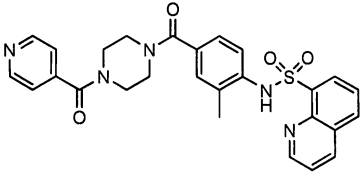
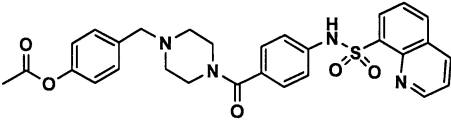
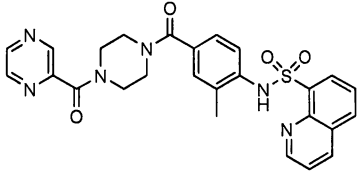
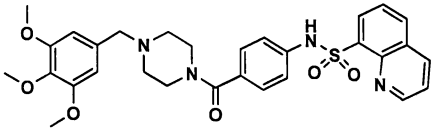
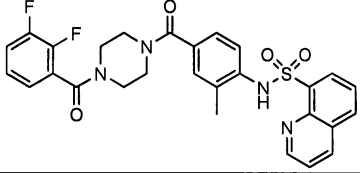
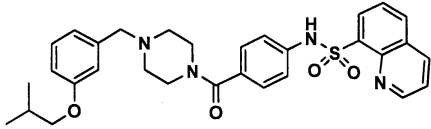
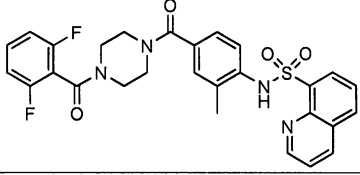
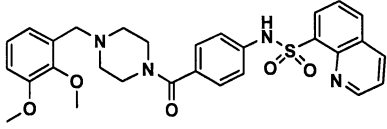
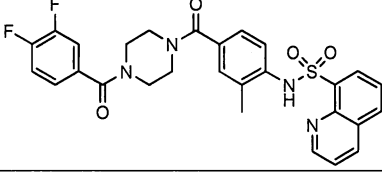
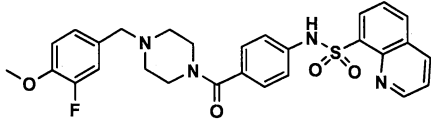
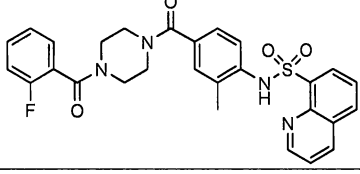
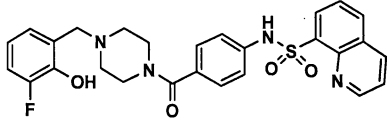
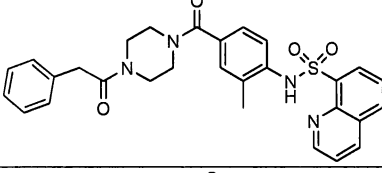
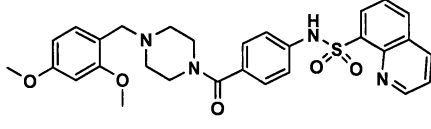
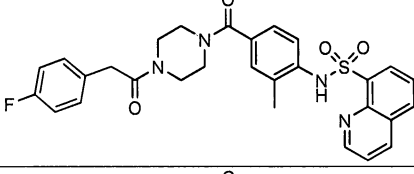
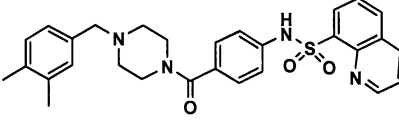
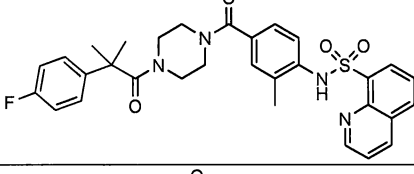
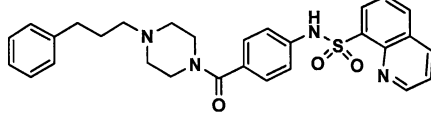
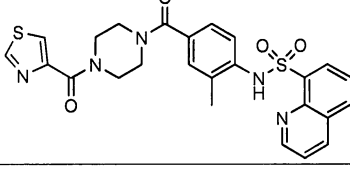
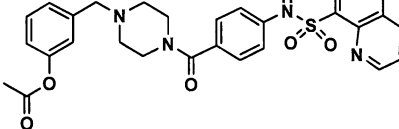
4. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^b là H, methyl hoặc ethyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là liên kết, $-(CR^cR^c)_m-$, $-NR^bC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$ hoặc $-O(CO)-$.
6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là $-(CR^cR^c)_m-$.
7. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl được thế bằng 0 đến 5 R^d .
8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^b là hydro.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 đến 8 hoặc muối được dụng của nó, trong đó n là 0.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 đến 8 hoặc muối được dụng của nó, trong đó n là 1 và R^3 là CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , OH , F , Cl , hoặc CF_3 .
11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức:

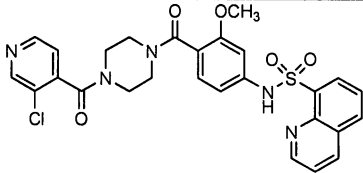
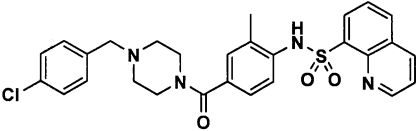
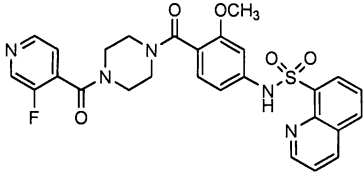
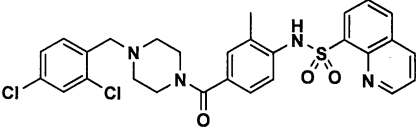
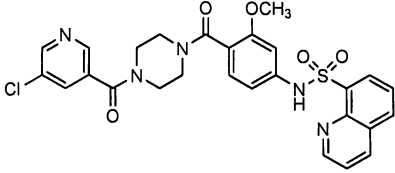
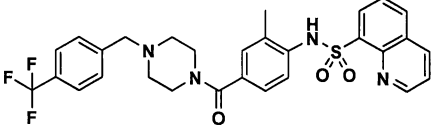
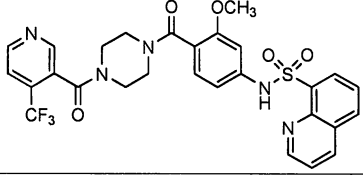
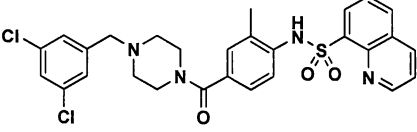
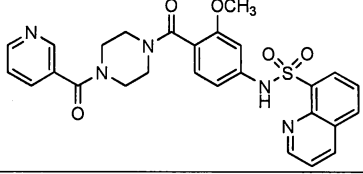
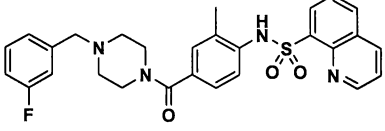
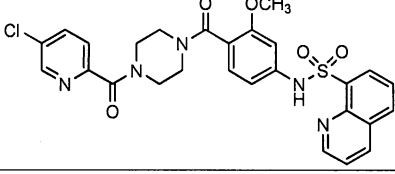
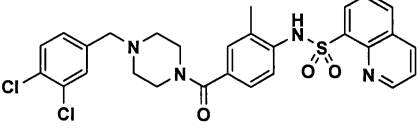
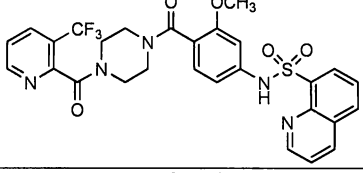
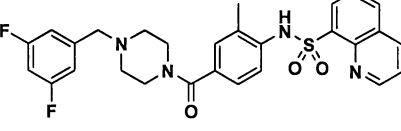
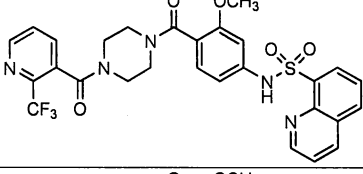
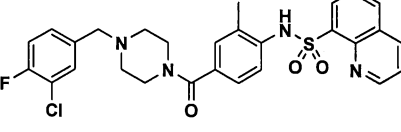
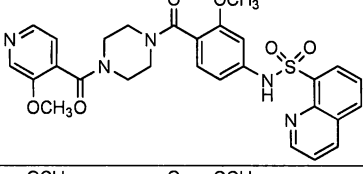
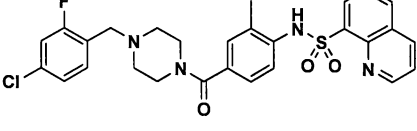
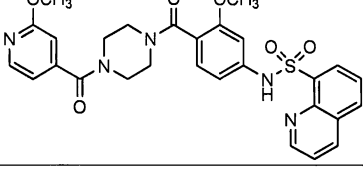
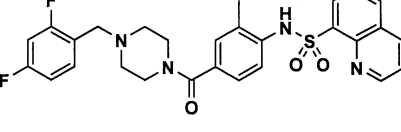


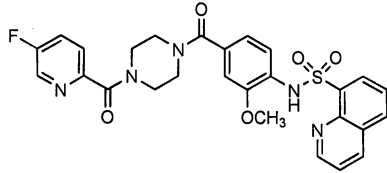
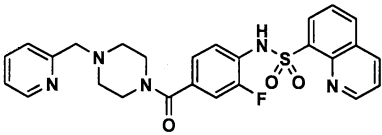
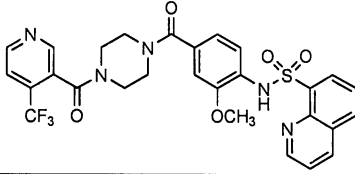
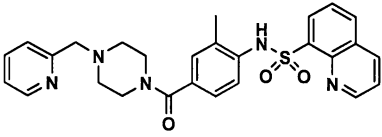
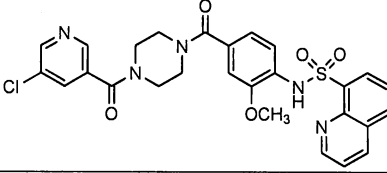
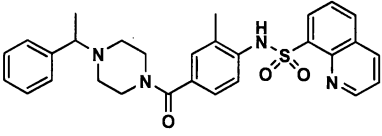
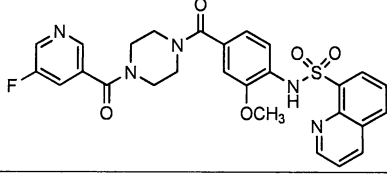
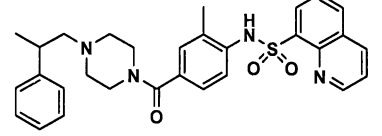
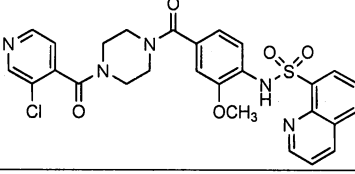
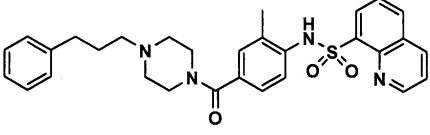
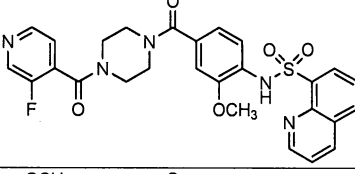
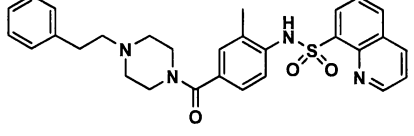
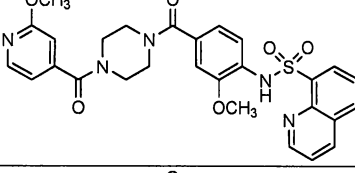
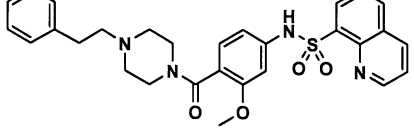
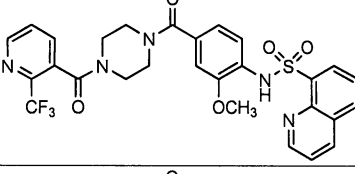
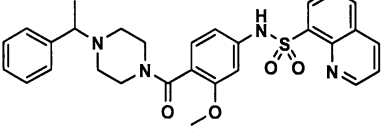
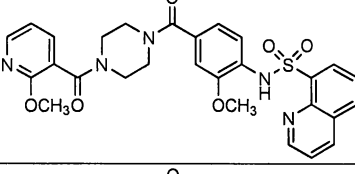
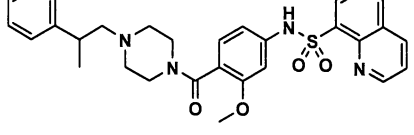
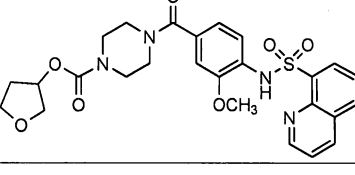
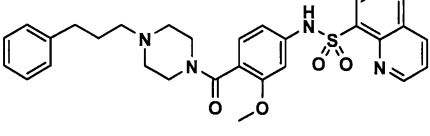
12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

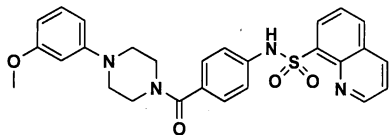
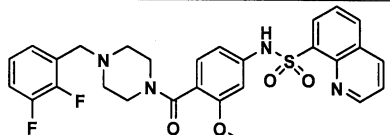
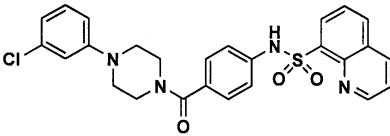
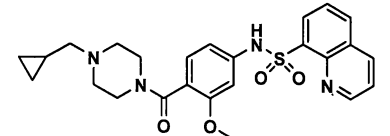
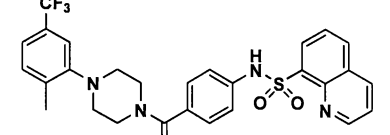
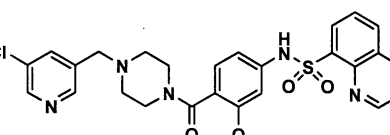
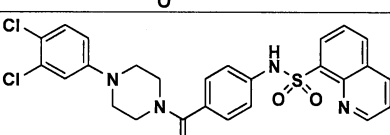
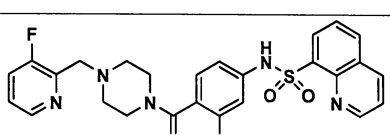
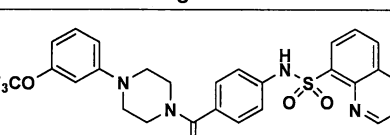
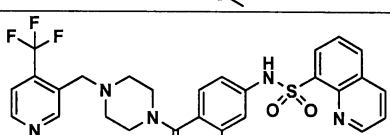
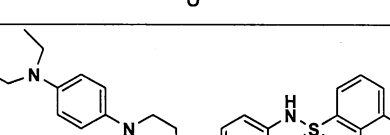
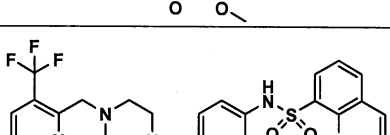
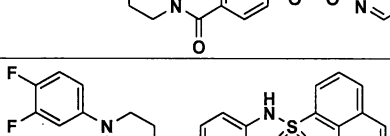
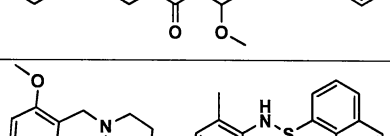
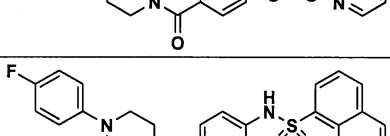
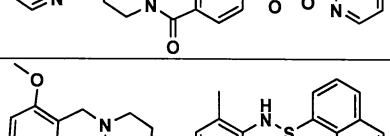
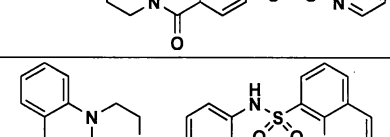
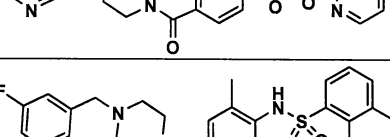
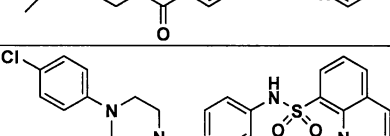
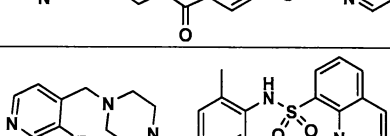
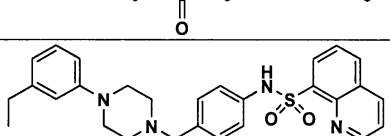
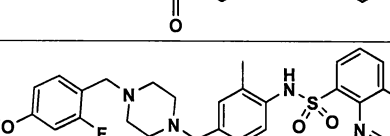
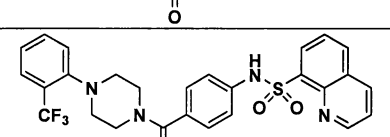
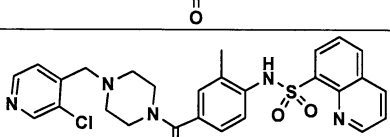
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

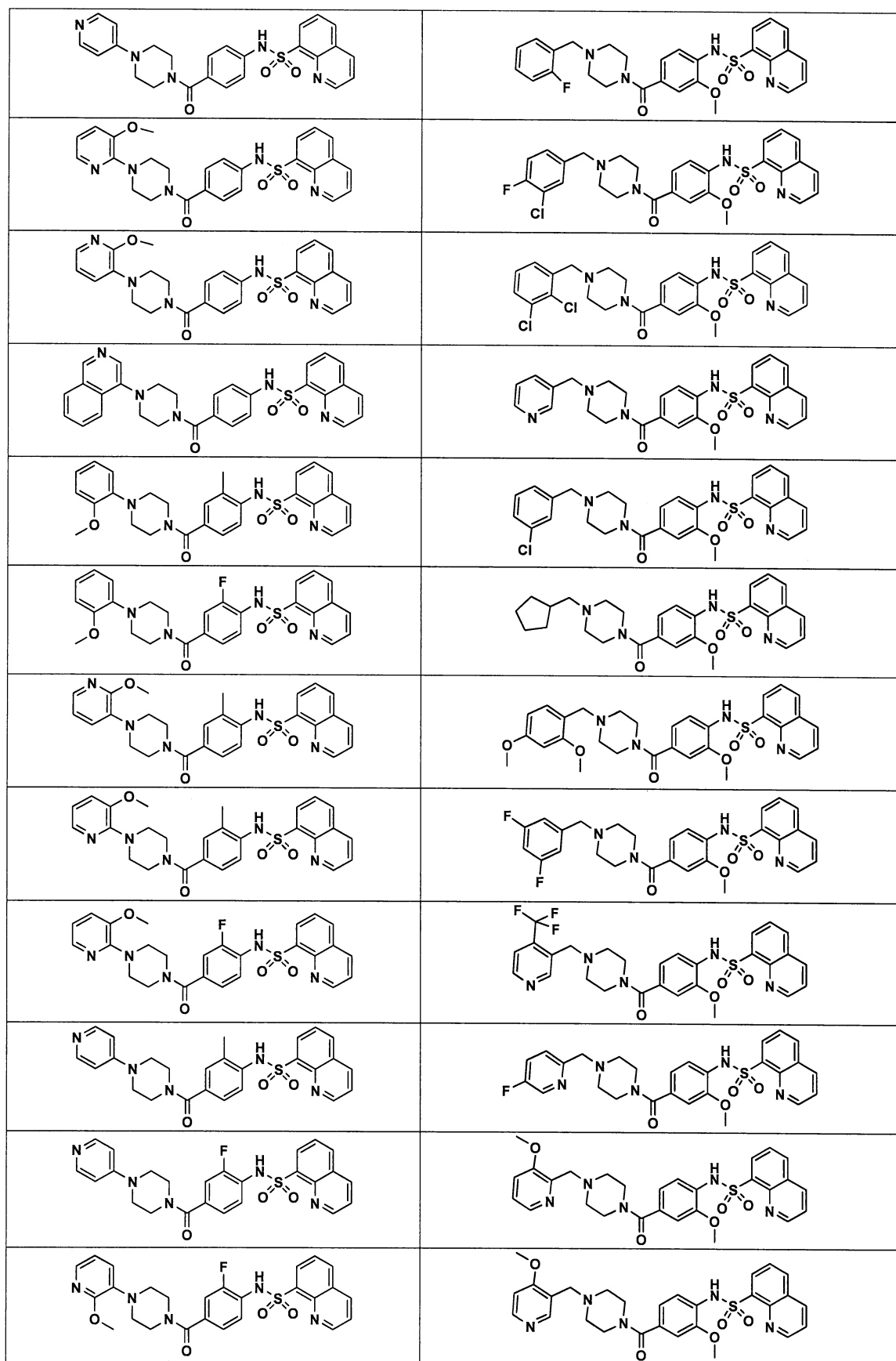
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

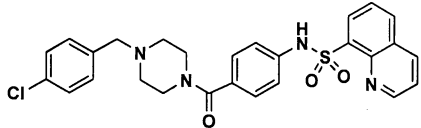
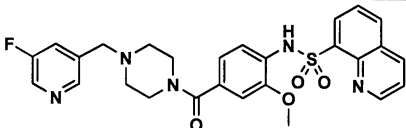
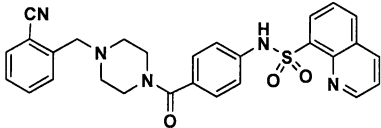
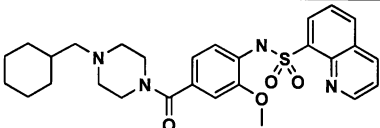
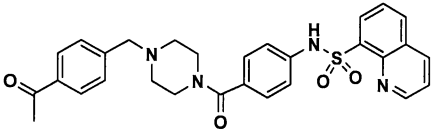
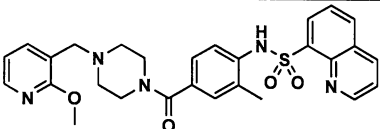
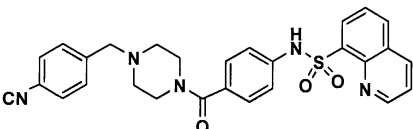
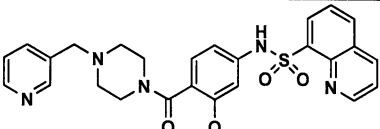
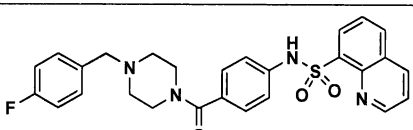
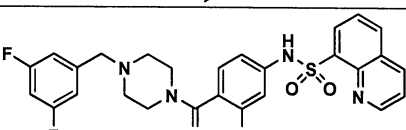
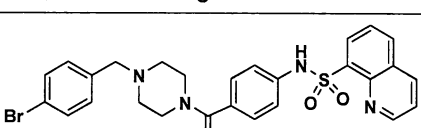
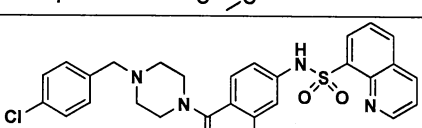
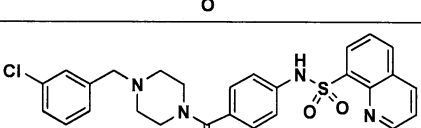
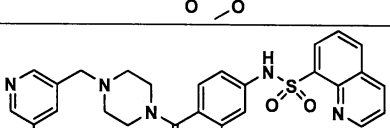
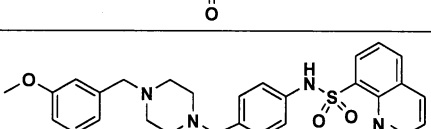
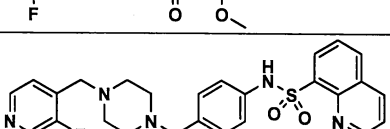
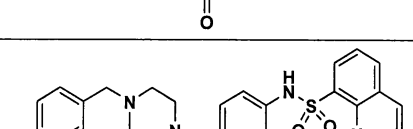
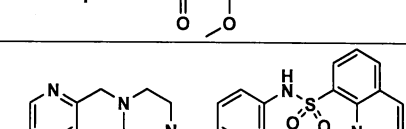
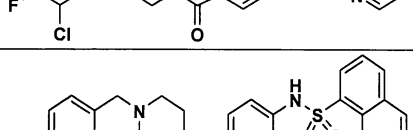
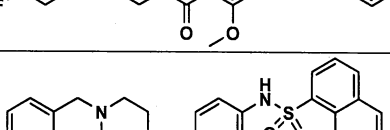
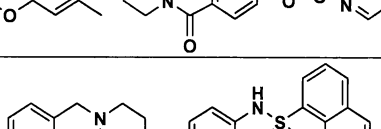
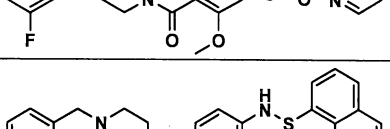
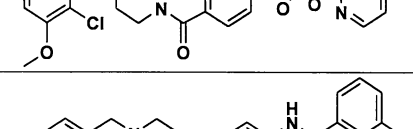
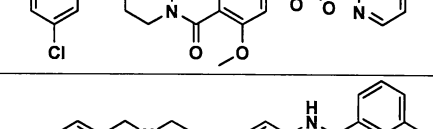
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

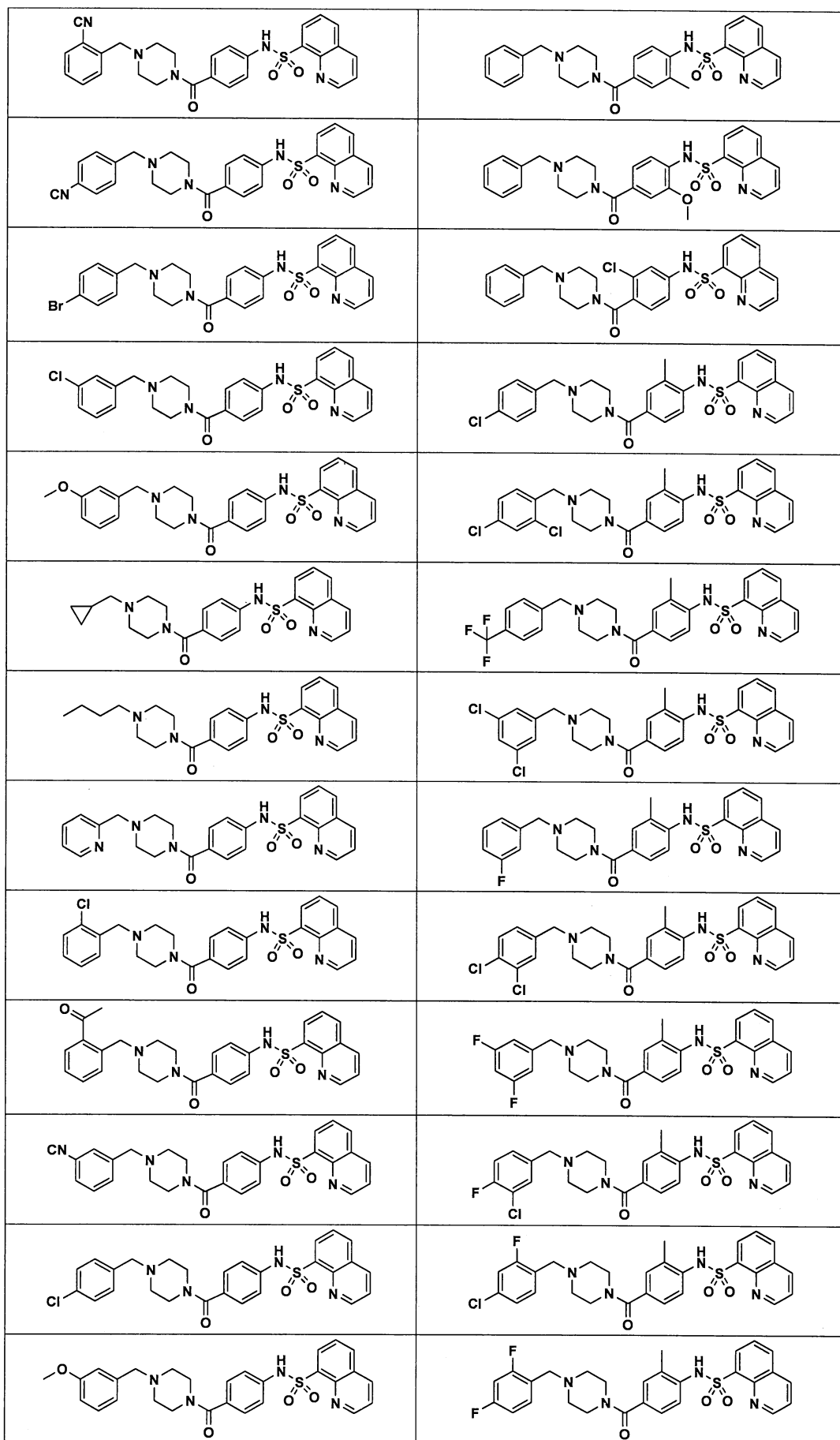
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

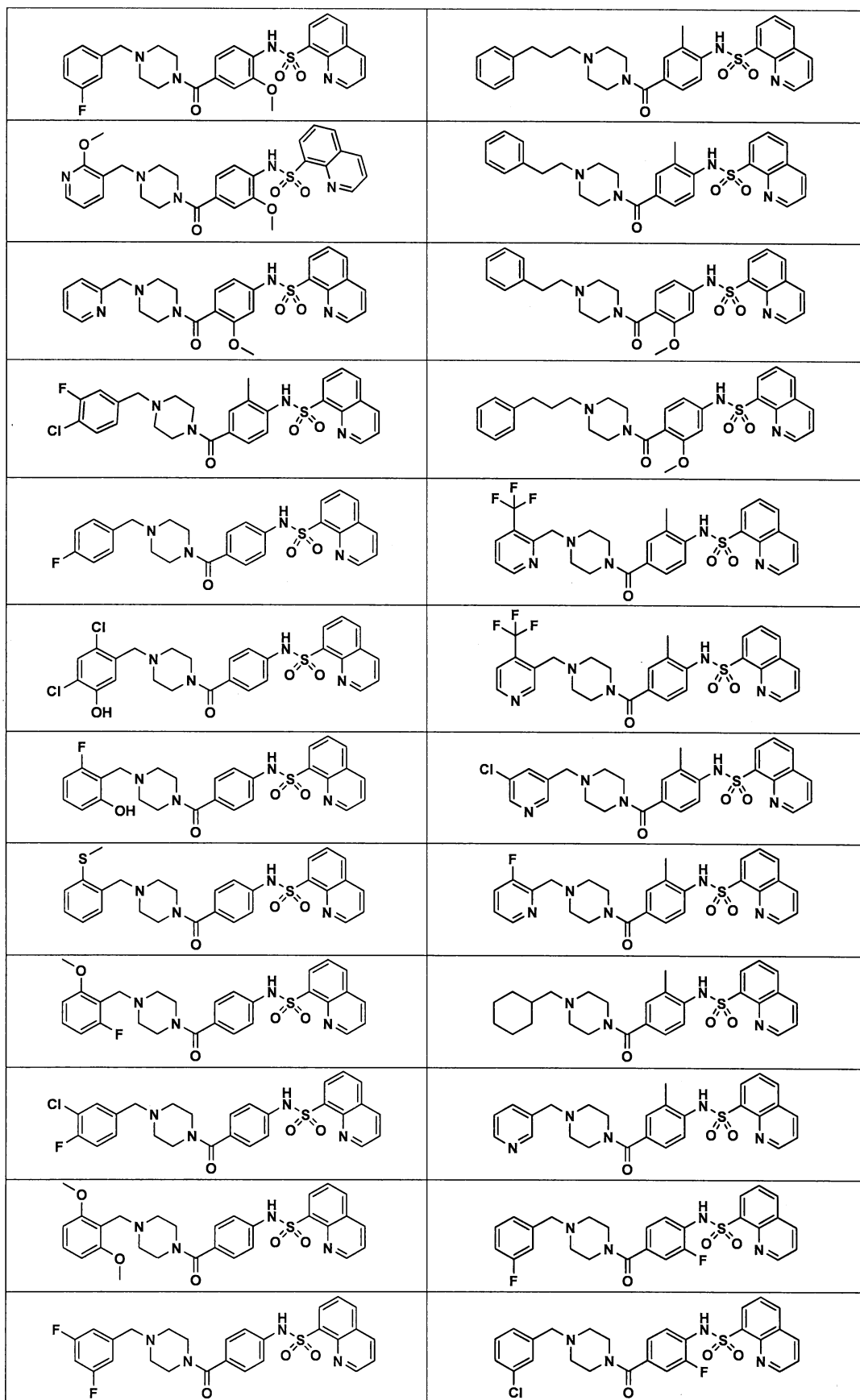
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

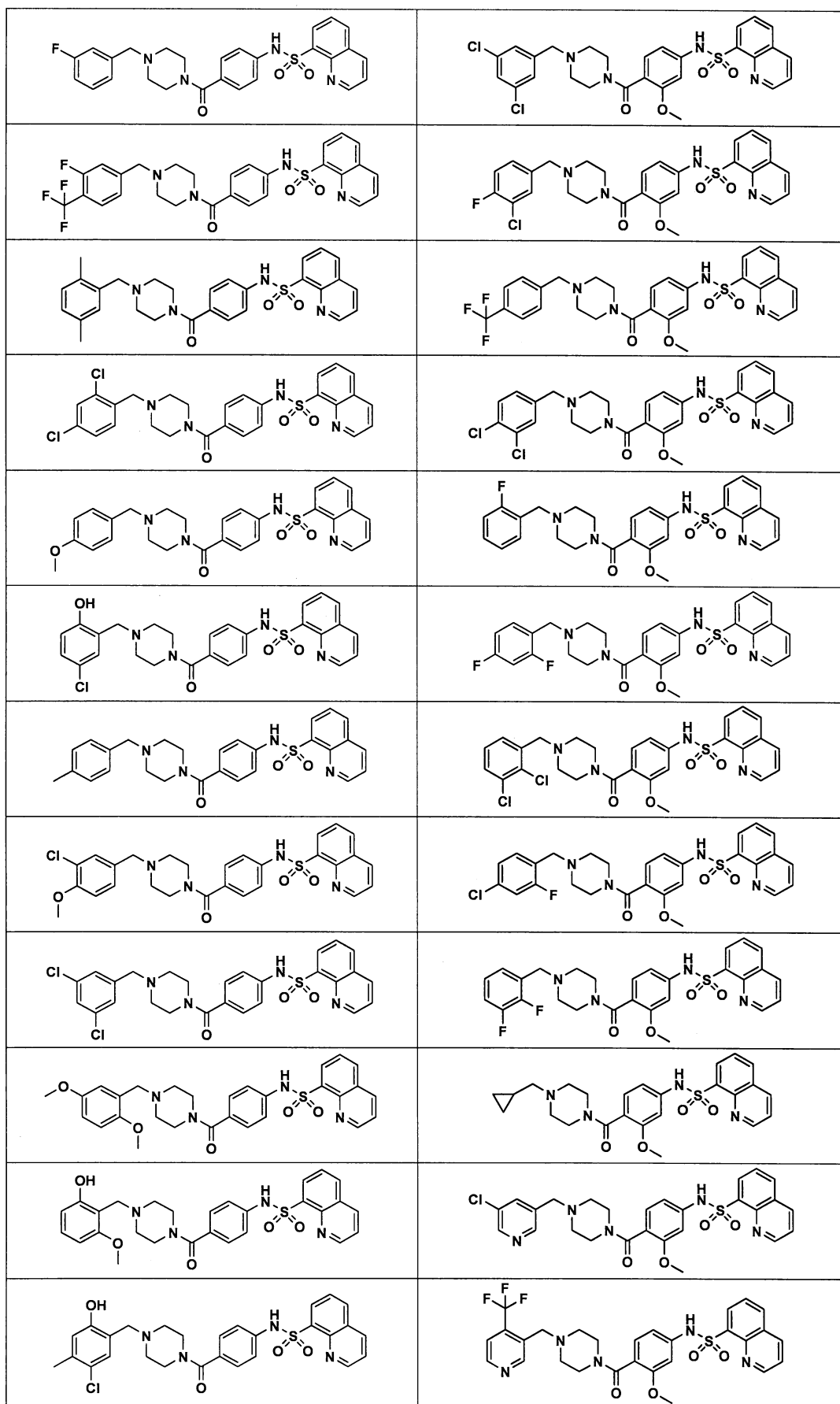


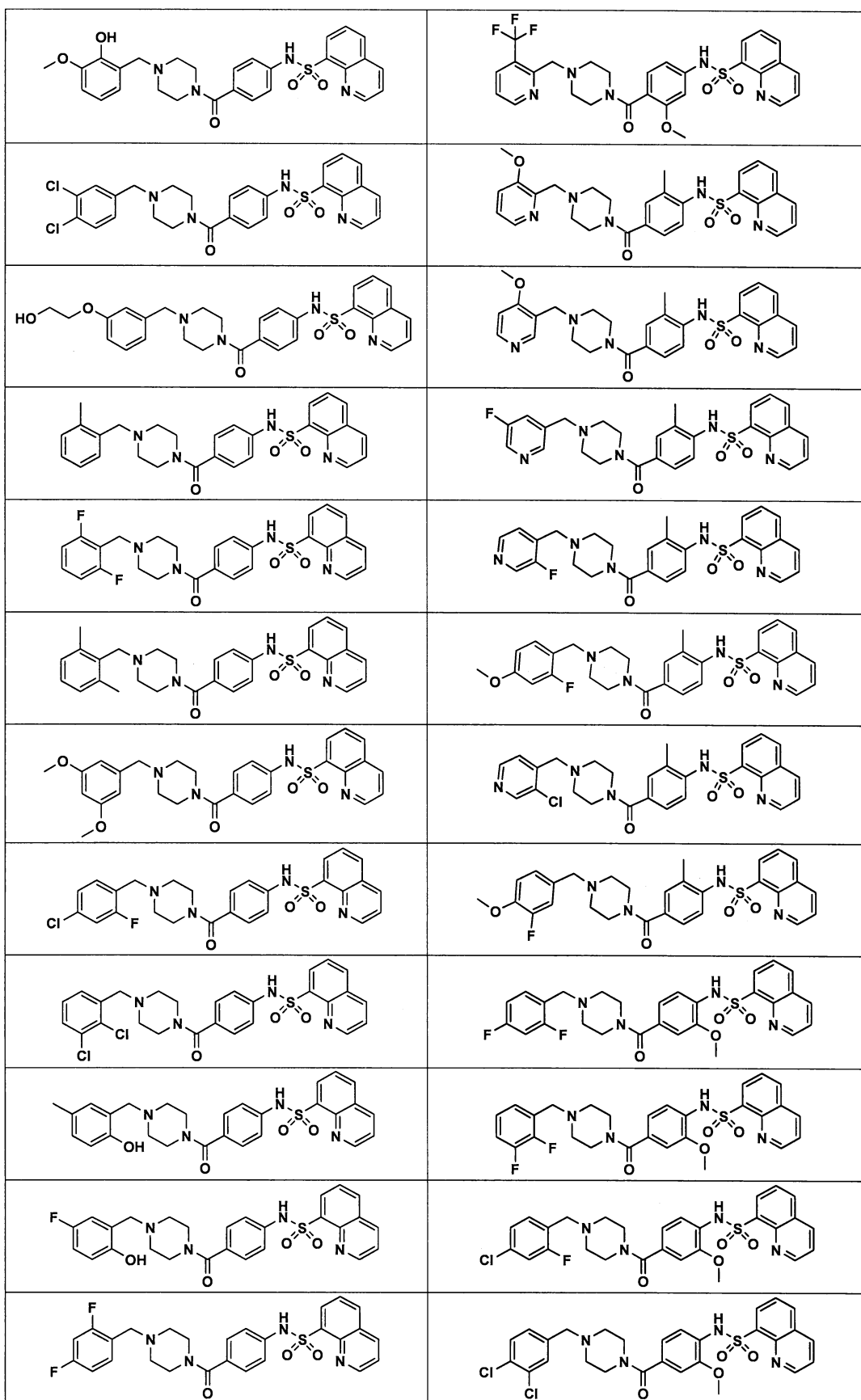
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

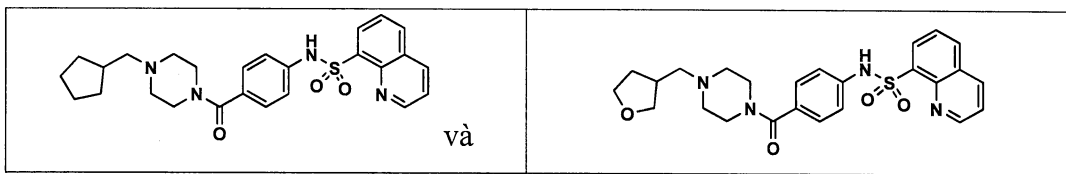
13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm gồm:



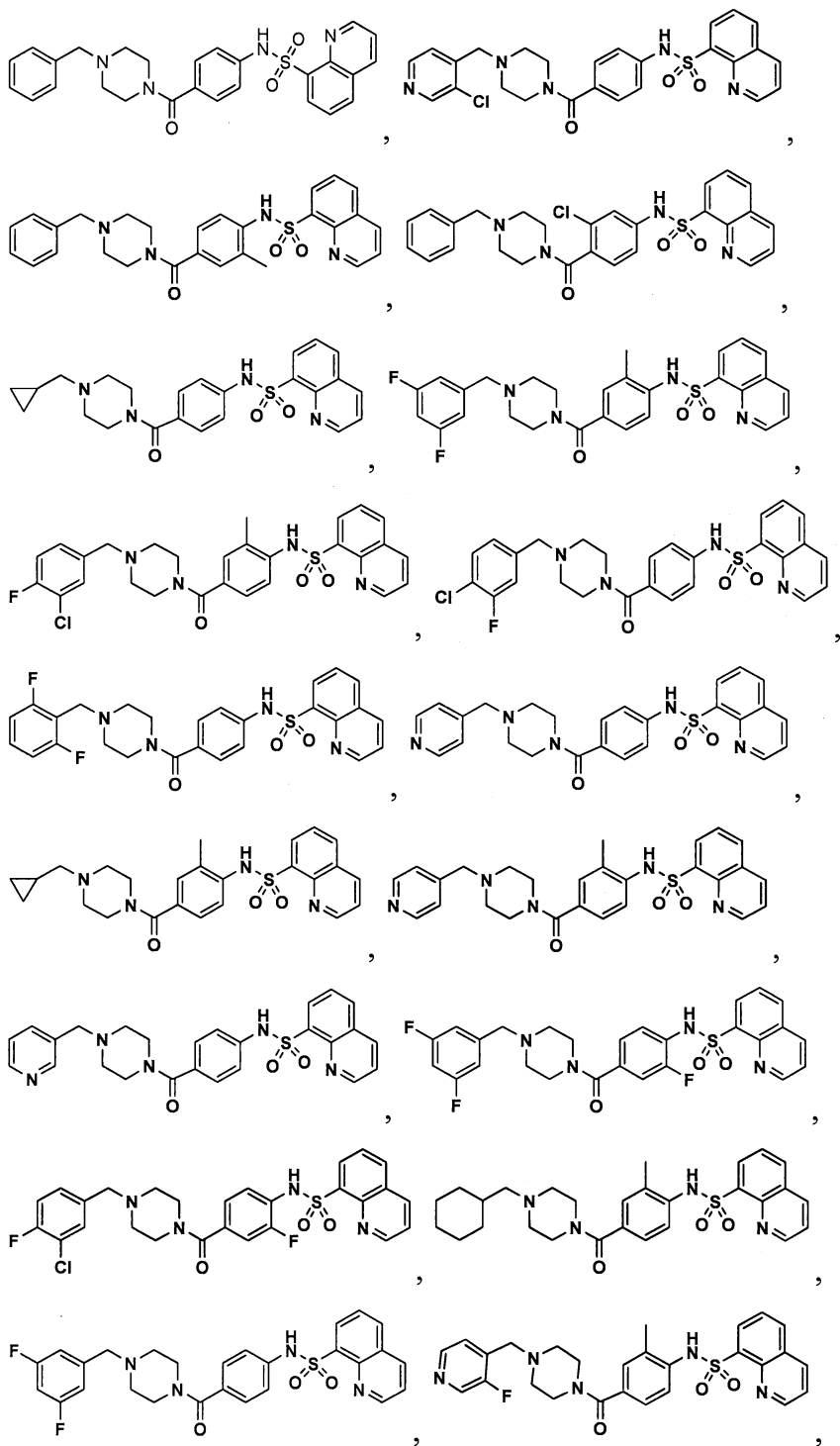


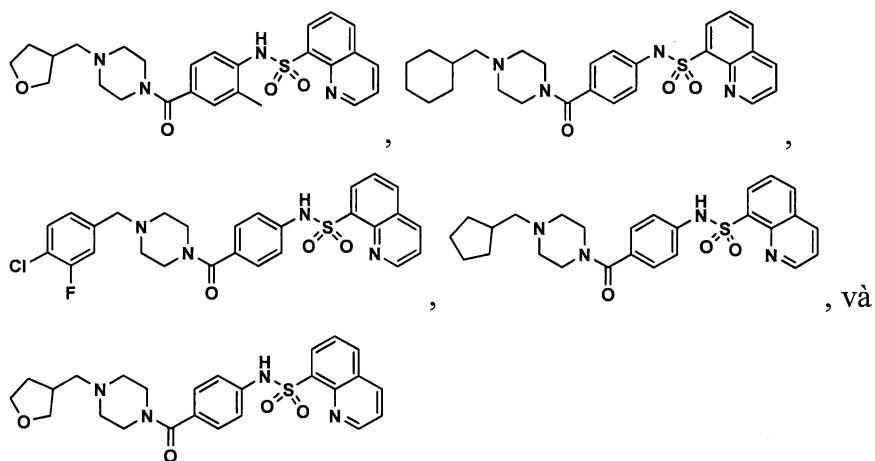




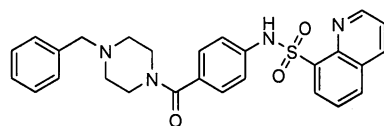


14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ:

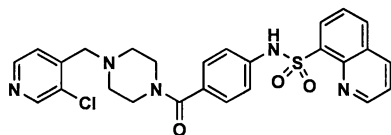




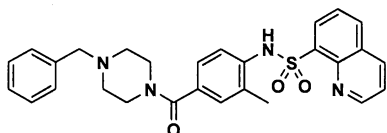
15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



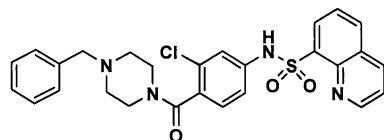
16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



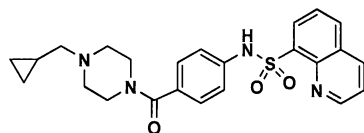
17. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



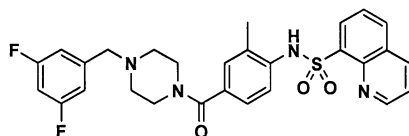
18. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:.



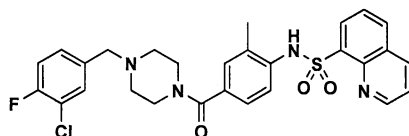
19. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



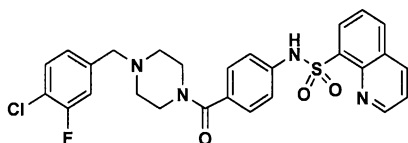
20. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



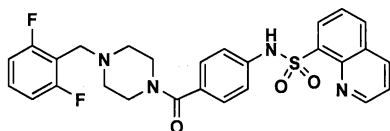
21. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



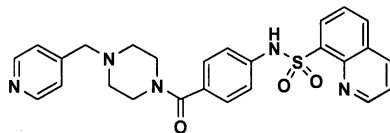
22. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



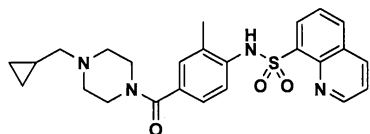
23. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



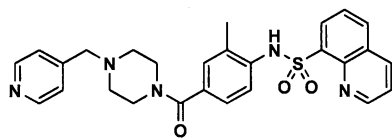
24. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



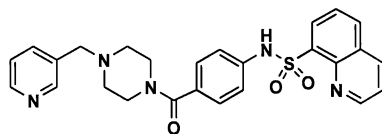
25. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



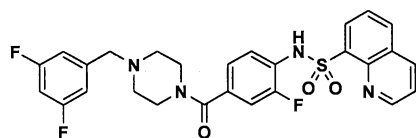
26. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



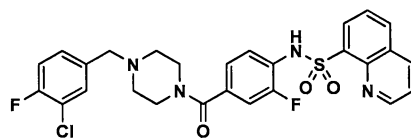
27. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



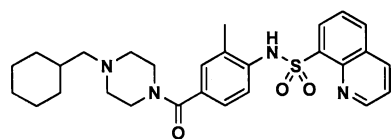
28. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



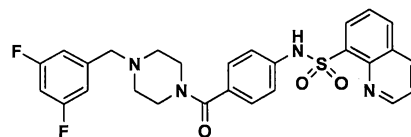
29. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



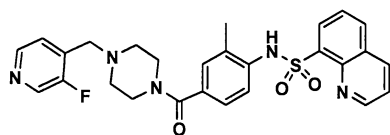
30. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



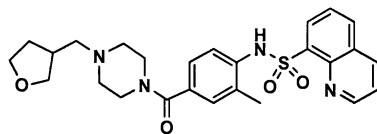
31. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



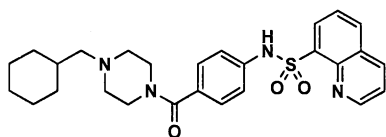
32. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



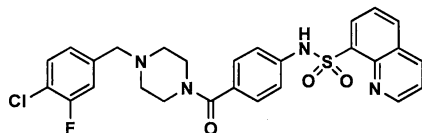
33. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



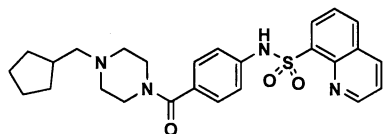
34. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



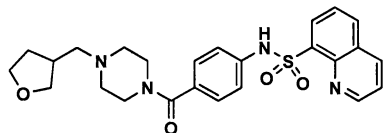
35. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



36. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



37. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, có công thức cấu tạo như sau:



38. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, hoặc muối được dụng của nó.

Fig. 1

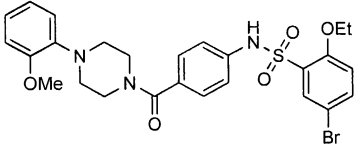
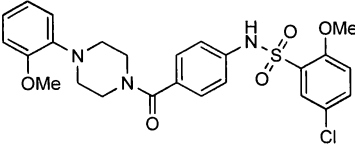
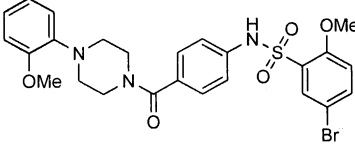
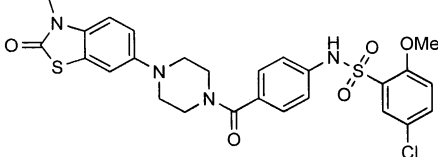
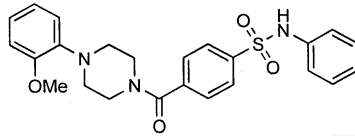
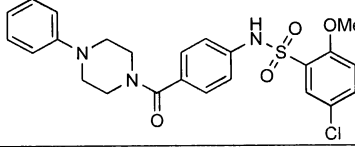
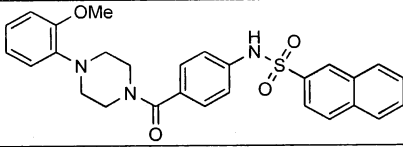
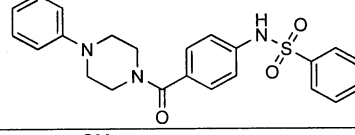
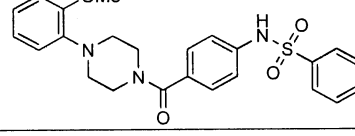
Hợp chất	AC ₅₀
	C
	B
	B
	C
	C
	A
	C
	C
	B

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	B
	C
	B
	B
	B
	A
	C
	C
	C
	C

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	C
	C
	B
	C
	A
	B
	C
	C
	A
	C

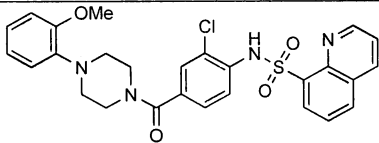
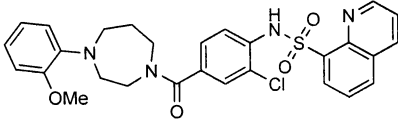
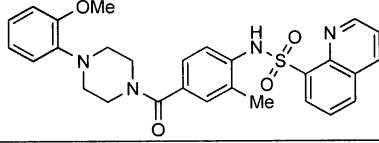
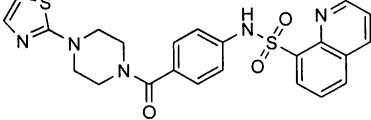
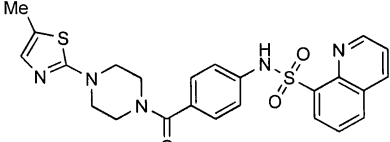
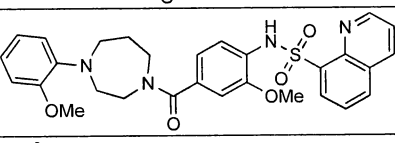
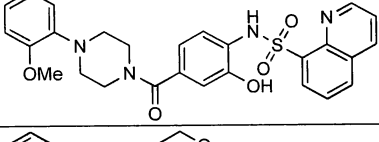
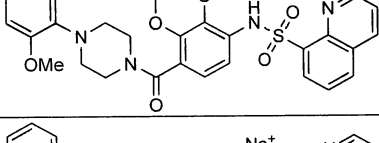
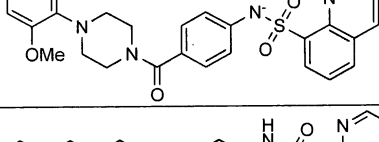
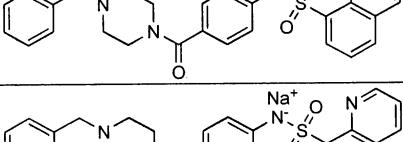
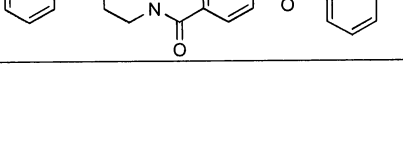
Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	B
	C
	C
	B
	B
	C
	A
	C
	C
	A
	C

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B
	C
	B
	B

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	A
	B
	B
	A
	A
	C
	A
	A
	A

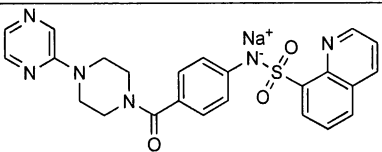
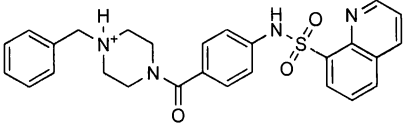
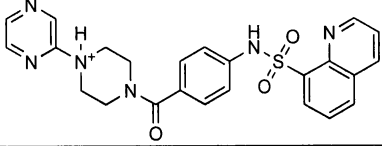
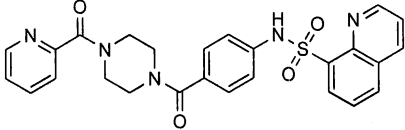
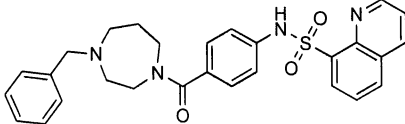
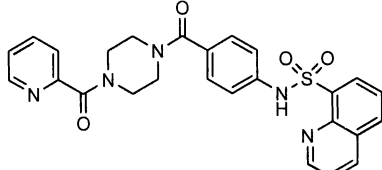
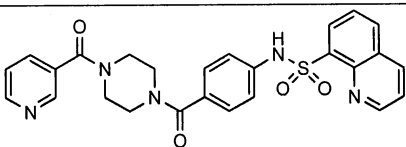
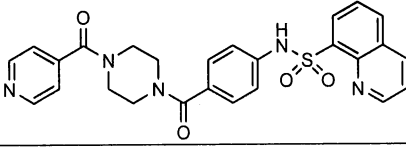
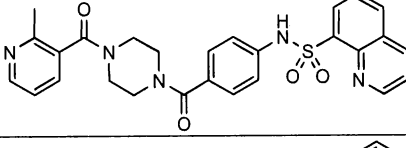
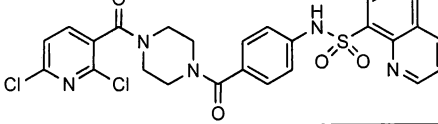
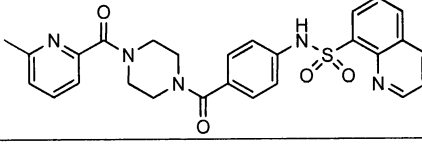
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	B
	B
	B

Fig. 1

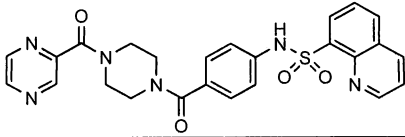
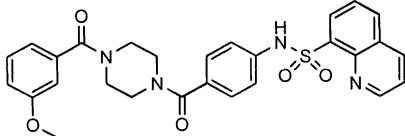
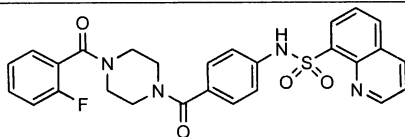
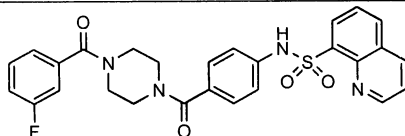
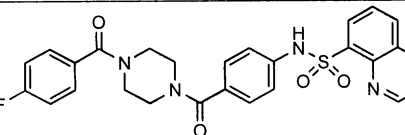
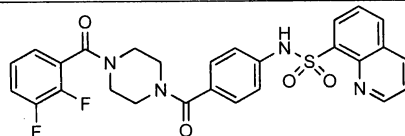
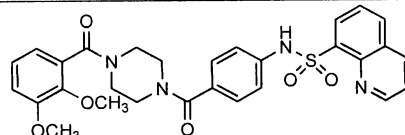
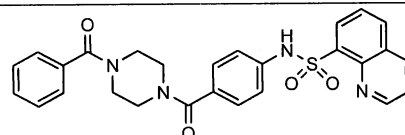
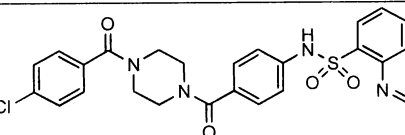
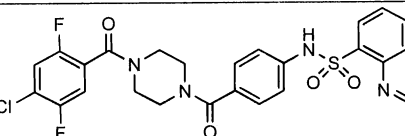
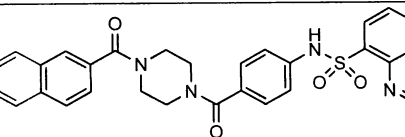
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	E
	B

Fig. 1

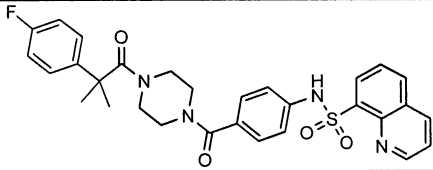
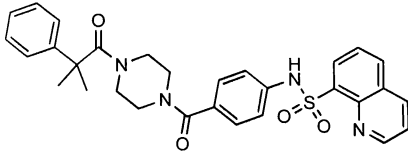
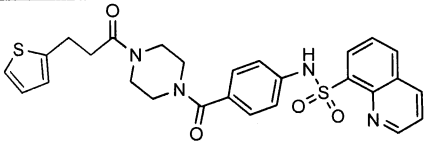
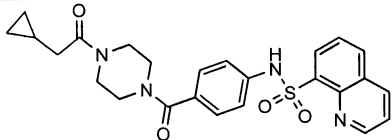
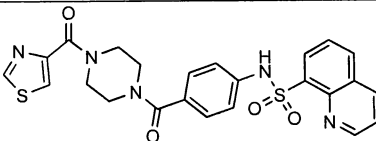
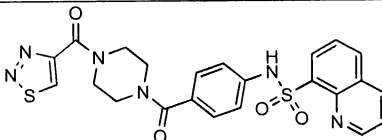
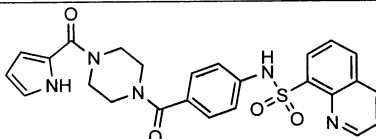
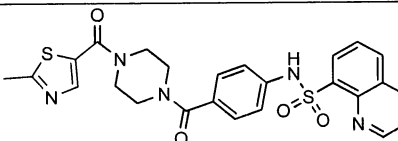
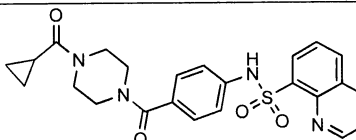
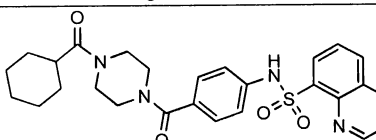
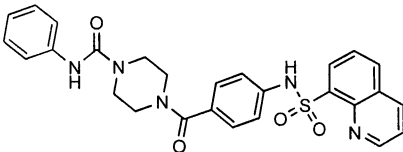
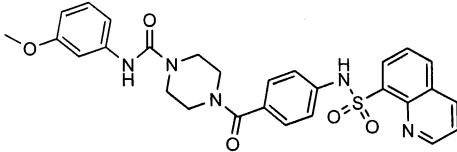
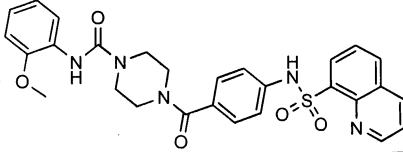
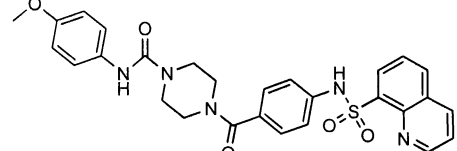
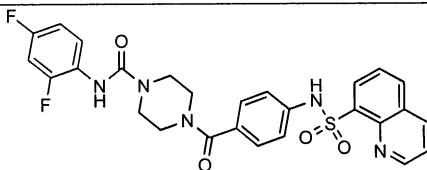
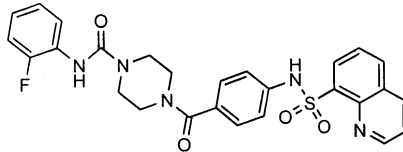
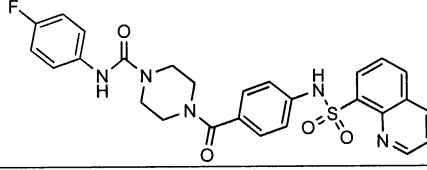
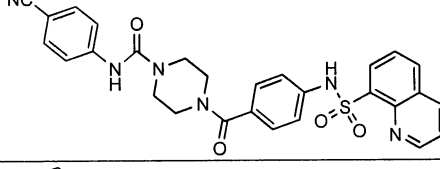
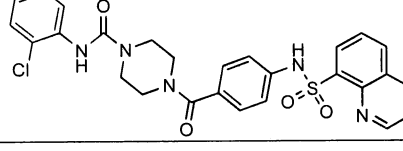
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	E
	E
	D
	E
	D
	C
	E
	E
	D

21966

Fig. 1

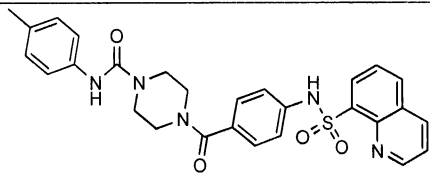
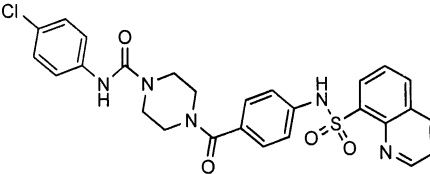
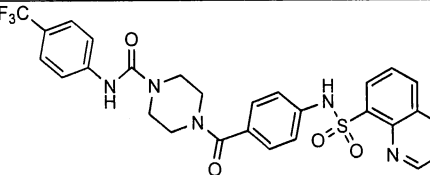
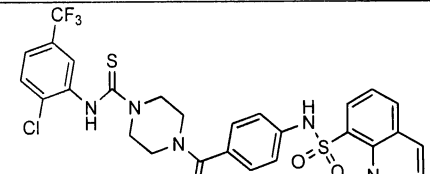
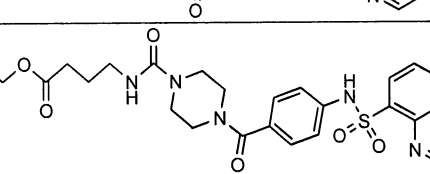
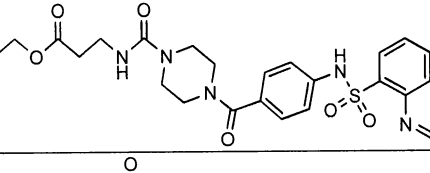
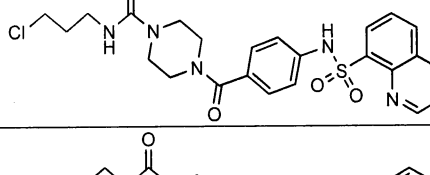
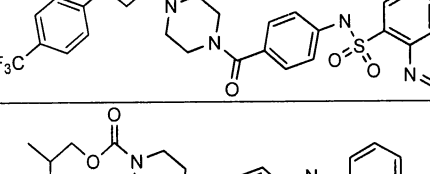
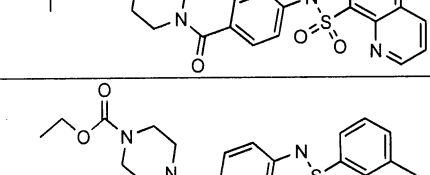
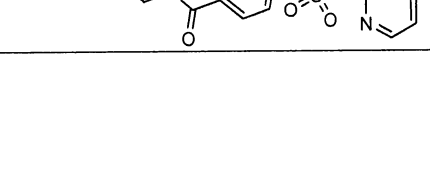
Hợp chất	AC ₅₀
	E
	E
	E
	A
	D
	D
	B
	B
	A
	B

Fig. 1

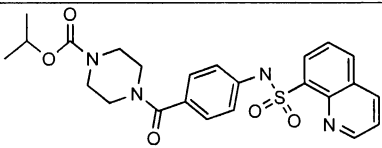
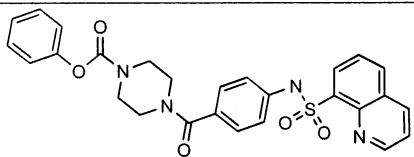
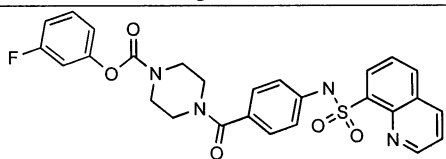
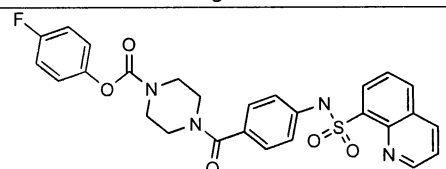
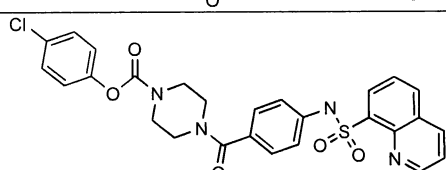
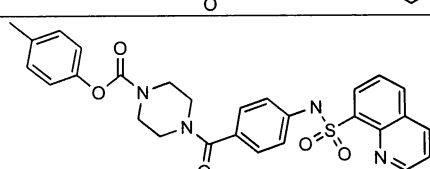
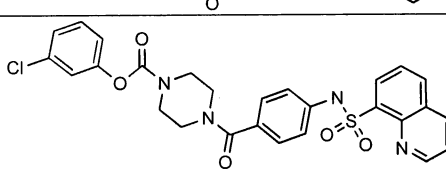
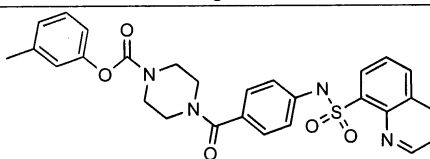
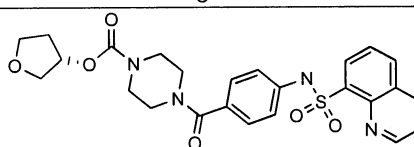
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	C
	C
	D
	B
	E
	E
	D
	C

Fig. 1

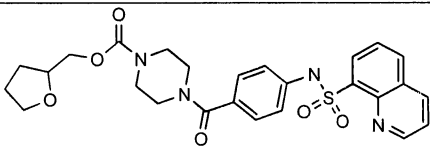
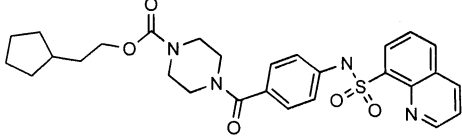
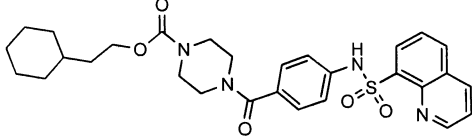
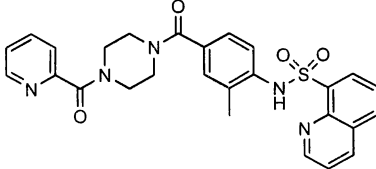
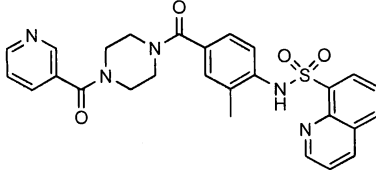
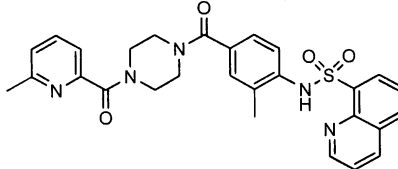
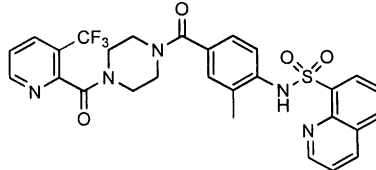
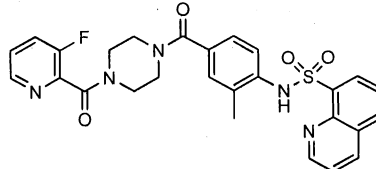
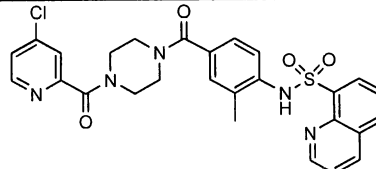
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	E

Fig. 1

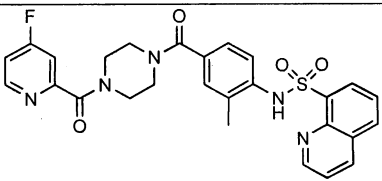
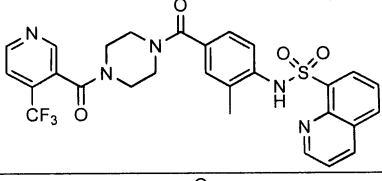
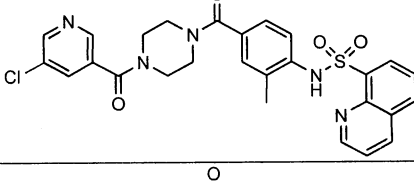
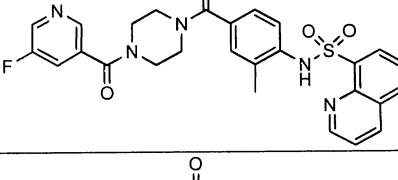
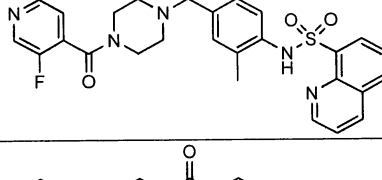
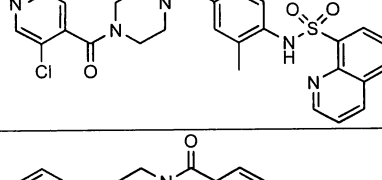
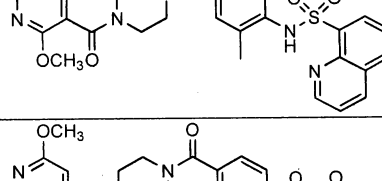
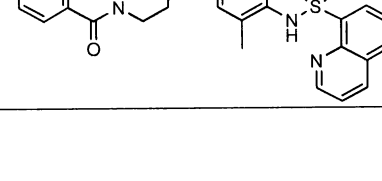
Hợp chất	AC ₅₀
	E
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

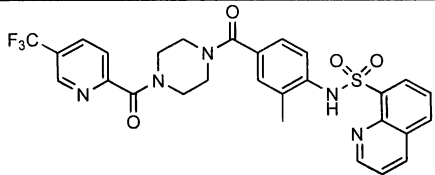
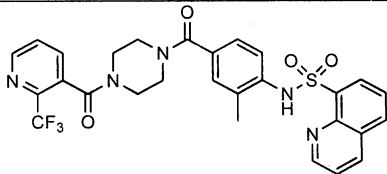
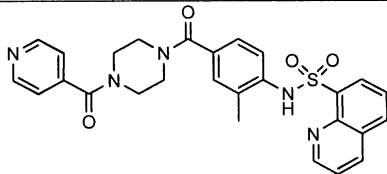
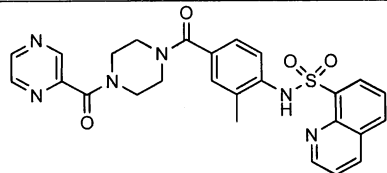
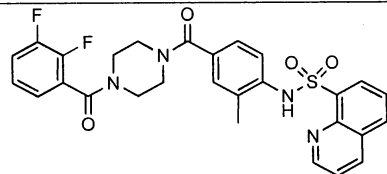
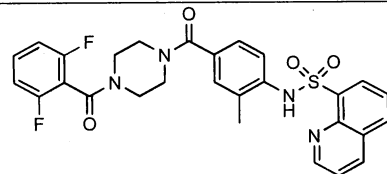
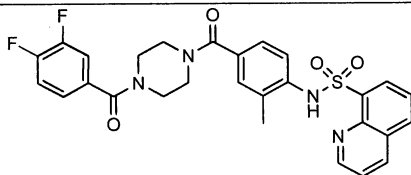
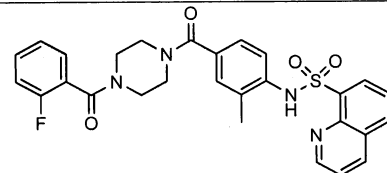
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

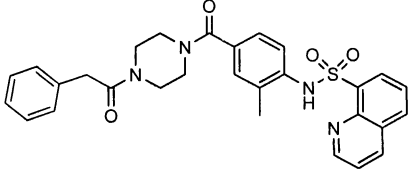
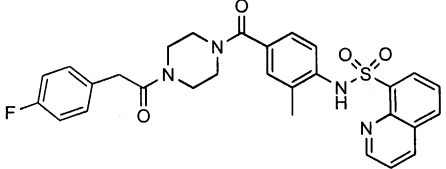
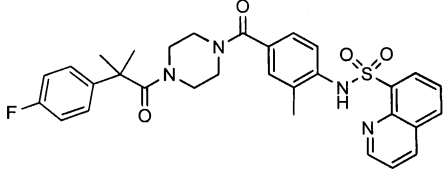
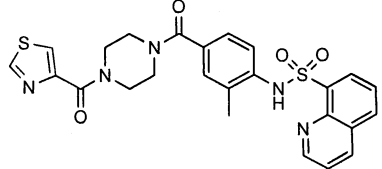
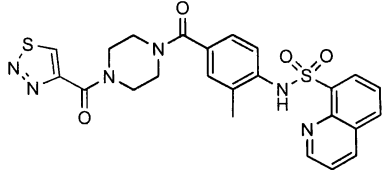
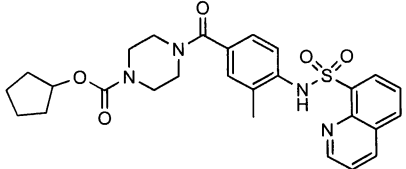
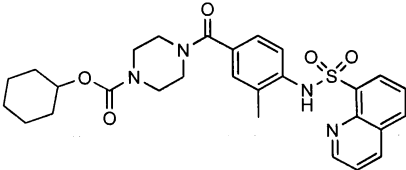
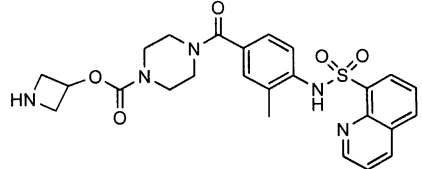
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	C
	D

Fig. 1

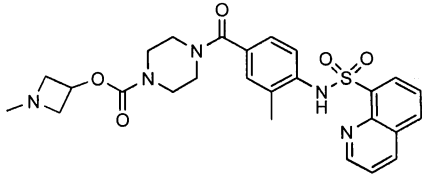
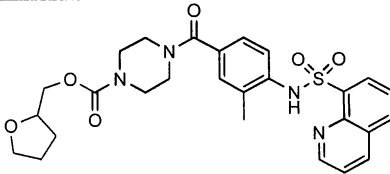
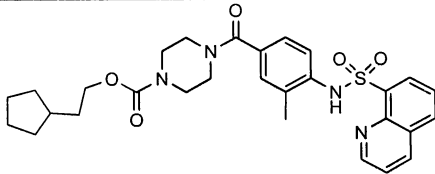
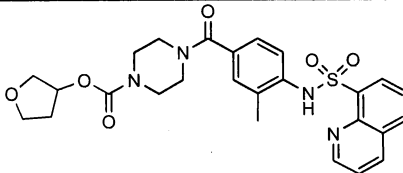
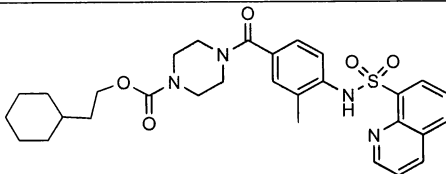
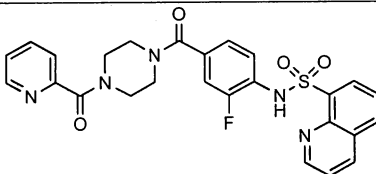
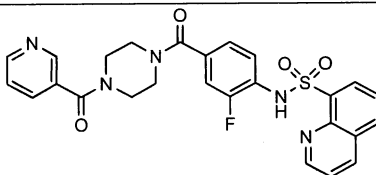
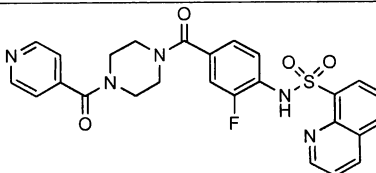
Hợp chất	AC ₅₀
	D
	B
	B
	D
	C
	B
	C
	D

Fig. 1

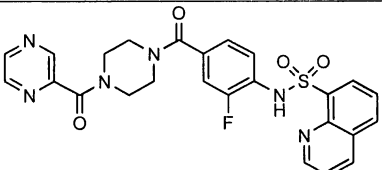
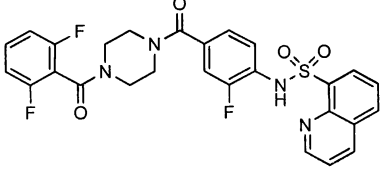
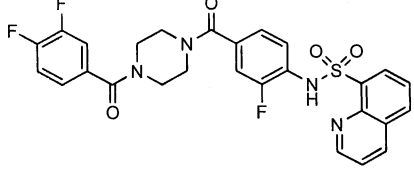
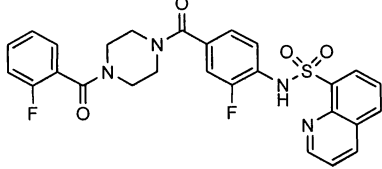
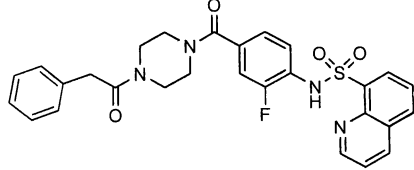
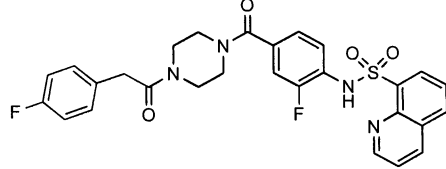
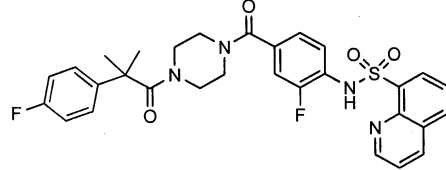
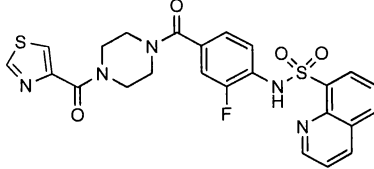
Hợp chất	AC ₅₀
	C
	B
	B
	B
	D
	B
	B
	B

Fig. 1

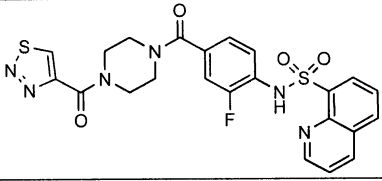
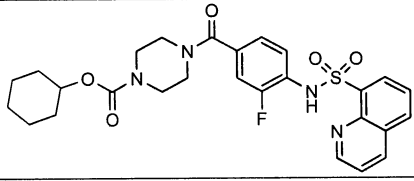
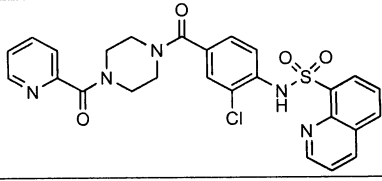
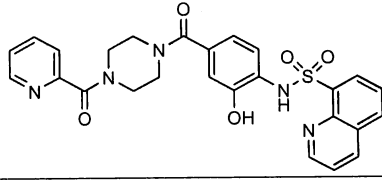
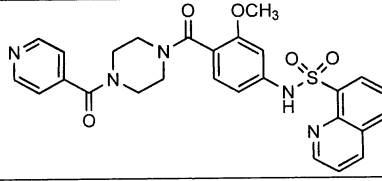
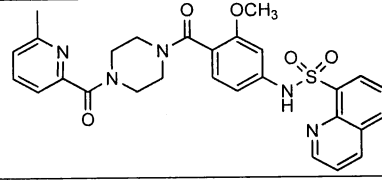
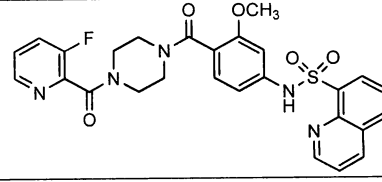
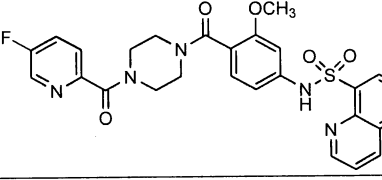
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	C
	A
	B
	A
	B
	B

Fig. 1

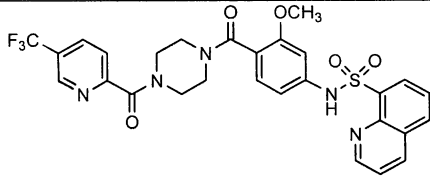
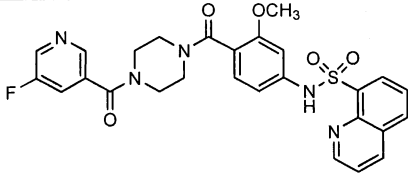
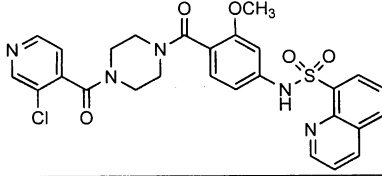
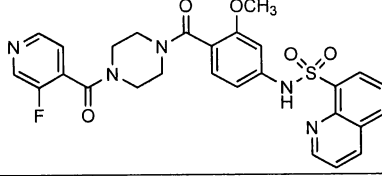
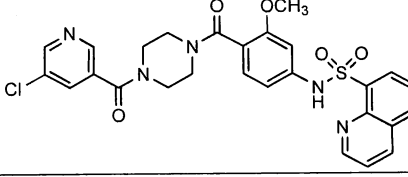
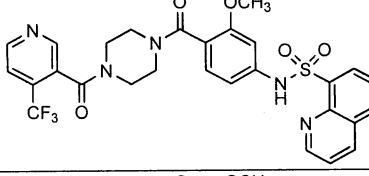
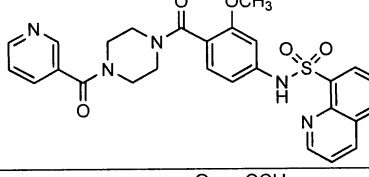
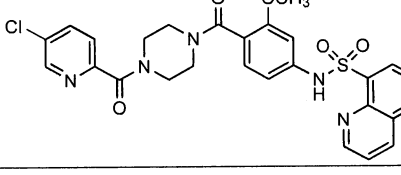
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	A
	B
	B
	B

Fig. 1

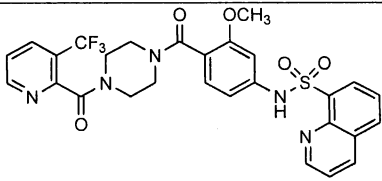
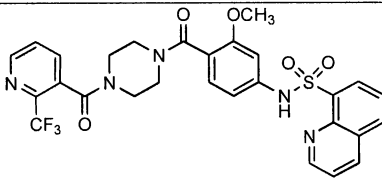
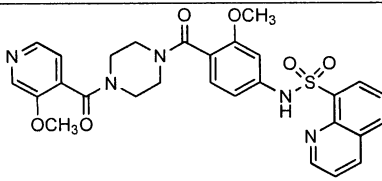
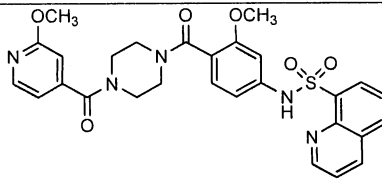
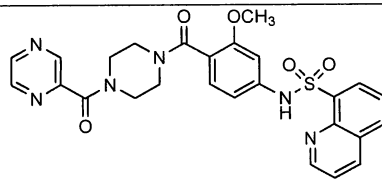
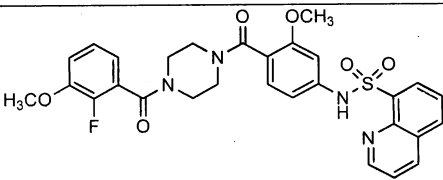
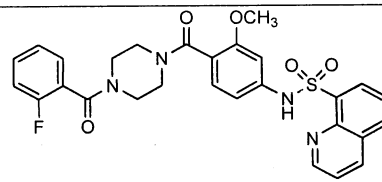
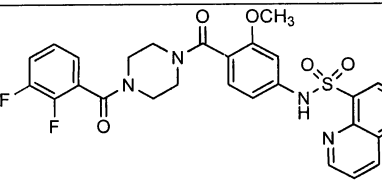
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	B
	A
	B
	A

Fig. 1

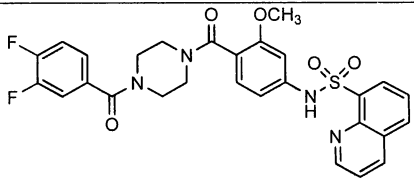
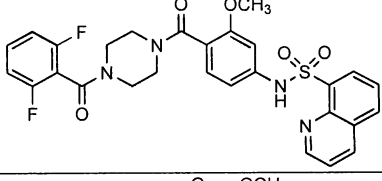
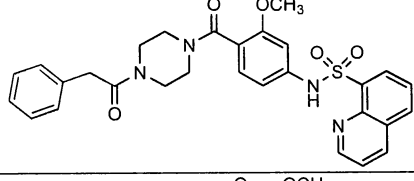
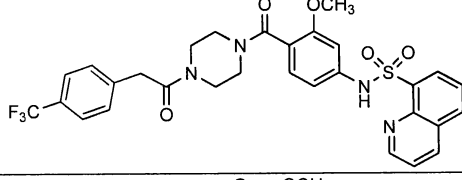
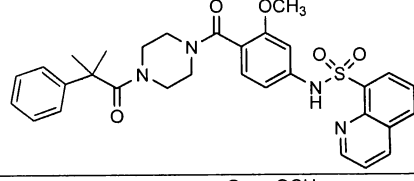
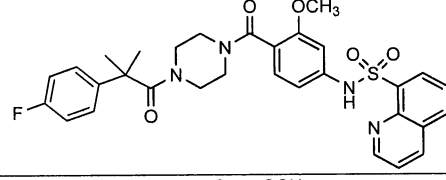
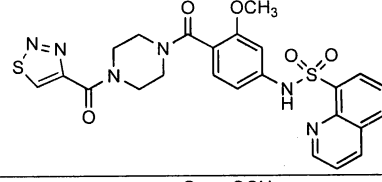
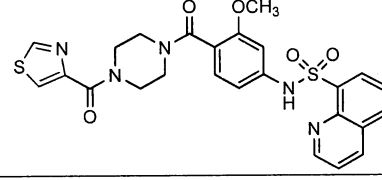
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	A
	C
	B
	B
	A
	A

Fig. 1

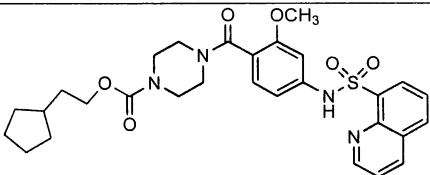
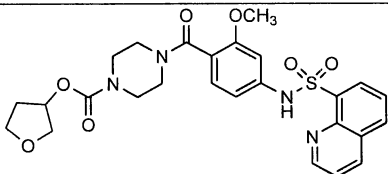
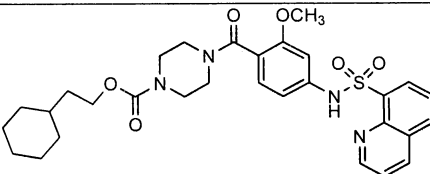
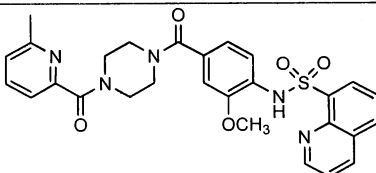
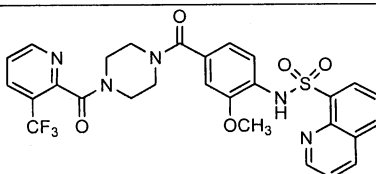
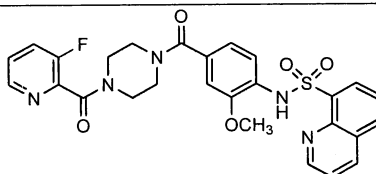
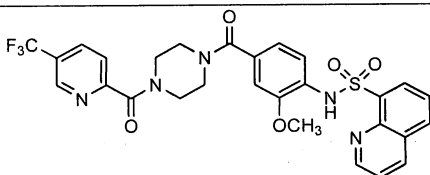
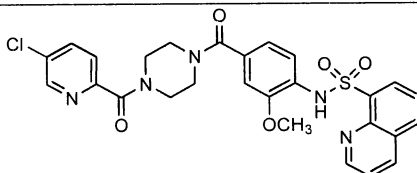
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	B
	B
	A
	B
	B
	B
	B

Fig. 1

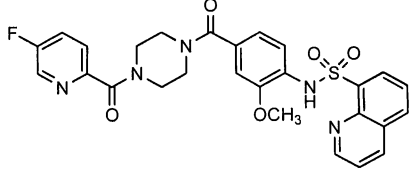
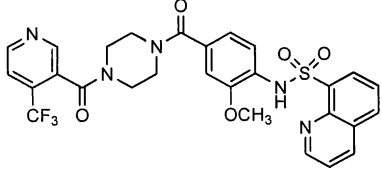
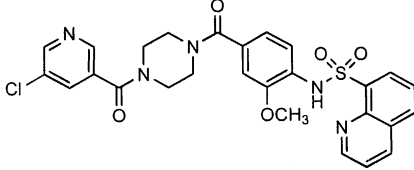
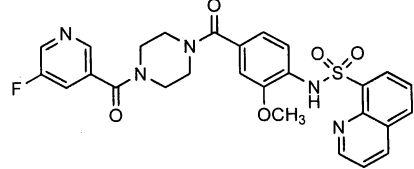
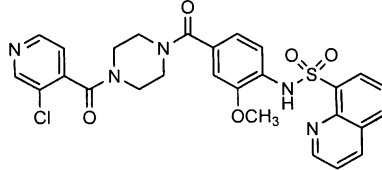
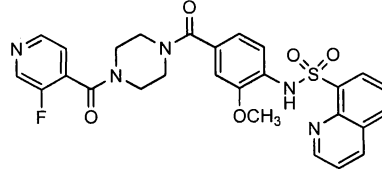
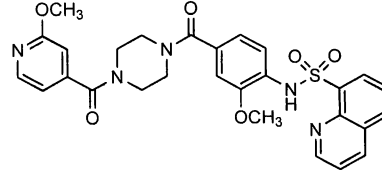
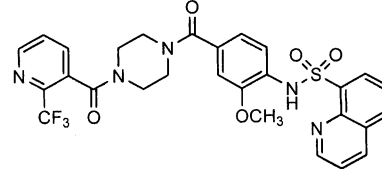
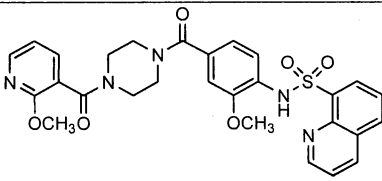
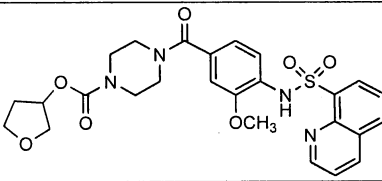
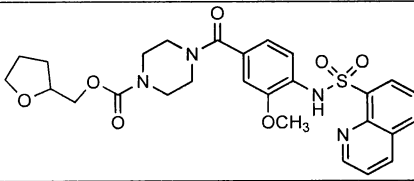
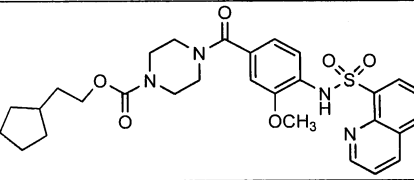
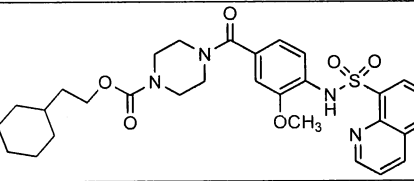
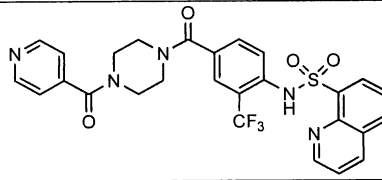
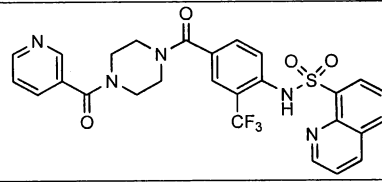
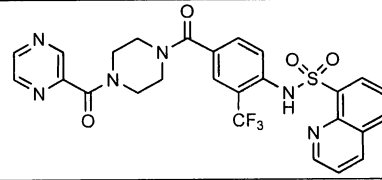
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	B
	E
	B
	A
	B
	D
	D
	D

21966

Fig. 1

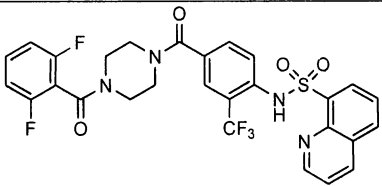
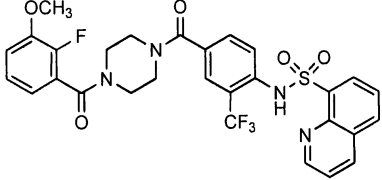
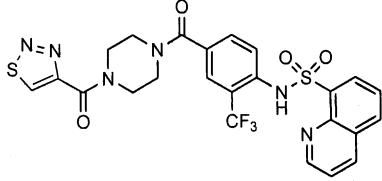
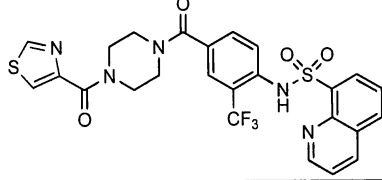
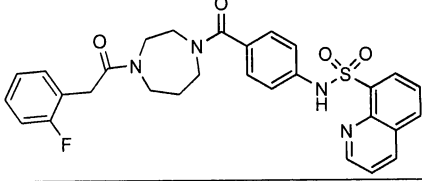
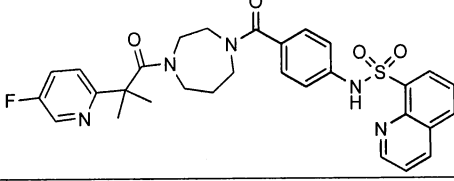
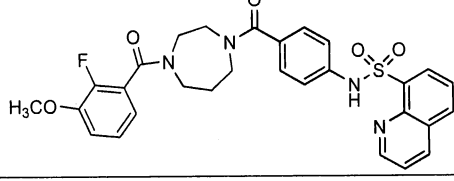
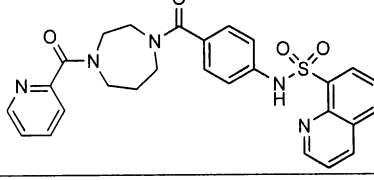
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	E
	D
	D
	D
	
	B
	C

Fig. 1

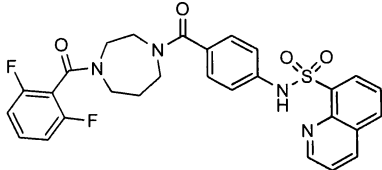
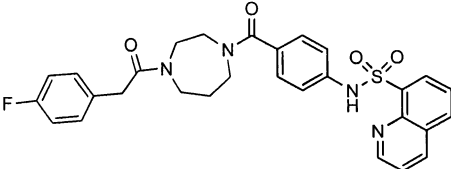
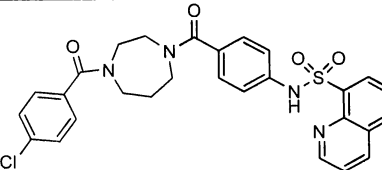
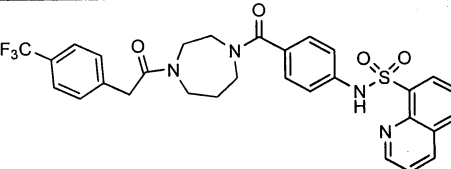
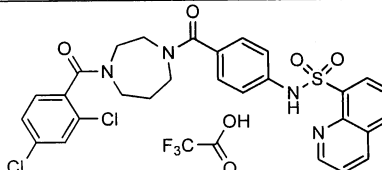
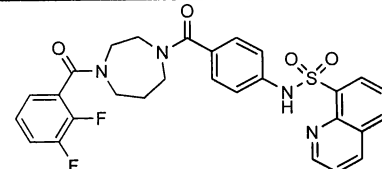
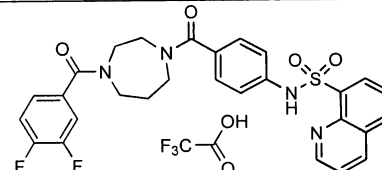
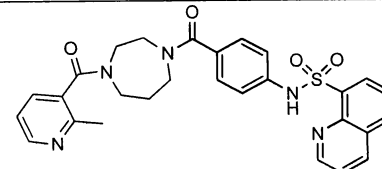
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	B
	B
	E
	B
	A
	B
	B

Fig. 1

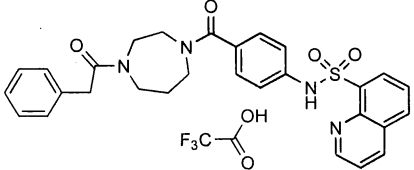
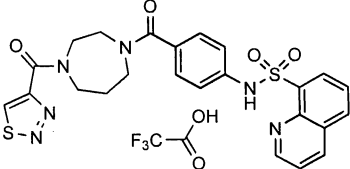
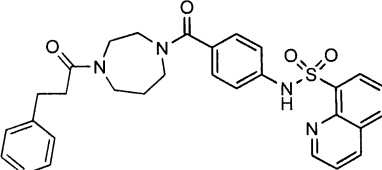
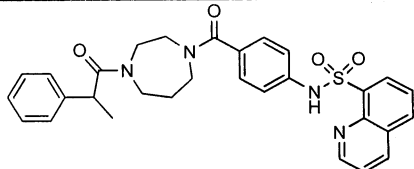
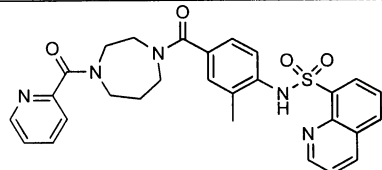
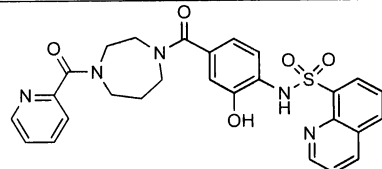
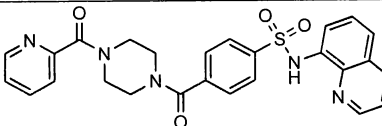
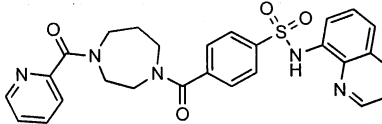
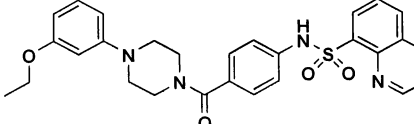
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	D
	A

Fig. 1

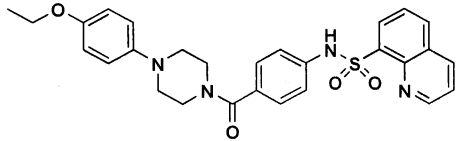
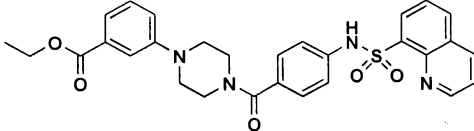
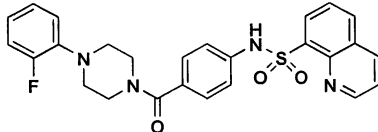
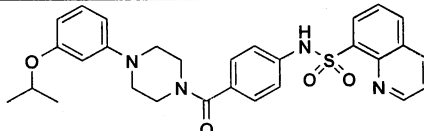
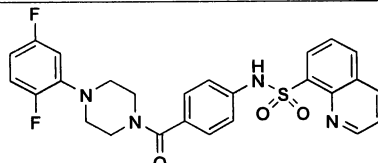
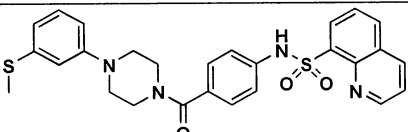
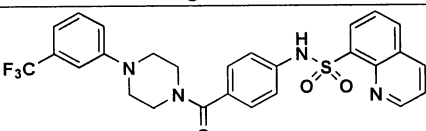
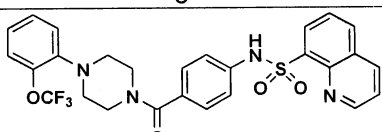
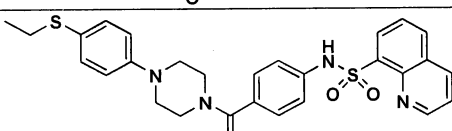
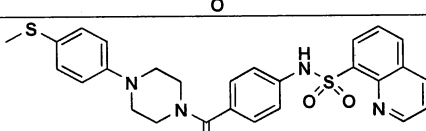
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	B
	B

Fig. 1

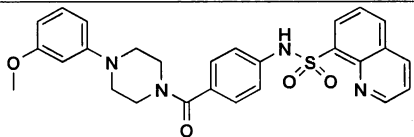
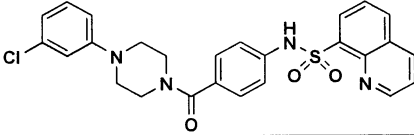
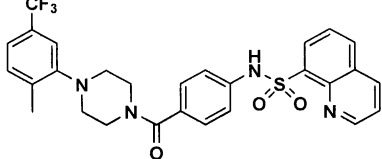
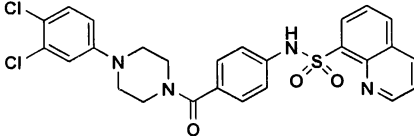
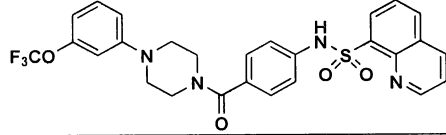
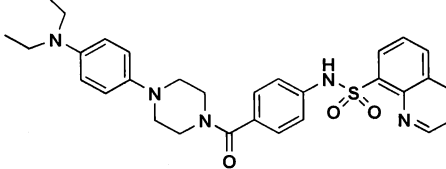
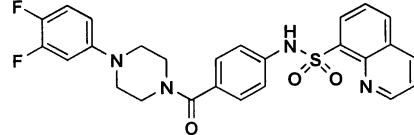
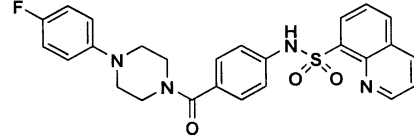
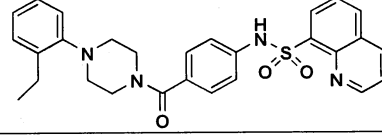
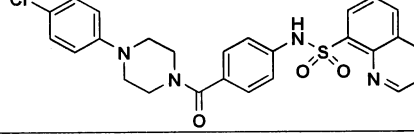
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	B
	B
	D
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

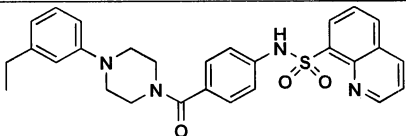
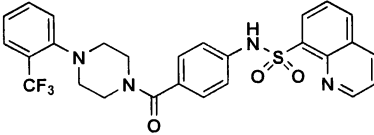
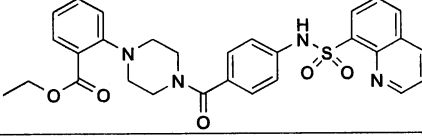
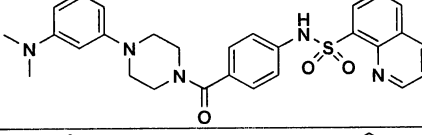
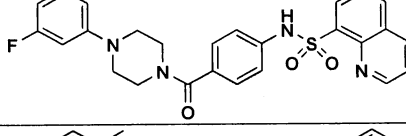
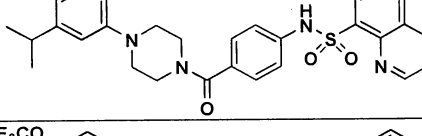
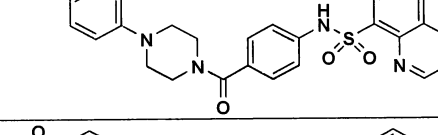
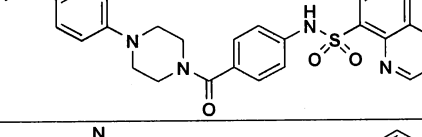
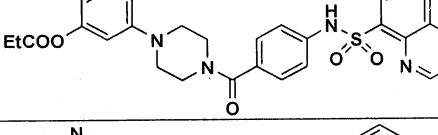
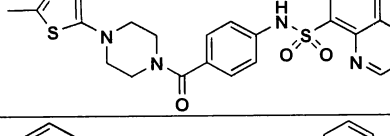
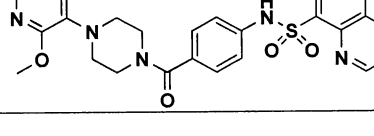
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	E
	D
	A

Fig. 1

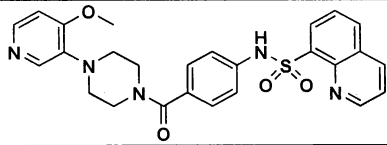
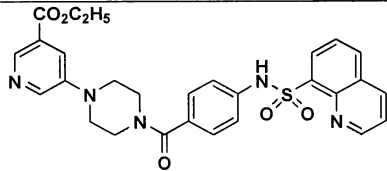
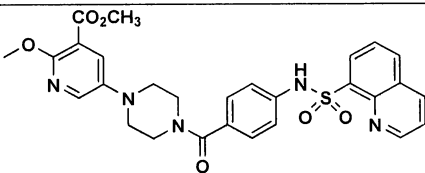
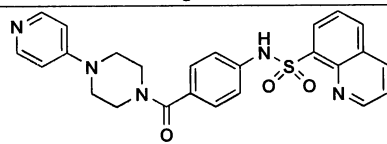
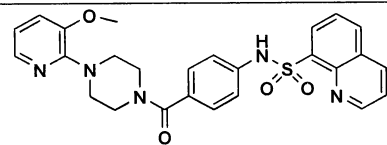
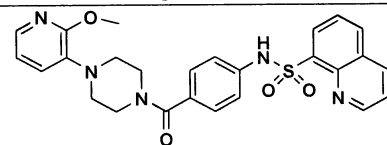
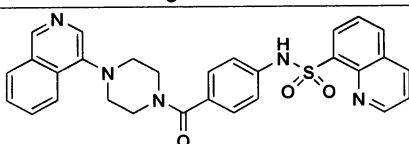
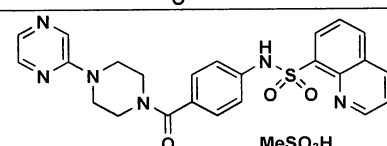
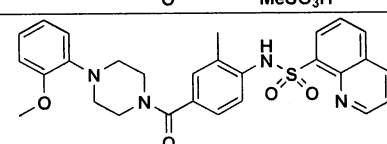
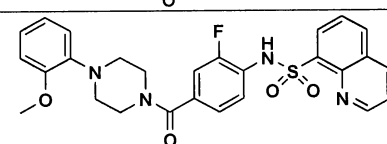
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	D
	A
	E
	A
	A
	A
 MeSO ₃ H	A
	A
	B

Fig. 1

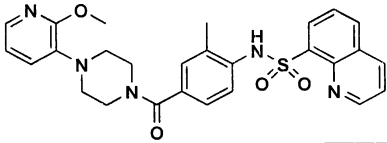
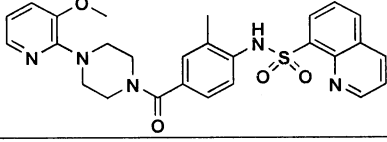
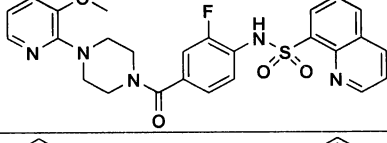
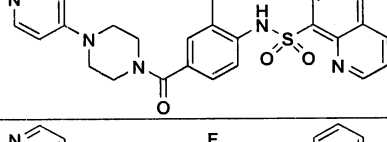
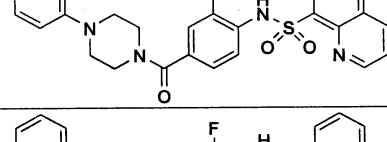
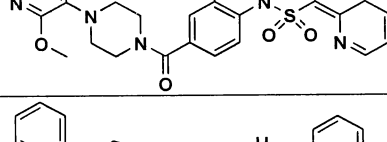
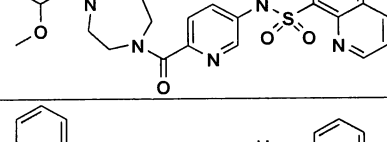
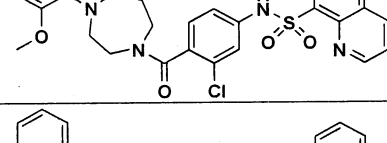
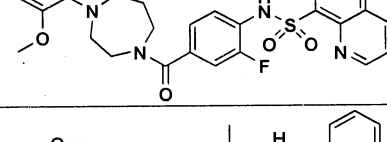
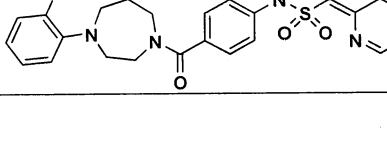
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	E
	E
	D
	E
	C
	B
	B
	A

Fig. 1

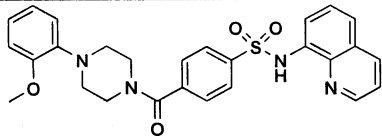
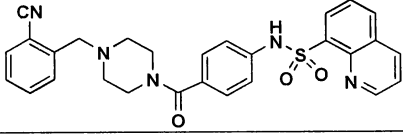
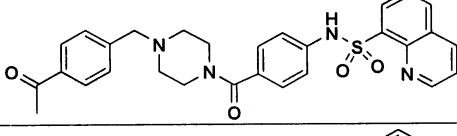
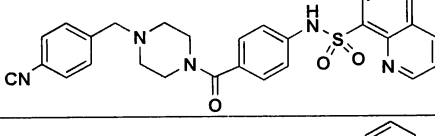
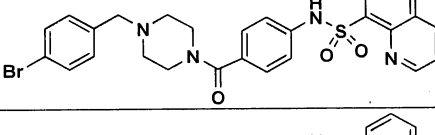
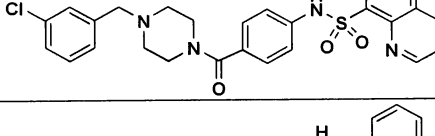
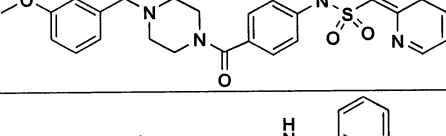
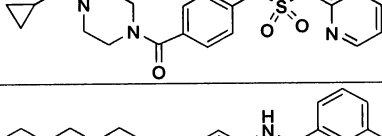
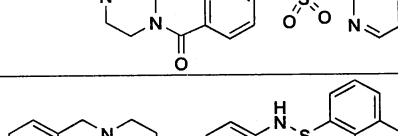
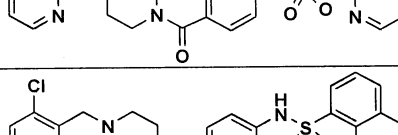
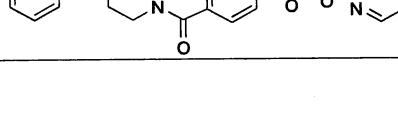
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

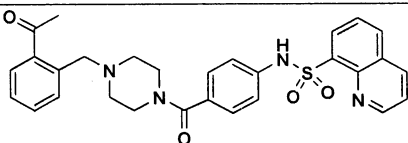
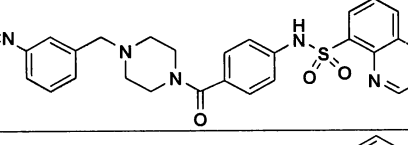
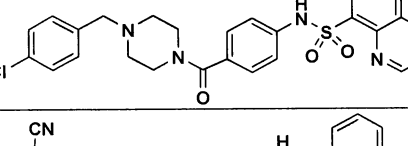
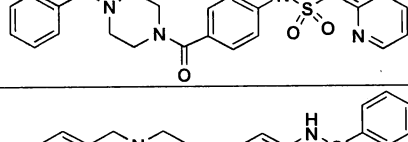
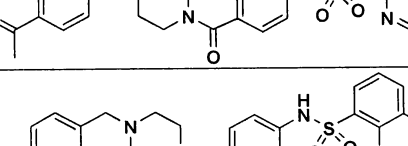
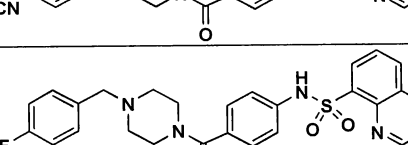
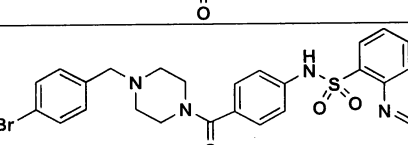
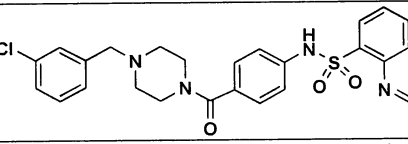
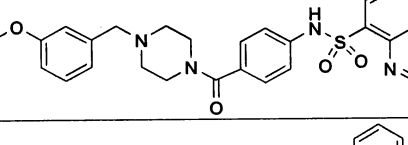
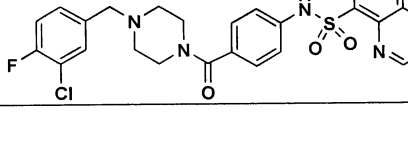
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

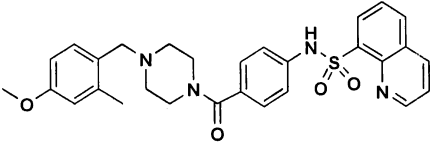
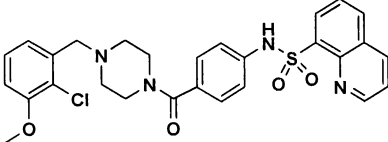
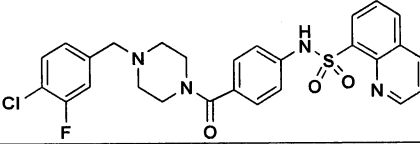
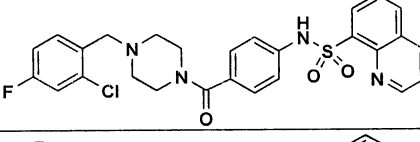
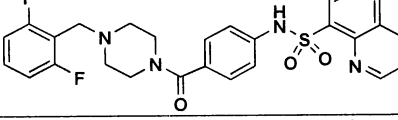
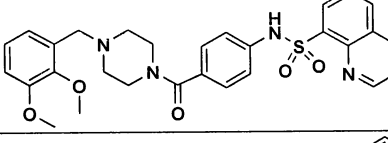
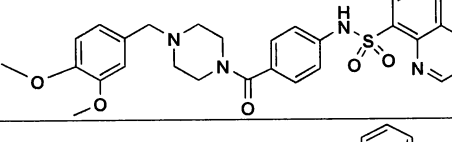
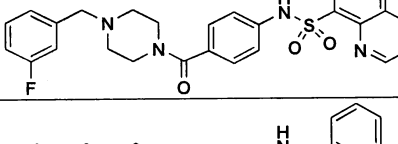
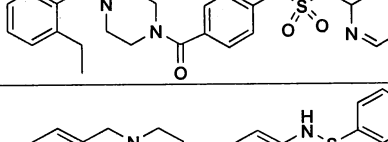
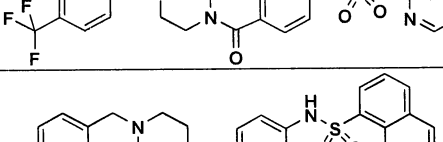
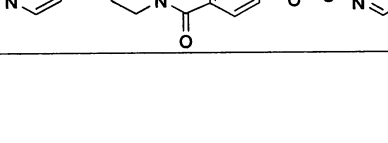
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	A
	B
	B
	A
	B
	B
	A

Fig. 1

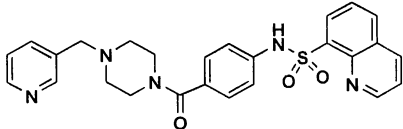
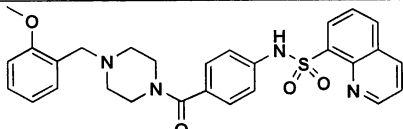
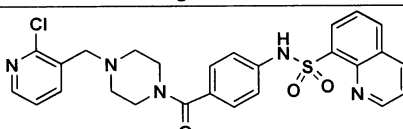
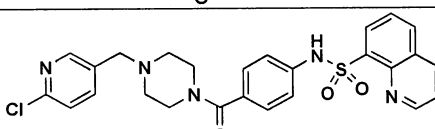
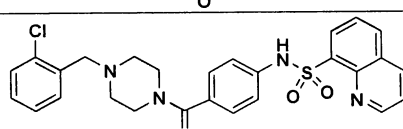
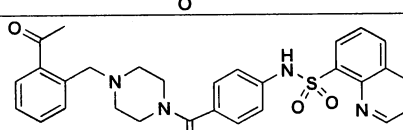
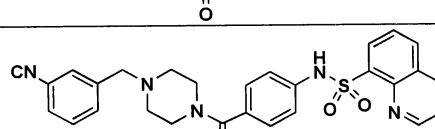
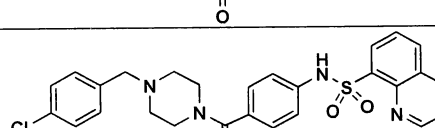
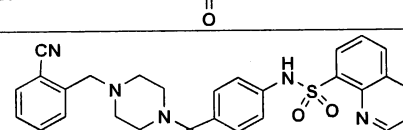
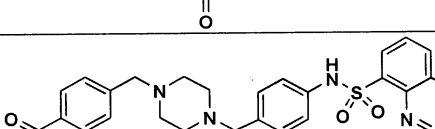
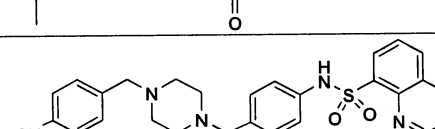
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Fig. 1

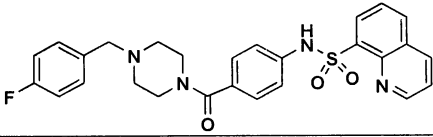
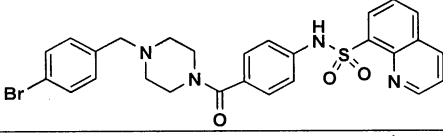
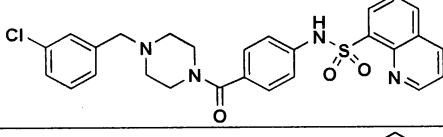
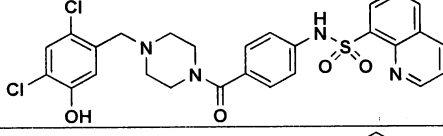
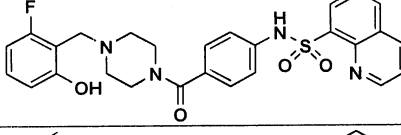
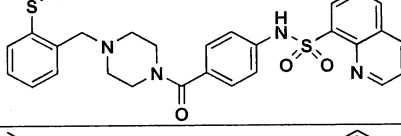
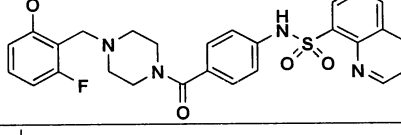
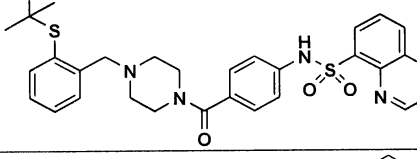
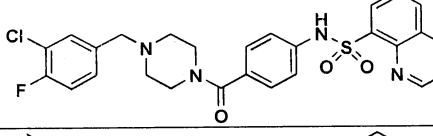
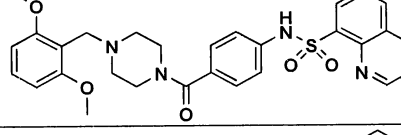
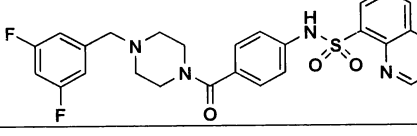
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A

Fig. 1

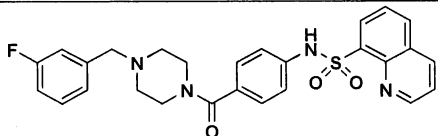
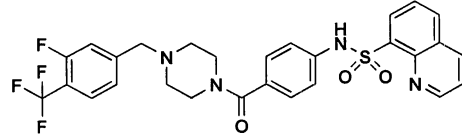
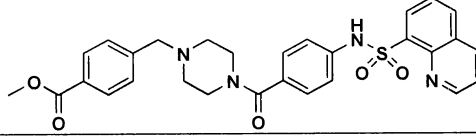
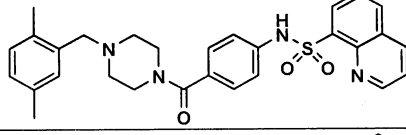
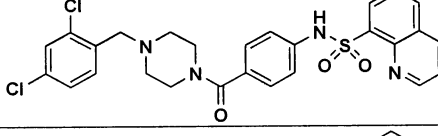
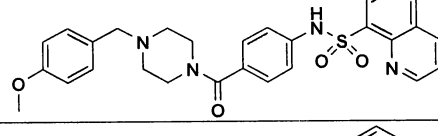
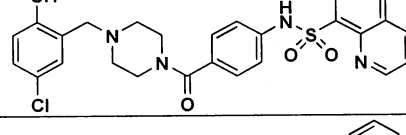
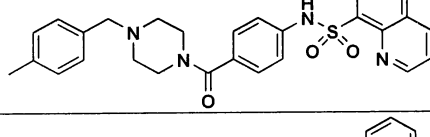
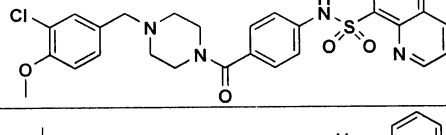
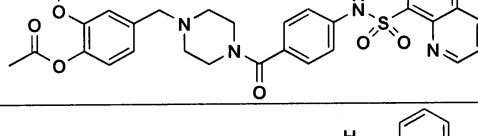
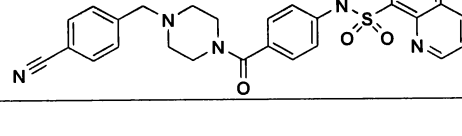
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Fig. 1

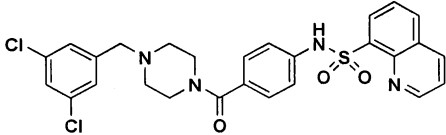
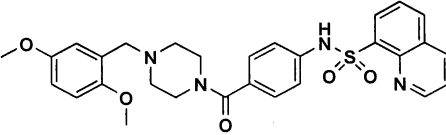
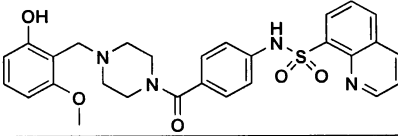
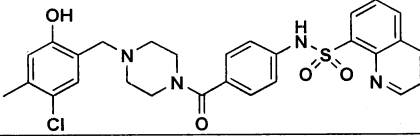
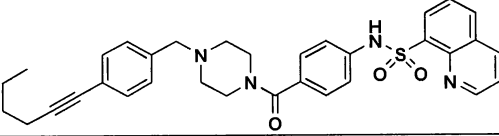
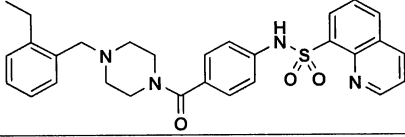
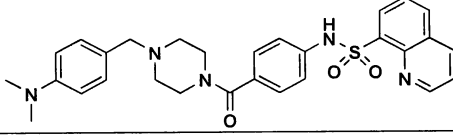
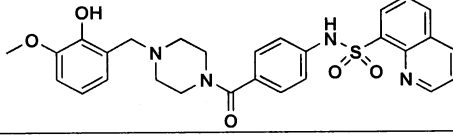
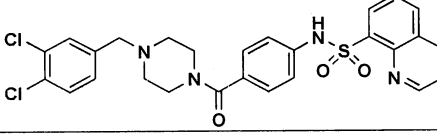
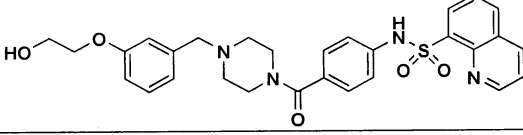
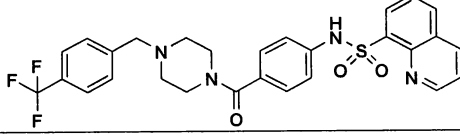
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	B

Fig. 1

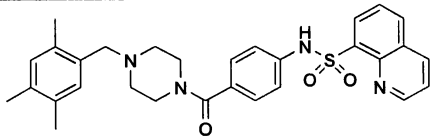
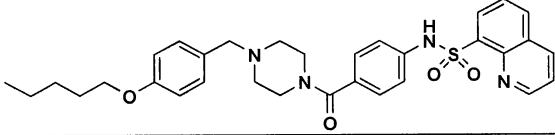
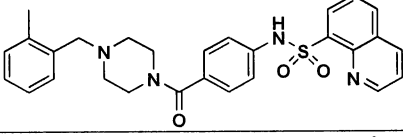
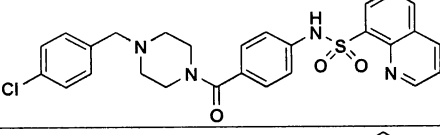
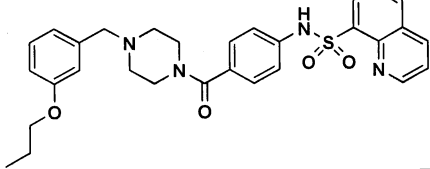
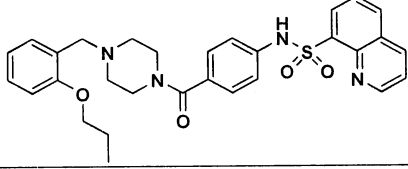
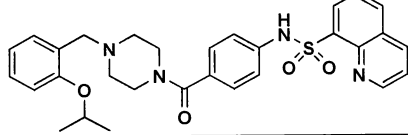
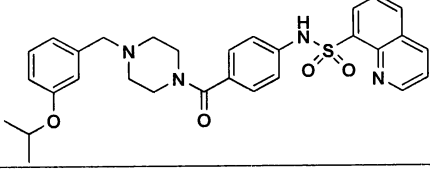
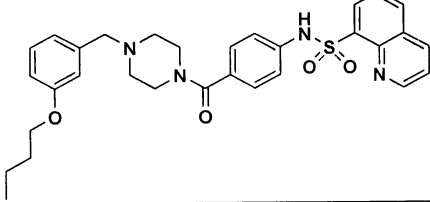
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	A
	A
	B
	B
	B
	B
	B

Fig. 1

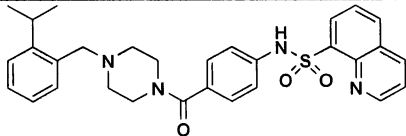
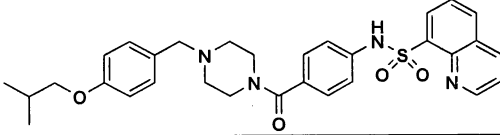
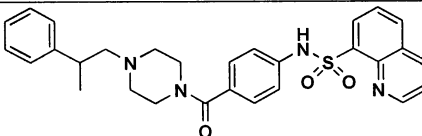
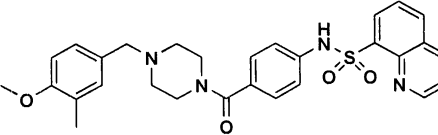
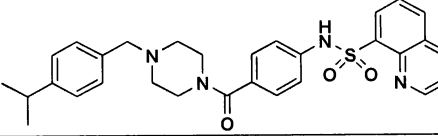
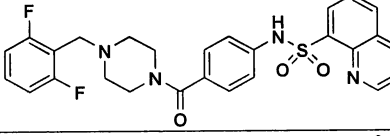
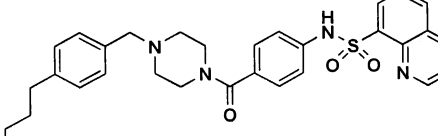
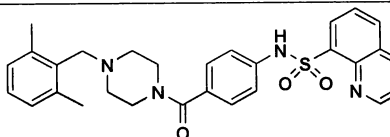
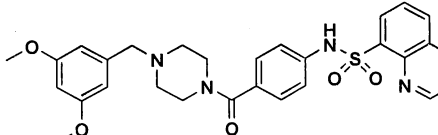
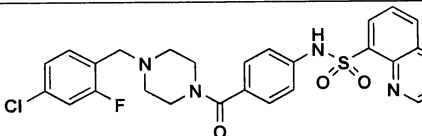
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	C
	A
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	A

Fig. 1

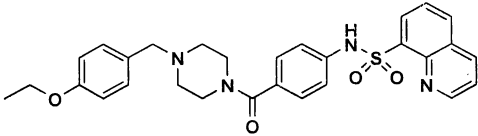
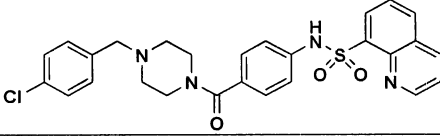
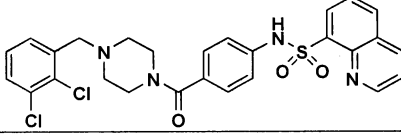
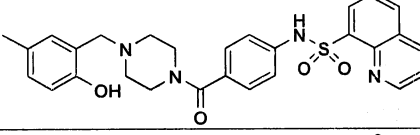
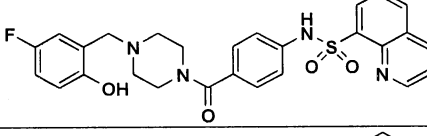
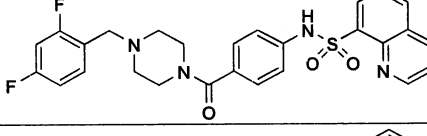
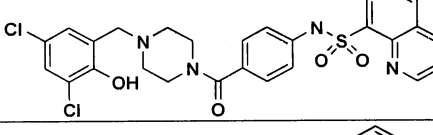
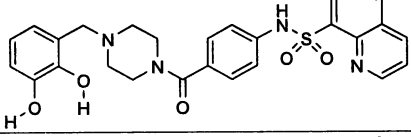
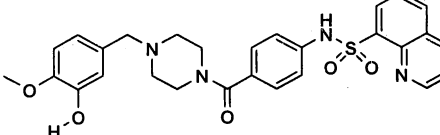
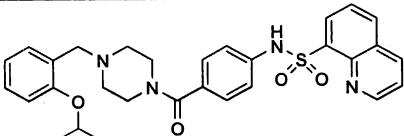
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Fig. 1

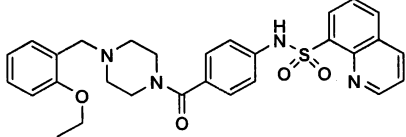
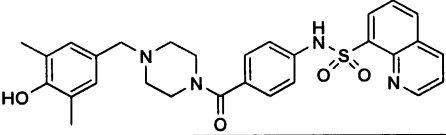
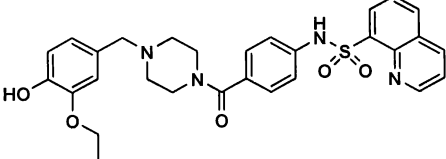
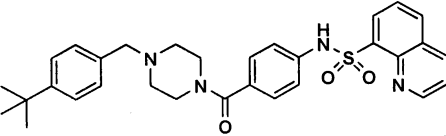
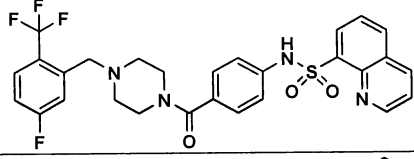
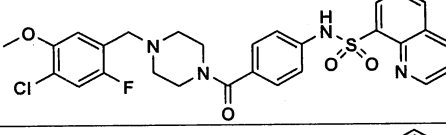
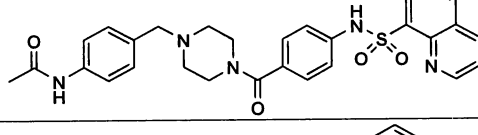
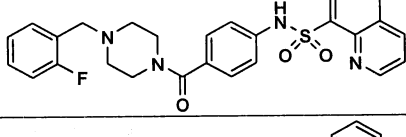
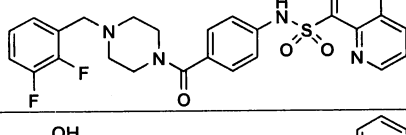
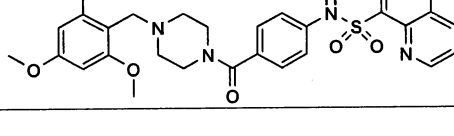
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	B

Fig. 1

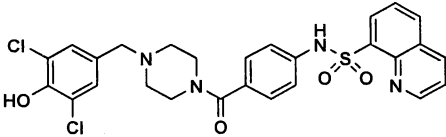
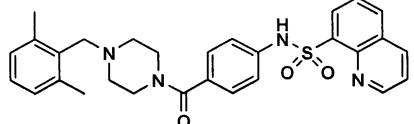
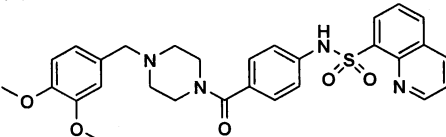
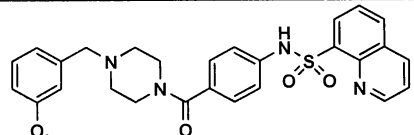
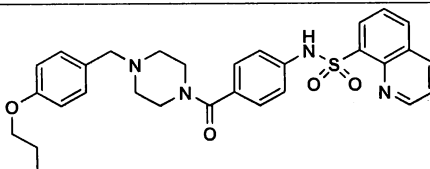
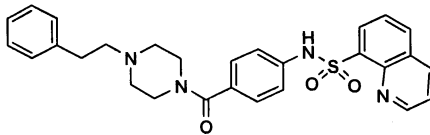
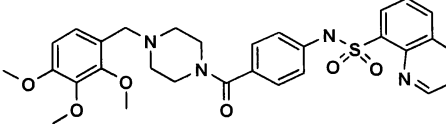
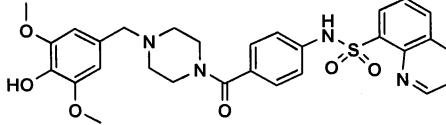
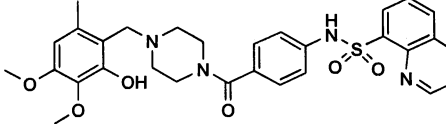
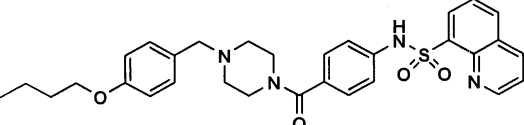
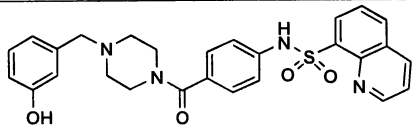
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	B
	A
	D
	B
	C
	B
	A

Fig. 1

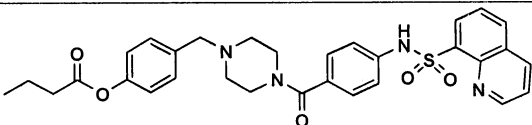
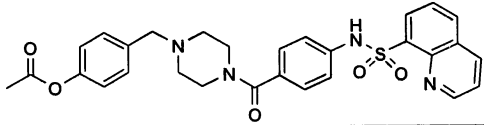
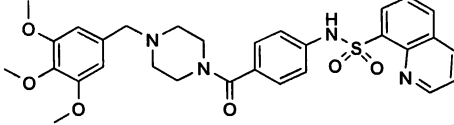
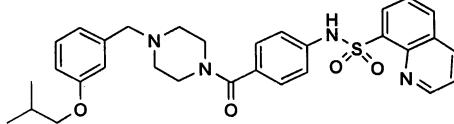
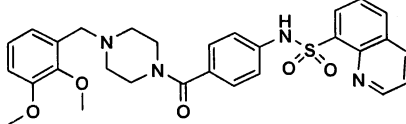
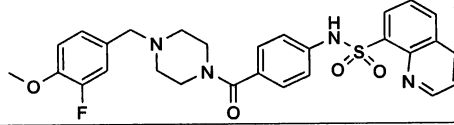
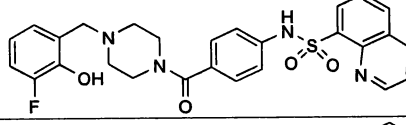
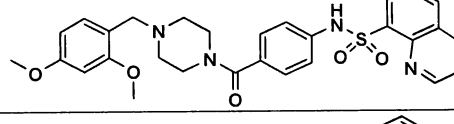
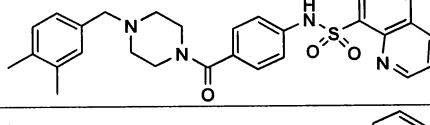
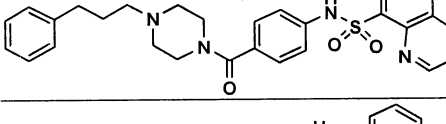
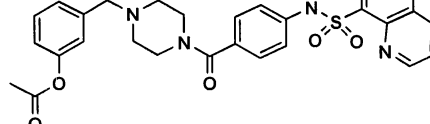
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	D
	B
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	A

Fig. 1

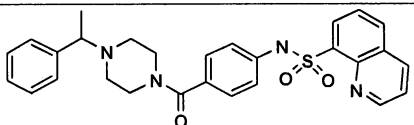
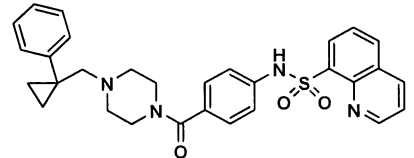
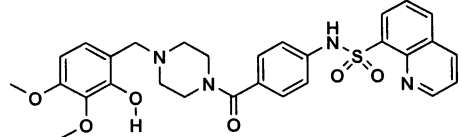
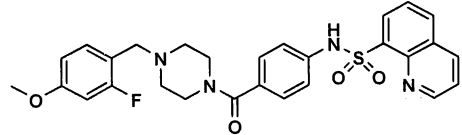
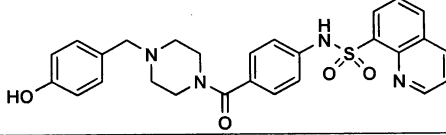
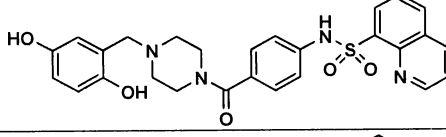
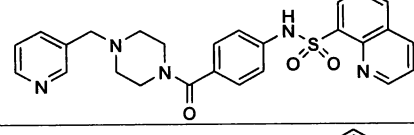
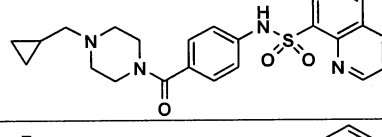
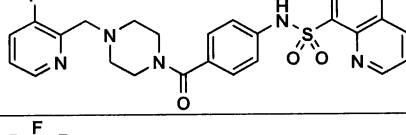
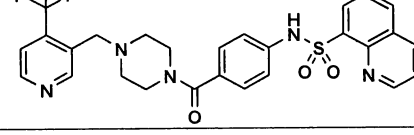
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

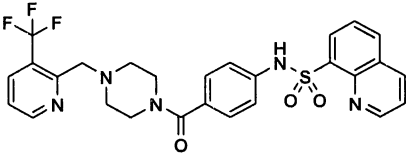
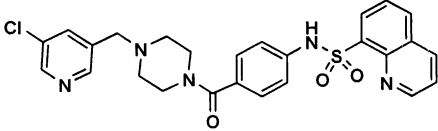
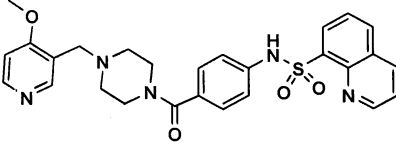
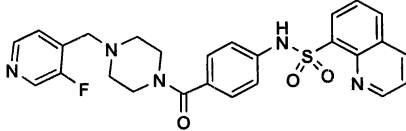
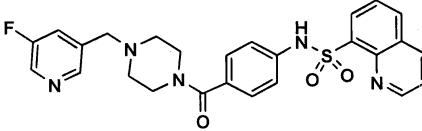
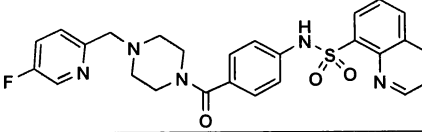
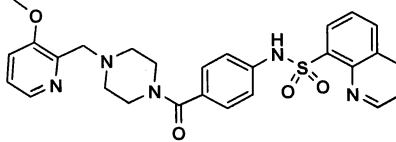
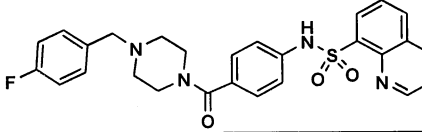
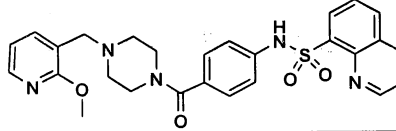
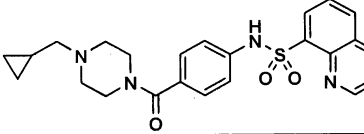
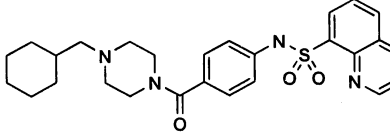
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

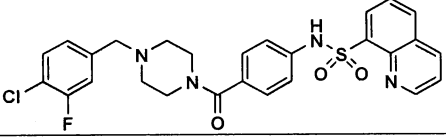
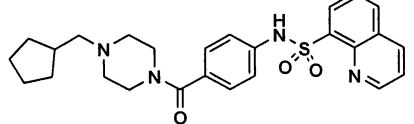
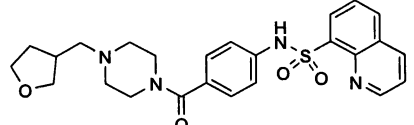
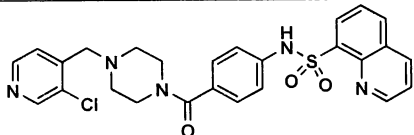
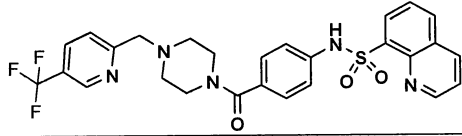
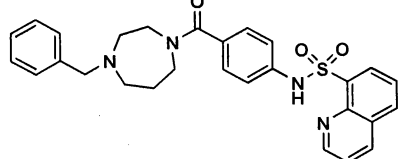
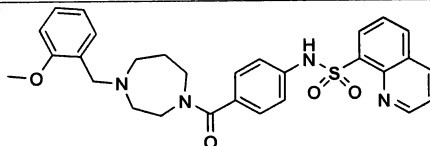
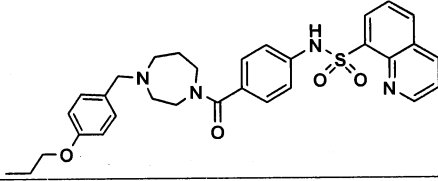
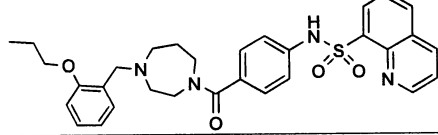
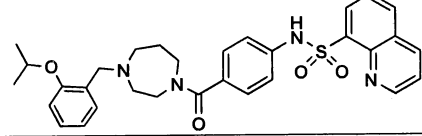
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	B
	B
	B

Fig. 1

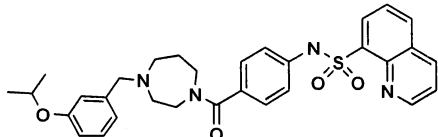
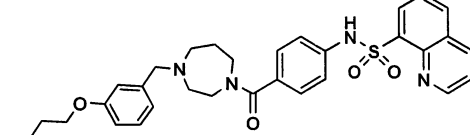
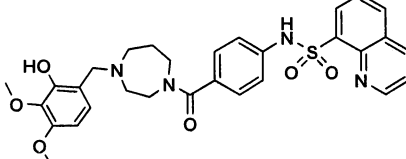
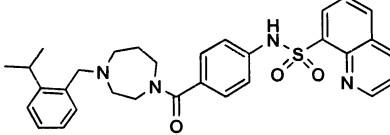
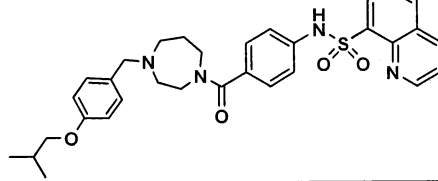
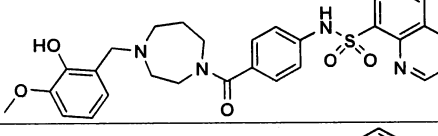
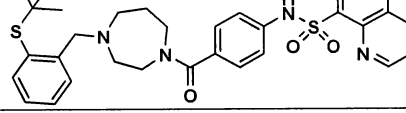
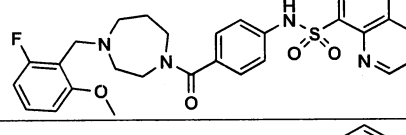
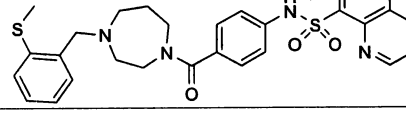
Hợp chất	AC ₅₀
	D
	D
	D
	B
	D
	B
	A
	A
	B

Fig. 1

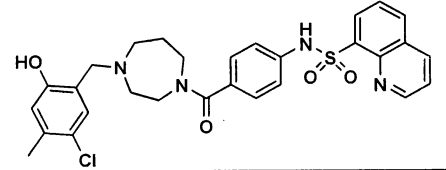
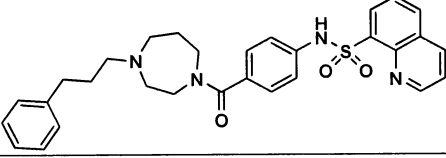
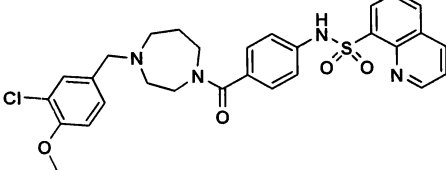
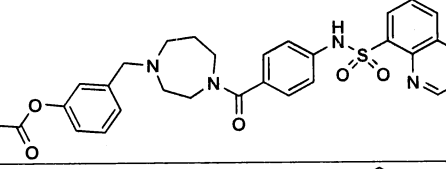
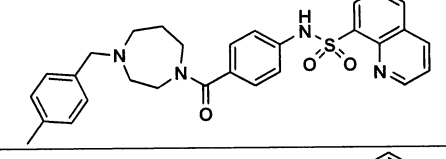
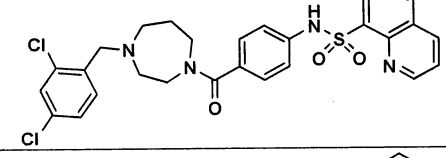
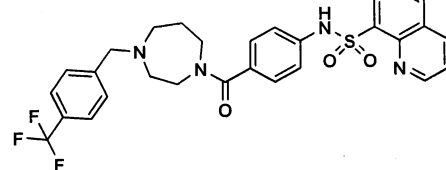
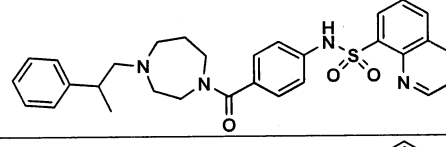
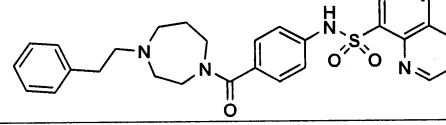
Hợp chất	AC ₅₀
	C
	D
	D
	B
	D
	A
	B
	B
	A

Fig. 1

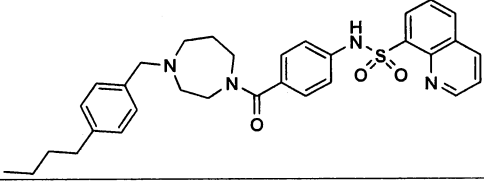
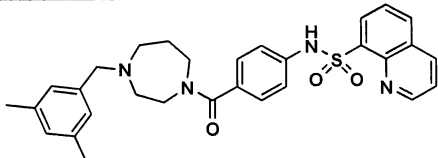
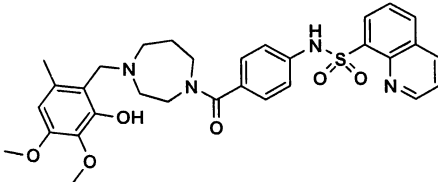
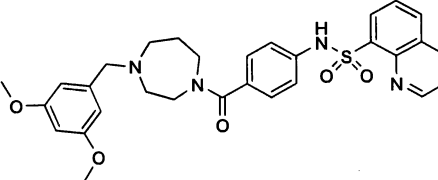
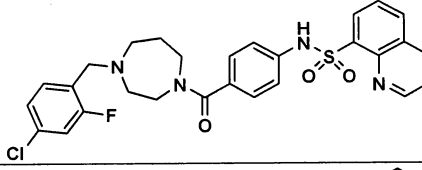
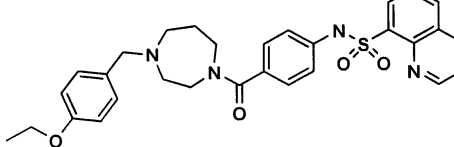
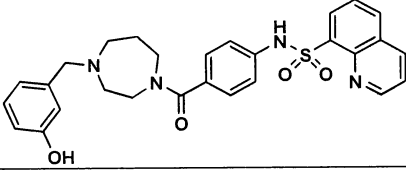
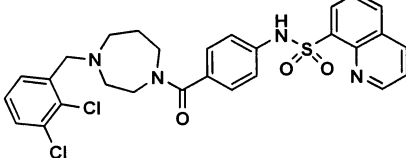
Hợp chất	AC ₅₀
	D
	B
	D
	D
	B
	D
	A
	B

Fig. 1

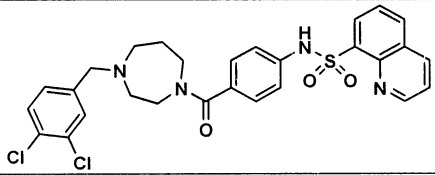
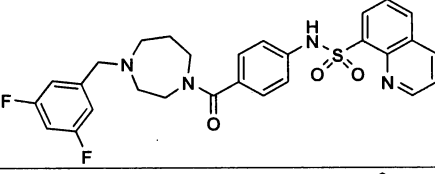
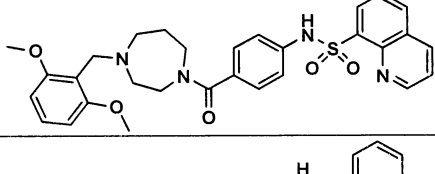
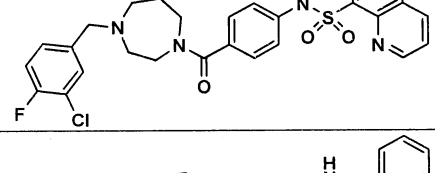
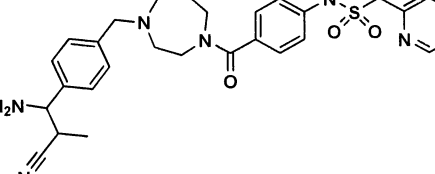
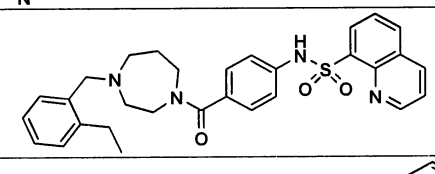
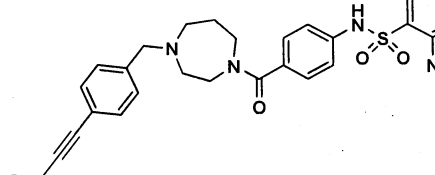
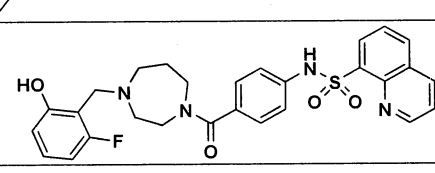
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	E
	A
	D
	A
	B
	A

Fig. 1

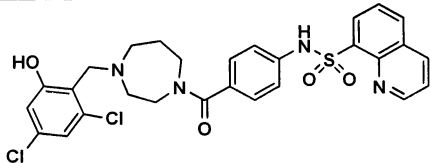
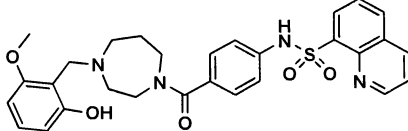
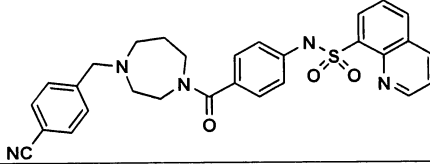
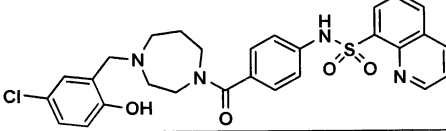
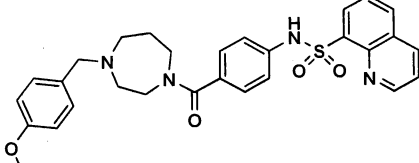
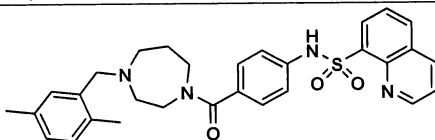
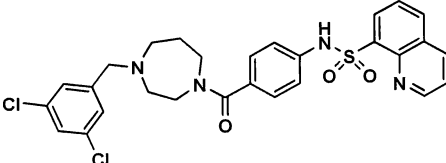
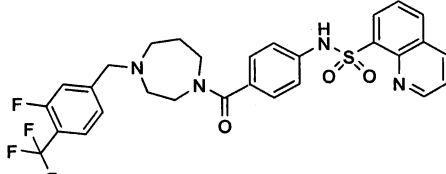
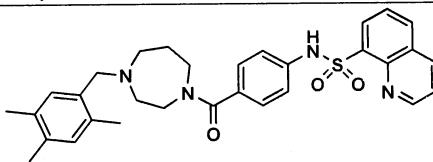
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	E
	B
	A
	B
	B
	D
	D
	D

Fig. 1

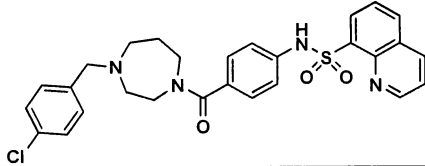
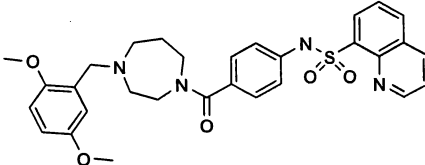
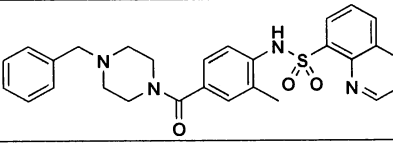
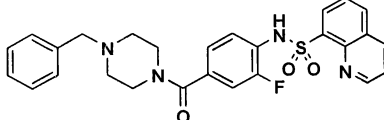
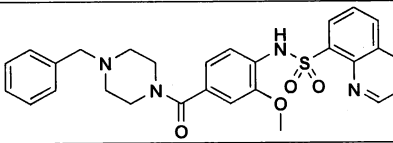
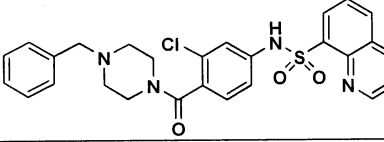
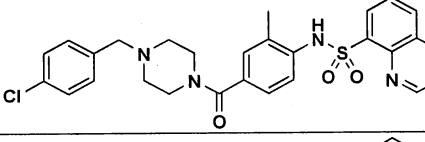
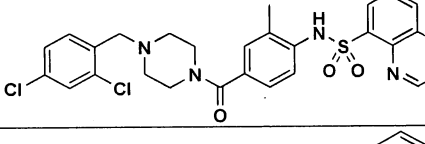
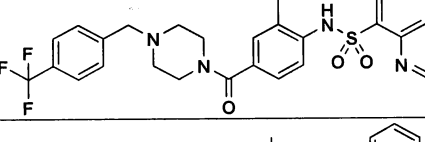
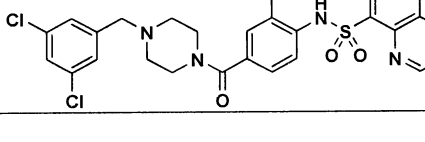
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

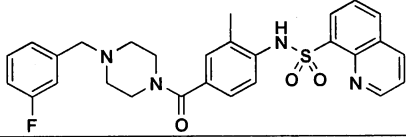
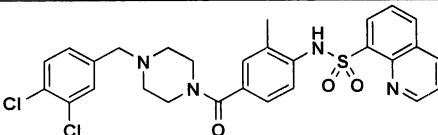
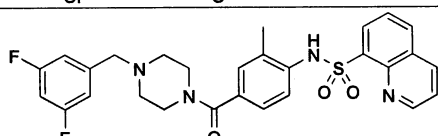
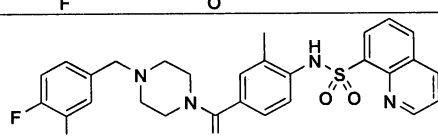
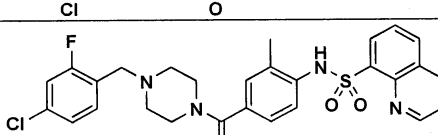
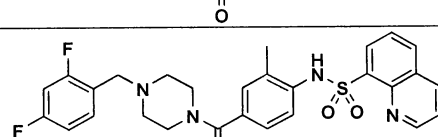
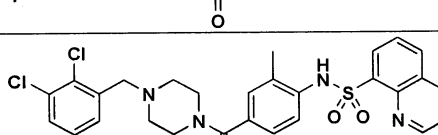
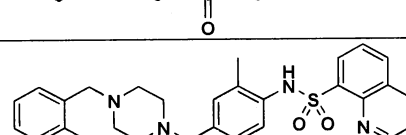
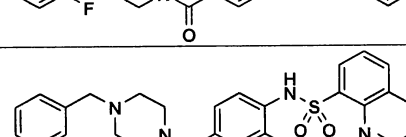
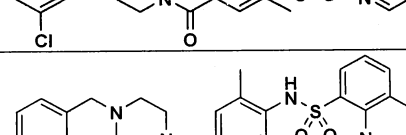
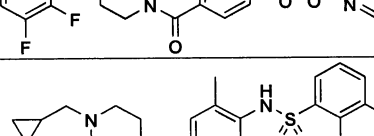
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

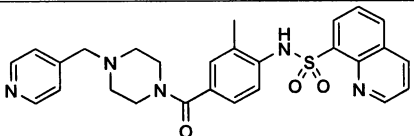
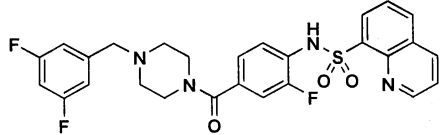
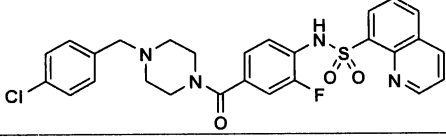
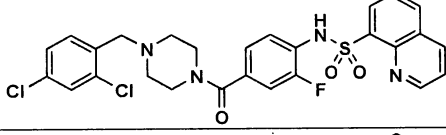
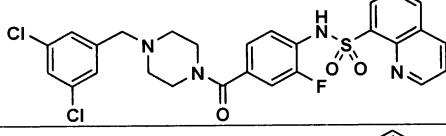
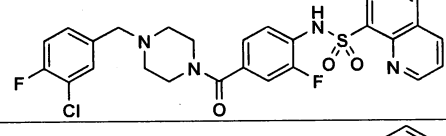
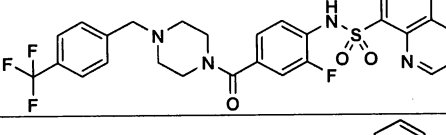
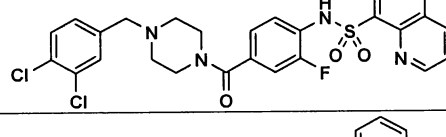
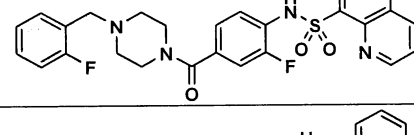
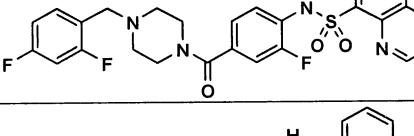
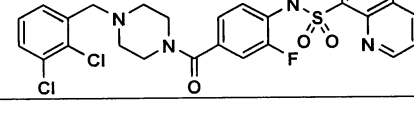
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	B
	A
	B
	B
	A

Fig. 1

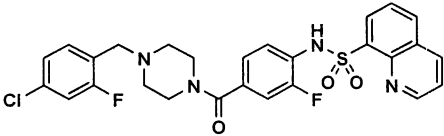
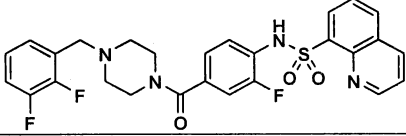
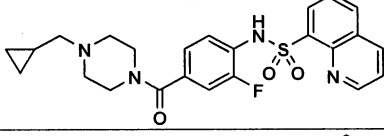
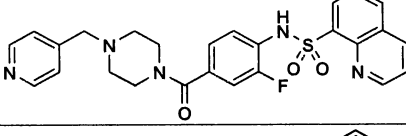
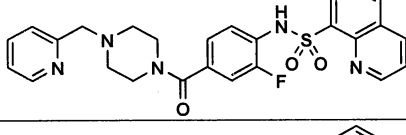
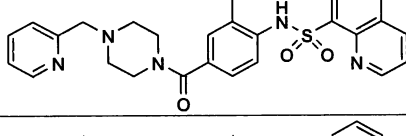
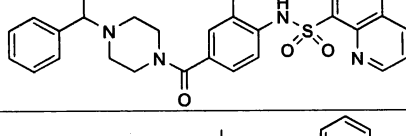
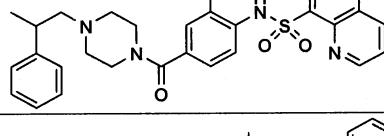
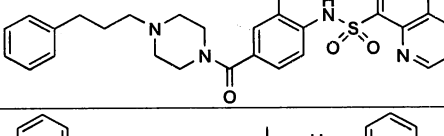
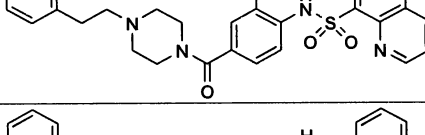
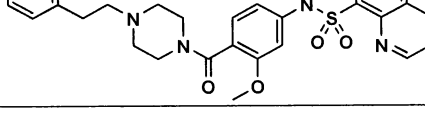
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	A

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A

Fig. 1

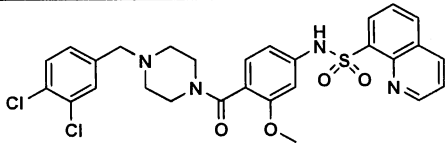
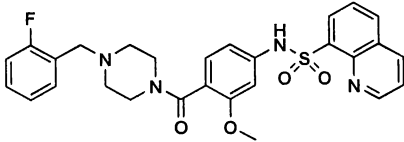
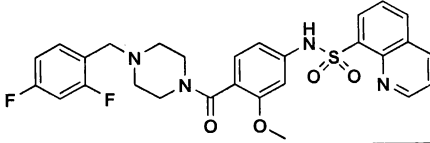
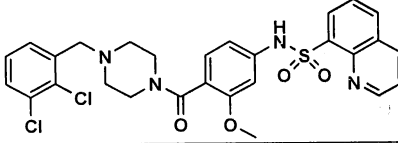
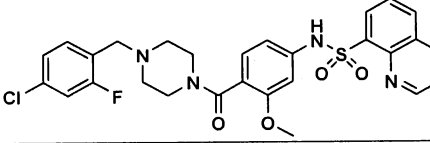
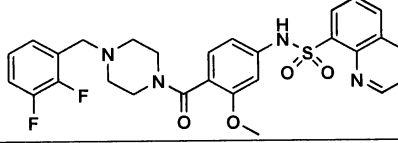
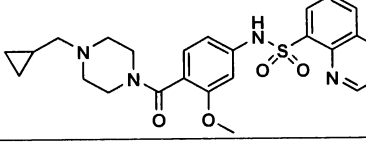
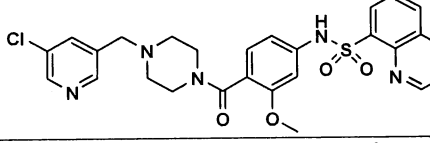
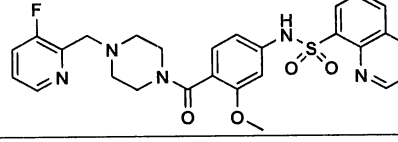
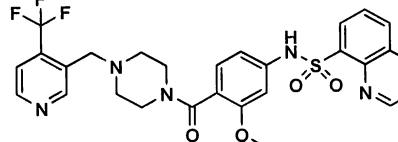
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

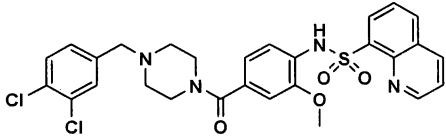
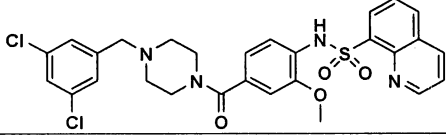
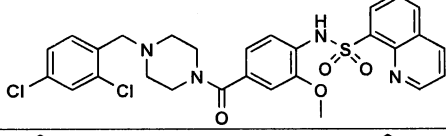
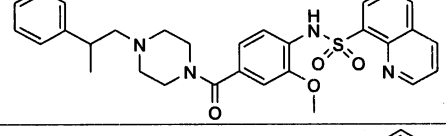
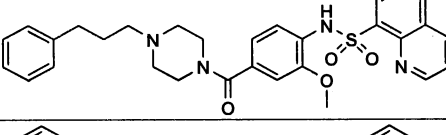
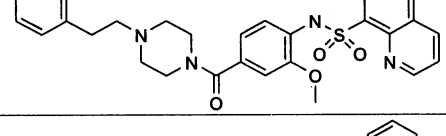
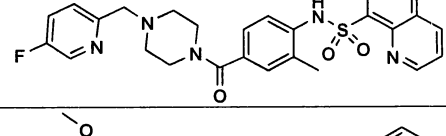
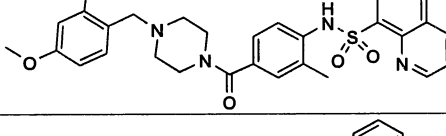
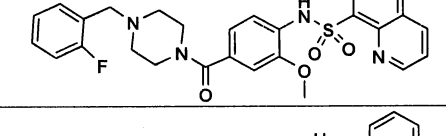
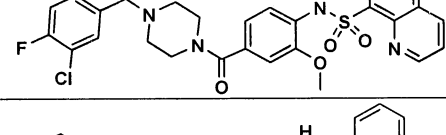
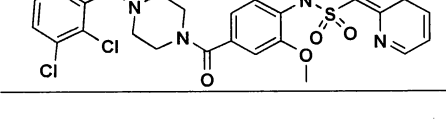
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	A
	B
	A
	B
	B
	B
	B

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	B
	D
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

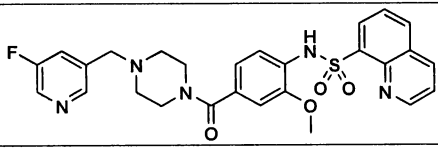
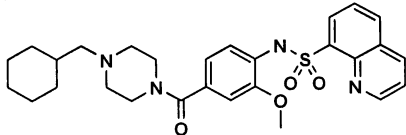
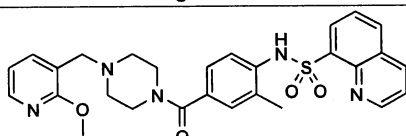
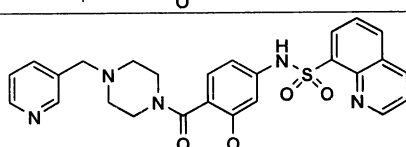
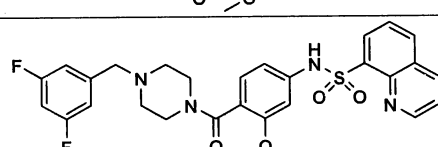
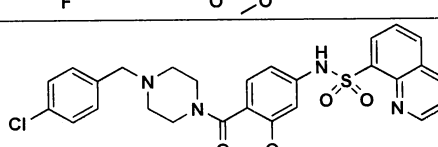
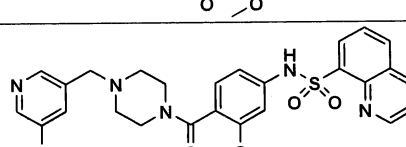
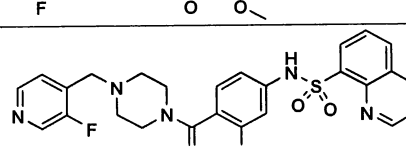
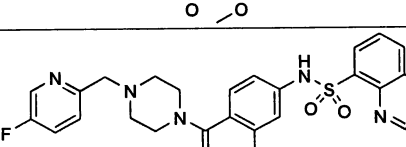
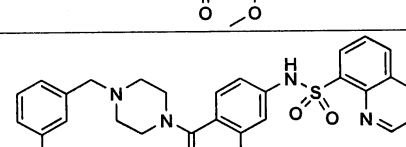
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	A

Fig. 1

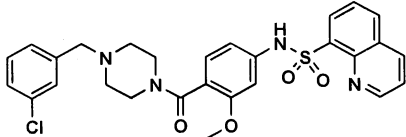
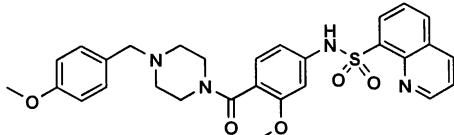
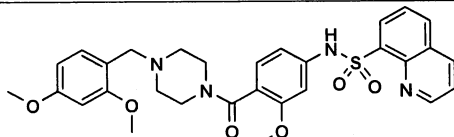
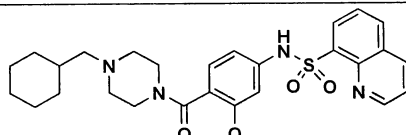
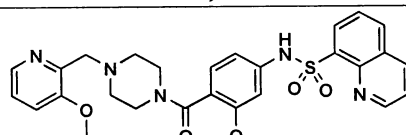
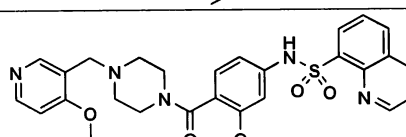
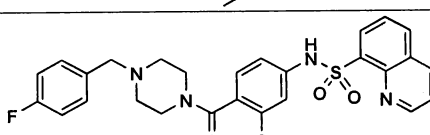
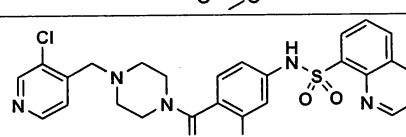
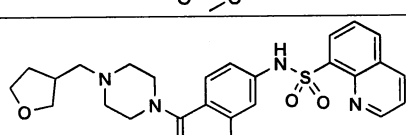
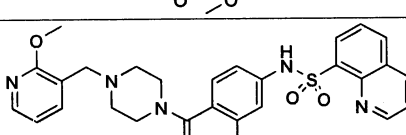
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	B
	B

Fig. 1

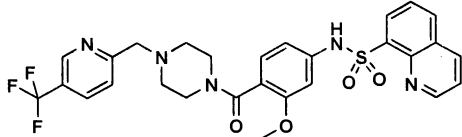
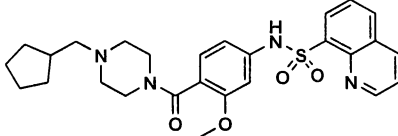
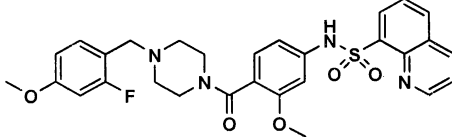
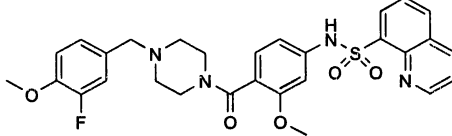
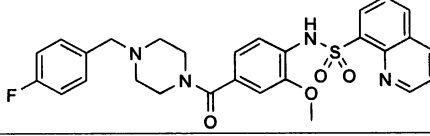
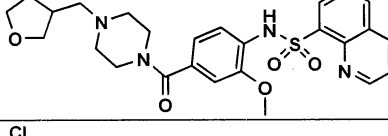
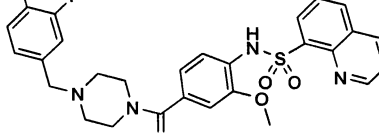
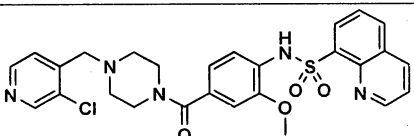
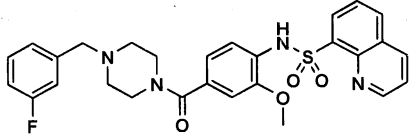
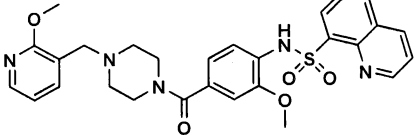
Hợp chất	AC ₅₀
	B
	B
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A

Fig. 1

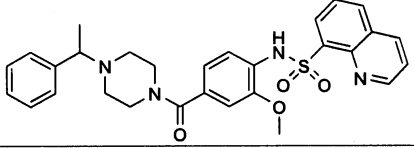
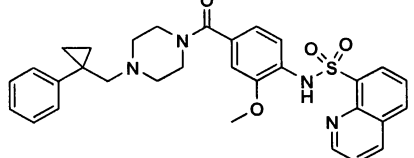
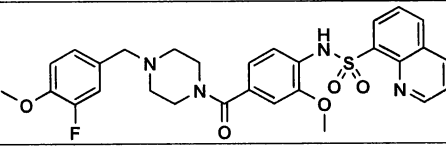
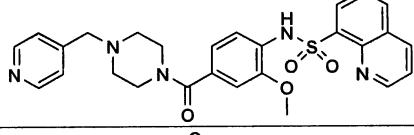
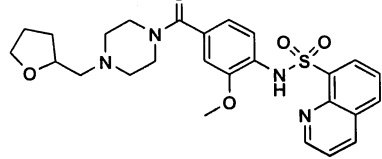
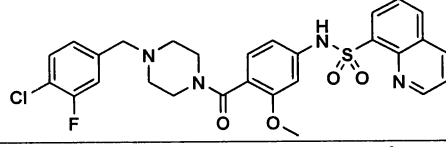
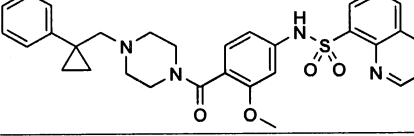
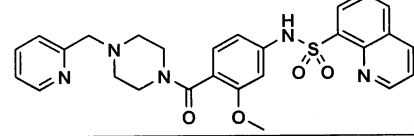
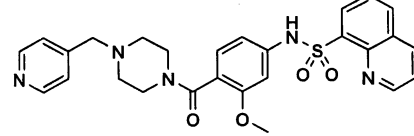
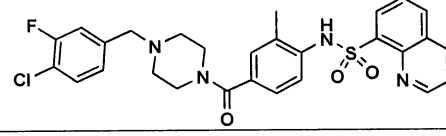
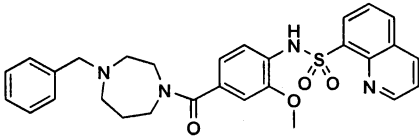
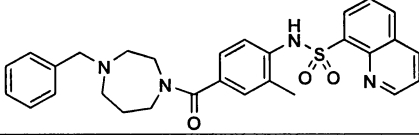
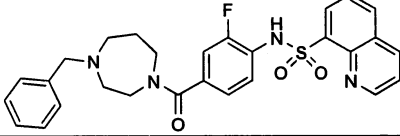
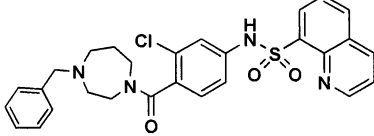
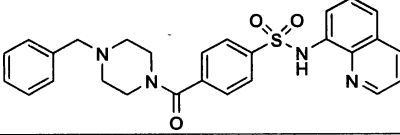
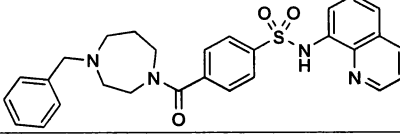
Hợp chất	AC ₅₀
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	B
	A
	B
	A

Fig. 1

Hợp chất	AC ₅₀
	B
	A
	C
	C
	A
	A