



(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) 
1-0022439

(51)⁷ **C07D 417/14, A61K 31/443, 31/427, (13) B**
A61P 29/00

-
- | | | | |
|------|---|------------|--------------------|
| (21) | 1-2015-01323 | (22) | 15.10.2013 |
| (86) | PCT/KR2013/009206 | 15.10.2013 | (87) WO2014/061970 |
| (30) | 10-2012-0114414 | 15.10.2012 | KR |
| (45) | 25.12.2019 | 381 | (43) 25.09.2015 |
| (73) | DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR) | | |
| | 244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-807, Republic of Korea | | |
| (72) | KIM, Ha Young (KR), KIM, In Woo (KR), JUN, Sun Ah (KR), NA, Yun Soo (KR), LEE, Hyung Geun (KR), CHO, Min Jae (KR), LEE, Jun Hee (KR), KIM, Hyo Shin (KR), YOON, Yun soo (KR), CHUNG, Kyung Ha (KR), KIM, Ji Duck (KR) | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | |
-

(54) **HỢP CHẤT PHONG BẾ KÊNH NATRI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập tới hợp chất có tác dụng phong bế đối với các kênh ion natri, đặc biệt là Nav1.7, và dược phẩm chứa nó. Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị cơn đau một cách hiệu quả, ví dụ, cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau thần kinh, cơn đau sau phẫu thuật, bệnh nhức nửa đầu, bệnh khớp, bệnh thần kinh, bệnh tổn thương thần kinh, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh, bệnh động kinh, chứng loạn nhịp tim, bệnh loạn lực cơ, bệnh mất điều hòa, bệnh đa xơ cứng, hội chứng kích thích ruột, chứng mất tự chủ tiểu tiện, cơn đau nội tạng, bệnh trầm cảm, bệnh đau đỏ chi, hoặc rối loạn đau tột cùng bộc phát (PEPD).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng phong bế đối với các kênh ion natri, đặc biệt là Nav1.7, và được phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kênh khác nhau (cảm biến phân tử) có ở đầu tận của các dây thần kinh cảm thụ đau, và các kênh Na^+ (kênh Nav) và kênh K^+ (kênh Kay) có cổng điện áp khác nhau có ở các thân thần kinh. Ngoài ra, có điện thế màng (tức là, điện thế phát điện) ở đầu tận của dây thần kinh bởi các kênh khác nhau. Khi các kênh Nav này được khử phân cực bằng điện thế phát điện ở đầu tận của dây thần kinh, chúng đóng vai trò quan trọng trong việc tạo ra điện áp hoạt động. Do vậy, các kênh Nav đóng vai trò quan trọng ở các bệnh khác nhau, bao gồm bệnh động kinh (xem Yogeewari và đồng tác giả, Curr. Drug Targets, 5(7):589-602 (2004)), chứng loạn nhịp tim (xem Noble D., Proc. Nail. Acad. Sci. USA, 99(9):5755-6 (2002)), bệnh loạn lực cơ (xem Cannon, S. C. và đồng tác giả, Kidney Int., 57(3):772-9(2000)), bệnh mất điều hòa (xem Meisler, M. H. và đồng tác giả, Novartis Found Symp., 241:72-81 (2002)), bệnh đa xơ cứng (xem Black, J. A. và đồng tác giả, Proc. Nail. Acad. Sci. USA, 97(21):11598-11602 (2000), và Renganathan, M. M. và đồng tác giả, Brain Res., 959 (2): 235-242 (2003)), hội chứng co thắt đại tràng (xem Laird, J. M. và đồng tác giả, J. Neurosci., 22(19):8352-3856 (2002)), chứng mất tự chủ tiểu tiện và đau nội tạng (xem Yoshimura, N. S., và đồng tác giả, J. Neurosci., 21(21): 8690-8696 (2001)), chứng trầm cảm (xem Hurley, S. C. và đồng tác giả, Ann, Pharmacother, 36(5):860-873 (2002)), và cơn đau (xem Wood, J. N. và đồng tác giả, J. Neurobiol., 61(1):55-71 (2004)). Hiện nay, có mười kênh Nav (Nav1.1-1.9 và Nax) đã được tìm thấy ở người. Trong số đó, bốn kênh (Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 và Nav1.9) đã được biết là có liên kết mật thiết với sự truyền tín hiệu đau, và do đó được coi là đích giảm đau quan trọng.

Có tổng cộng mười kênh Nav đã biết như được tóm tắt trong bảng 1 dưới đây. Trong số mười kênh này, chín kênh (Nav1.1-Nav1.9) tạo ra kênh (xem Goldin, A. L. và đồng tác giả, Annu. Rev. Physiol., 63:871-894 (2001)). Trong số đó, Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 và Nav1.9 được biểu hiện trong DRG.

Bảng 1

Typ	Gen	Mô sơ cấp	TTX IC-50 nM	Chỉ định
Nav1.1	SCN1A	CNS/PNS	10	Con đau, bệnh động kinh, bệnh thoái hóa thần kinh
Nav1.2	SCN2A	CNS	10	Bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh động kinh
Nav1.3	SCN3A	CNS	15	Con đau, bệnh động kinh
Nav1.4	SCN4A	Cơ Sk	25	Bệnh loạn lực cơ
Nav1.5	SCN5A	Tim	2000	Chứng loạn nhịp tim
Nav1.6	SCN6A	CNS/PNS	6	Con đau, các rối loạn vận động
Nav1.7	SCN7A	PNS	25	Con đau, rối loạn hệ thần kinh nội tiết
Nav1.8	SCN8A	PNS	50000	Con đau
Nav1.9	SCN9A	PNS	1000	Con đau

Đặc biệt, đã biết là Nav1.7 được biểu hiện cao chủ yếu trong hạch rễ lưng (dorsal root ganglia - DRG) và hạch thần kinh giao cảm (xem Toledo-Aral, J. J. và đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 94:1527-1532 (1997), và Rush, A. M. và đồng tác giả Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 103:8245-8250 (2006)). Trong DRG mà là hạch cảm giác, kênh Nav1.7 được biểu hiện trong noron sợi A hoặc C, nhưng thường được phân bố trong các noron nhỏ có liên hệ mật thiết với cơn đau. Đặc biệt là, 85% DRG có mặt trong các tế bào được xác định như là các thụ thể cảm nhận đau (xem Djouhri, L. và đồng tác giả, J. Physiol., 546: 565-576 (2003)). Thực tế này chỉ ra rằng Nav1.7 có liên hệ mật thiết với cơn đau.

Thực tế là kênh Nav1.7 mà có liên hệ mật thiết với cơn đau đã được chứng minh rõ ràng trong các kết quả không những ở các nghiên cứu ở động vật, mà còn ở các nghiên cứu về bệnh ở người. Các kết quả của nghiên cứu ở động vật chỉ ra rằng, khi xuất hiện viêm, sự phiên mã gen của Nav1.7 gia tăng đáng kể và sự biểu hiện của các protein cũng gia tăng. Việc gia tăng phiên mã này được cho là góp phần làm tăng NGF. Sự biểu hiện gia tăng của Nav1.7 được cho là nguyên nhân trực tiếp gây tăng tính dễ kích thích của các tế bào nhạy cảm. Cụ thể, khi gen của kênh Nav1.7 được loại bỏ hoặc được làm giảm, cơn đau do viêm cũng được làm giảm đáng kể. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở động vật không chỉ ra rằng việc loại bỏ hoặc làm giảm gen kênh Nav1.7 sẽ làm giảm cơn đau thần kinh. Tuy nhiên, có nhiều

bằng chứng cho thấy Nav1.7 có liên quan đến cơn đau thần kinh ở người.

Kết quả nghiên cứu ở các dòng dõi mà cảm thấy đau dữ dội hoặc không thấy đau đã đưa ra nhiều đáp án cho các nghiên cứu về cơn đau. Đặc biệt là, các kết quả này trực tiếp chỉ ra tầm quan trọng của Nav1.7 trong việc gây ra cơn đau. Có hai loại bệnh di truyền gây đau dữ dội. Trong số các bệnh này, trong trường hợp bệnh đau đỏ chỉ hoặc bệnh đau nóng đỏ chân tay, đôi khi cảm thấy đau dữ dội trong một vài giờ khi cơ thể ấm lên một chút hoặc tập thể dục. Trong một số trường hợp, da trở nên đỏ, và tay, chân hoặc mặt sưng lên. Các kết quả trong nghiên cứu di truyền chỉ ra rằng có SCN9A (tên gen của người của Nav1.7) ở các vị trí nhiễm sắc có liên quan đến các bệnh này. Cho đến nay, đã có chín đột biến của Nav1.7 được phát hiện. Các đột biến này làm giảm ngưỡng kích thích hoặc dẫn đến làm giảm sự khử kích thích của kênh. Do vậy, các đột biến này có thể tạo ra điện thế hoạt động một cách dễ dàng ngay cả khi khử phân cực một số neuron (xem Dib-Hajj, SD. và đồng tác giả, Trends in Neurosci., 30, 555-563:(2007)).

Trong trường hợp rối loạn đau tột cùng bộc phát (paroxysmal extreme pain disorder - PEPD), là bệnh di truyền khác, sẽ cảm thấy đau suốt đời và nguyên nhân là do ruột bị cắt bỏ hoặc vùng hậu môn được kích thích. Ngoài cơn đau, chân cũng trở nên đỏ. Như đã biết trong lĩnh vực, trong PEPD, có tám đột biến xuất hiện trong Nav1.7. Các đột biến này chủ yếu xuất hiện ở các vị trí mà gây ra sự không kích thích. Kênh Nav có khối không kích thích ở chất liên kết giữa miền III và IV, và vùng tiếp nhận peptit ở chất liên kết giữa các đoạn S5 và S6 của miền III và IV. Thú vị là, tất cả các đột biến gây ra PEPD đều xuất hiện trong hai vùng này. Điều này thể hiện rằng các đột biến này gây ra vấn đề về sự không kích thích của Nav1.7. Như được mong đợi, các đột biến này gây ra vấn đề về sự không kích thích của Nav1.7, dẫn đến làm giảm sự khử kích thích của kênh (xem Fertleman, C. R. và đồng tác giả, Neuron, 52, 767-774 (2006)). Do vậy, lượng dòng điện vào qua kênh này gia tăng.

Một bệnh di truyền khác nữa là chứng mất cảm giác đau bẩm sinh (congenital indifference to pain - CIP). Bệnh này là do sự đột biến của kênh Nav1.7 và tồn tại trong dòng dõi Pakistan và Trung Hoa. Người mắc bệnh này không cảm thấy đau (xem Cox, J. J. và đồng tác giả, Nature, 444, 894-898 (2006)). Cụ thể là, người mắc bệnh này không cảm thấy hầu hết tất cả các cơn đau, bao gồm đau do bỏng, và đau các cơ quan (xem Cox, J. J. và đồng tác giả, Nature, 444, 894-898 (2006)). CIP gây ra sự mất chức năng của Nav1.7. Cụ thể là, đột biến ở kênh này ức chế sự biểu hiện của kênh. Do vậy, kênh này không được biểu hiện (xem Cox, J. J. và đồng tác giả, Nature, 444, 894-898 (2006)). Thú vị là, việc loại bỏ

Nav1.7 không ảnh hưởng đến các cảm giác khác (xem Dib-Hajj, SD. và đồng tác giả, Trends in Neuroci., 30, 555-563 (2007)). Tuy nhiên, nó ảnh hưởng đến khứu giác. Thực tế này trực tiếp chỉ ra rằng Nav1.7 không trùng lặp với các kênh khác trong việc truyền cơn đau và chức năng của chúng không được bù bởi các kênh Nav khác.

Như được mô tả đối với các bệnh trên đây, nếu đột biến trong kênh Nav1.7 gây ra sự tăng chức năng, thì cảm thấy cơn đau dữ dội, và nếu nó gây ra sự mất chức năng, thì cơn đau này dịu đi. Đây là một ví dụ lâm sàng tốt mà trực tiếp thể hiện rằng kênh Nav1.7 là nguyên nhân chính gây ra cơn đau. Do vậy, chất đối kháng mà ức chế kênh này được coi là sẽ dẫn đến tác dụng giảm đau một cách tự nhiên.

Tuy nhiên, nếu chất đối kháng kênh Nav1.7 ức chế các kênh Nav bao gồm kênh Nav1.7, nó có thể thể hiện các tác dụng phụ của các chứng mất cân bằng trong CNS khác nhau, như mờ mắt, hoa mắt, nôn mửa và trầm cảm. Đặc biệt là, nếu nó ức chế kênh Nav1.5, nó có thể gây ra chứng loạn nhịp tim và bệnh suy tim, mà đe dọa cuộc sống. Vì các nguyên nhân này, sự ức chế chọn lọc các kênh Nav1.7 là rất quan trọng.

Cơn đau có thể được phân loại một cách cơ bản thành ba loại: cơn đau cấp tính, cơn đau do viêm, và cơn đau thần kinh. Cơn đau cấp tính đóng vai trò bảo vệ quan trọng trong việc duy trì an toàn các cơ quan khỏi kích thích mà có thể gây tổn thương mô. Do vậy, nó thường là tạm thời và dữ dội. Mặt khác, cơn đau do viêm có thể kéo dài lâu hơn, và cường độ của chúng tăng dần. Cơn đau do viêm được điều tiết bởi các chất khác nhau mà được giải phóng trong quá trình viêm, gồm chất P, histamin, axit, prostaglandin, bradykinin, CGRP, xytokin, ATP và các chất khác (xem Julius, D. và đồng tác giả, Nature, 413 (6852):203-210 (2001)). Cơn đau loại thứ ba là bệnh thần kinh và liên quan đến tổn thương thần kinh hoặc tổn thương thần kinh do nhiễm virus. Nó gây ra hiện tượng cấu trúc lại của các mạch với các protein thần kinh để gây ra “sự nhạy cảm” về bệnh, mà có thể dẫn đến cơn đau mạn tính kéo dài trong một vài năm. Loại đau này không có ưu điểm về khả năng thích ứng và khó điều trị được bằng liệu pháp hiện tại.

Đặc biệt là, cơn đau thần kinh và cơn đau khó chữa là các vấn đề y học lớn chưa được giải quyết. Vài trăm triệu bệnh nhân mắc cơn đau dữ dội này mà không được ức chế tốt bằng phương pháp điều trị bệnh hiện tại. Thuốc hiện tại được sử dụng để điều trị cơn đau bao gồm chất ức chế NSAIDS, COX-2, opioid, thuốc chống trầm cảm ba vòng và chất chống nhiễm xạ. Cơn đau thần kinh đặc biệt khó điều trị, do nó không đáp ứng tốt với opioid cho đến khi đạt đến liều cao. Hiện nay, gabapentin được sử dụng rộng rãi nhất để làm tác nhân trị liệu chống cơn đau thần kinh, nhưng nó hữu hiệu đối với 60% bệnh nhân và không

hữu hiệu nhiều. Thuốc này thường là an toàn, nhưng còn phải cân nhắc nếu xét về hoạt tính làm dịu ở liều cao.

Do đó, các nghiên cứu để tìm ra các chất điều chỉnh mới của kênh Nav1.7 (xem Wiffen, P. S. và đồng tác giả, *Cochrane Data Syst. Rev* 3., (2000); Guay, D. R., *Pharmacotherapy*, 21(9):1070-1081 (2001)) và cách sử dụng chúng để điều trị cơn đau cấp tính (xem Wiffen, P. S. và đồng tác giả, *Cochrane Data Syst. Rev* 3., (2000)), đau mạn tính (xem Guay, D. R., *Pharmacotherapy*, 21(9):1070-1081 (2001)), cơn đau do viêm (xem Gold, M. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 96(14): 7645-7649 (1999)) và cơn đau thần kinh (Sandner-Kiesling, A. G. và đồng tác giả, *Acta. Anaesthesiol Scand.*, 46(10):1261-1264 (2002)) đã được tiến hành một cách tích cực do các công ty dược toàn cầu, bao gồm Merck, AstraZeneca và công ty tương tự (xem WO-A-2005/013914; WO-A-2005/054176; WO-A-2008/118758; EP-A-1088819; WO-A-2009/012242; các patent Mỹ US2010/0197655 A1; US7858786 B2; US7989481 B2).

Do đó, tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu về hợp chất mới, và do đó, đã phát hiện ra rằng hợp chất có các cấu trúc hóa học khác với cấu trúc hóa học của chất phong bế kênh natri đã được thông báo có tác dụng phong bế kênh natri mỹ mãn, nhờ đó hoàn thành sáng chế. Hợp chất nằm trong phạm vi của sáng chế chủ yếu có hoạt tính phong bế kênh natri, không ngoại trừ là, các sản phẩm mà được tạo ra trong môi trường đặc hiệu in vivo hoặc quy trình trao đổi chất sau khi hấp thu hợp chất in vivo đóng vai trò làm chất chủ vận và có tác dụng dược lý hữu hiệu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

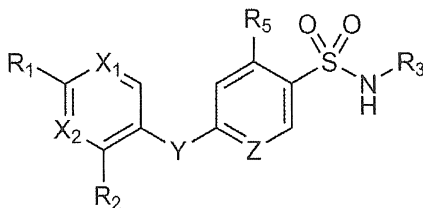
Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng phong bế đối với các kênh ion natri, đặc biệt là Nav1.7, phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được mục đích trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu thị bằng công thức 1 hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó

R_1 là hydro, halogen, hoặc aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, pyrazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl và halogen,

R_2 là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halogen, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, pyridinyl và pyrrolidinyl,

R_3 là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

X_1 là CH hoặc N, X_2 là CH hoặc N, với điều kiện là ít nhất một trong số X_1 và X_2 là CH,

Y là O hoặc CH(OH),

Z là CR_4 ,

R_4 là H, halogen hoặc CN,

R_5 là H hoặc halogen,

với điều kiện là

nếu R_2 là pyrazolyl được thế bằng C_{1-4} alkyl, thì một trong số X_1 và X_2 là N, và

nếu R_1 là H hoặc halogen, thì Y là CH(OH).

Tốt hơn là, R_1 là H; clo; phenyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} haloalkyl và halogen; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai halogen; pyrimidinyl chưa được thế; furanyl

chưa được thế; isoxazolyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng C₁₋₄ alkyl; hoặc thienyl chưa được thế.

Tốt hơn là, R₁ là H; clo; phenyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF₃, F và Cl; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F; pyrimidinyl chưa được thế; furanyl chưa được thế; isoxazolyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng metyl; hoặc thienyl chưa được thế.

Tốt hơn là, R₂ là furanyl chưa được thế; imidazolyl được thế bằng pyridinyl; isoxazolyl được thế bằng hai C₁₋₄ alkyl; phenyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng C₁₋₄ alkyl hoặc C₃₋₆ xycloalkyl; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, halogen, morpholino, piperidinyl và pyrrolidinyl; pyrimidinyl chưa được thế hoặc được thế bằng piperazinyl; thiazolyl được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl; hoặc thienyl được thế bằng một hoặc hai C₁₋₄ alkyl.

Tốt hơn là, R₂ là furanyl chưa được thế; imidazolyl được thế bằng pyridinyl; isoxazolyl được thế bằng hai metyl; phenyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng metyl hoặc xyclopropyl; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm metyl, F, Cl, morpholino, piperidinyl và pyrrolidinyl; pyrimidinyl chưa được thế hoặc được thế bằng piperazinyl; thiazolyl được thế bằng xyclopropyl; hoặc thienyl được thế bằng một hoặc hai metyl.

Tốt hơn là, R₄ là H, F, Cl hoặc CN.

Tốt hơn là, R₅ là H hoặc F.

Tốt hơn là, R₁ là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, pyrazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl và halogen,

R₂ là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, halogen, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, pyridinyl và pyrrolidinyl,

R₃ là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

X_1 là CH hoặc N, X_2 là CH hoặc N, với điều kiện là ít nhất một trong số X_1 và X_2 là CH,

Y là O,

Z là CR_4 ,

R_4 là H, halogen hoặc CN,

R_5 là H hoặc halogen.

Tốt hơn là, R_1 là hydro, halogen, hoặc aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl và furanyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng halogen,

R_2 là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, phenyl, pyrazolyl và pyridinyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng C_{1-4} alkyl,

R_3 là thiazolyl,

X_1 là CH hoặc N, X_2 là CH hoặc N, với điều kiện là ít nhất một trong số X_1 và X_2 là CH,

Y là CH(OH),

Z là CR_4 ,

R_4 là H hoặc halogen,

R_5 là H.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất tiêu biểu có công thức 1 là như sau:

- 1) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 2) 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 3) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid,
- 4) 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(1,2,4-

thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid,

5) 3-xyano-4-(6-(3-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

6) 3-xyano-4-(6-(2-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

7) 3-xyano-4-(6-(4-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

8) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

9) 3-xyano-4-(2'-flo-4-(furan-3-yl)-2,4'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

10) 3-xyano-4-(2'-flo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

11) 3-xyano-4-(6'-flo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

12) 3-xyano-4-(2',6'-diflo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

13) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

14) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-2,4'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

15) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

16) 3-xyano-4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

17) 4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

18) 3-xyano-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

19) 3-xyano-4-((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

- 20) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 21) 3-flo-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 22) 3-flo-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 23) 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 24) 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 25) 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 26) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 27) 3-xyano-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 28) 4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 29) 3-xyano-4-((2-flo-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 30) 3-xyano-4-((6-flo-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 31) 3-xyano-4-((2'-flo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 32) 3-xyano-4-((6-flo-5-metyl-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 33) 3-xyano-4-((6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 34) 3-xyano-4-((6-phenyl-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 35) 4-((3'-clo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

- 36) 3-xyano-4-((2',3'-diclo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 37) 3-xyano-4-((4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 38) 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 39) 3-xyano-4-((6-phenyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 40) 3-xyano-4-((6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 41) 3-xyano-4-((4-(2,5-dimethylthiophen-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 42) 3-xyano-4-((4-(5-metylthiophen-2-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 43) 3-xyano-4-((4-(2-xyelopropylthiazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 44) 3-xyano-4-((4-(1-xyelopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 45) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 46) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 47) 3-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 48) 3-flo-4-((6'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 49) 3-xyano-4-((6-flo-[3,2':4',3"-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 50) 3-xyano-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 51) 3-xyano-4-((2-flo-[3,2':4',3"-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-

yl)benzensulfonamit,

52) 3-xyano-4-((6'-(2-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

53) 3-xyano-4-((2,6-diflo-[3,2':4',4''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

54) 4-((4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

55) 4-((4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit,

56) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

57) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

58) 5-clo-4-((2',6'-diflo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

59) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

60) 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

61) 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

62) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

63) 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat,

64) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

65) 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat,

66) 5-clo-4-((6-(2,4-diflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-

N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

67) 5-clo-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

68) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

69) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

70) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

71) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

72) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

73) 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

74) 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

75) 5-clo-2-flo-4-((2"-flo-[3,4':2',4"-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

76) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

77) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(pyrimidin-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

78) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

79) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-6-(3-flophenyl)-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

80) 5-clo-4-((6-(3,4-diflophenyl)-2'-flo-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

81) 5-clo-4-((6'-(5-clo-2-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-

yl)benzensulfonamit,

82) 5-clo-4-((6'-(3,4-diflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

83) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

84) 3-xyano-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

85) 3-xyano-4-((6'-(3,4-diflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

86) 3-xyano-4-((6'-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

87) 2,5-diflo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

88) 4-((6'-(3,4-diflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2,5-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

89) 2,5-diflo-4-((6'-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

90) 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

91) 3-xyano-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

92) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

93) 3-xyano-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

94) 3-xyano-4-((6-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

95) 2,5-diflo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

96) 4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2,5-diflo-N-(thiazol-4-

yl)benzensulfonamit,

97) 2,5-diflo-4-((6-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

98) 5-clo-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

99) 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-5-(pyrolidin-1-yl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

100) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

101) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-2'-morpholino-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

102) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-2'-(piperidin-1-yl)-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

103) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

104) 3-xyano-4-((6'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

105) 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

106) 3-xyano-4-((2-(furan-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

107) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

108) 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

109) 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

110) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

111) 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-

yl)benzensulfonamit,

112) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

113) 3-xyano-4-((2-(furan-3-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

114) 3-xyano-4-((2,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

115) 3-xyano-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

116) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

117) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

118) 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

119) 3-xyano-4-((2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

120) 3-xyano-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

121) 3-xyano-4-((6-(isoxazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

122) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

123) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

124) 3-xyano-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

125) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

126) 3-xyano-4-((2',6'-diflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

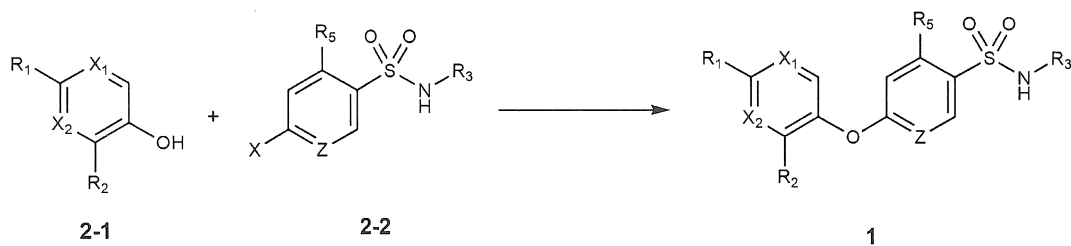
- 127) 3-xyano-4-((2',6'-diflo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 128) 3-xyano-4-((2',6'-diflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 129) 5-clo-4-((2',6'-diflo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 130) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 131) 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 132) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 133) 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 134) 5-clo-4-((2',6'-diflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 135) 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 136) 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 137) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
- 138) 4-((4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 139) 4-((4-clo-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 140) 4-((4-clo-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 141) 4-((2,4-di(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

- 142) 3-flo-4-(hydroxy(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 143) 4-((4-clo-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 144) 4-((4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 145) 4-((4-clo-2-(pyridin-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 146) 4-((4-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 147) 4-((4-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 148) 4-((4-clo-2-(pyridin-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 149) 4-((2,4-di(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 150) 4-((4-(2-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 151) 4-((4-(6-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 152) 4-((4'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 153) 4-((3'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 154) 4-((4'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 155) 3-flo-4-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 156) 4-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
và
- 157) 3-flo-4-(hydroxy(2-phenylpyridin-3-yl)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1.

Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, trong đó Y là O, phương pháp được thể hiện trên sơ đồ phản ứng 1 sau:

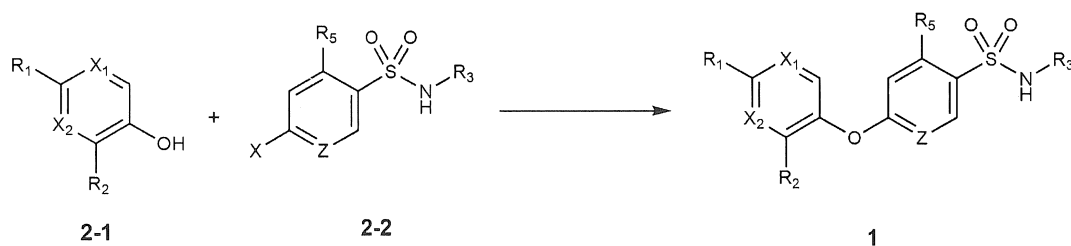
[Sơ đồ phản ứng 1]



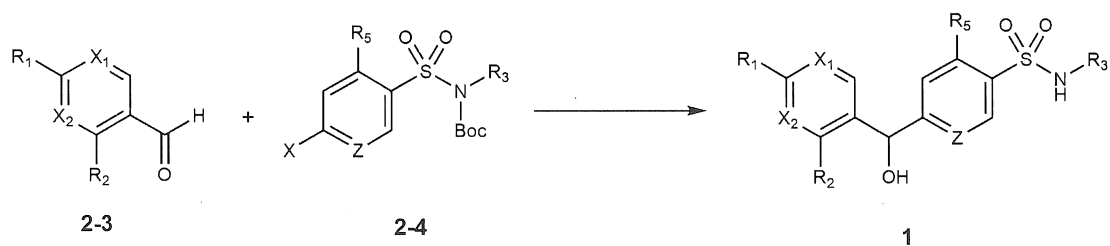
(trong đó R₁, R₂, R₃, R₅, X₁, X₂ và Z như được xác định trên đây, và X là halogen. Tốt hơn là, X là flo.)

Trong phản ứng trên đây, hợp chất có công thức 2-1 được cho phản ứng với hợp chất có công thức 2-2. Phản ứng này tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của Cs₂CO₃, và dung môi dùng cho phản ứng này tốt hơn là DMF.

Ví dụ, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 trong đó Y là CH(OH), phương pháp được thể hiện trên sơ đồ phản ứng 2 sau:



[Sơ đồ phản ứng 2]



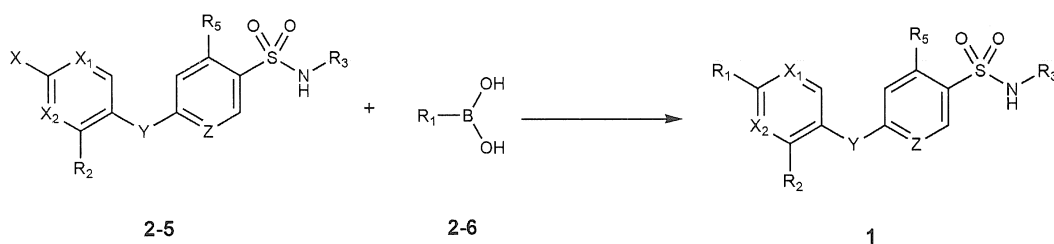
(trong đó R₁, R₂, R₃, R₅, X₁, X₂ và Z như được xác định trên đây, và X là halogen. Tốt hơn là, X là clo.)

Trong phản ứng được thể hiện trên sơ đồ phản ứng 2, hợp chất có công thức 2-3 được cho phản ứng với hợp chất có công thức 2-4. Phản ứng này tốt hơn là được tiến hành

với sự có mặt của n-BuLi, và dung môi dùng cho phản ứng này tốt hơn là THF.

Ví dụ, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1, trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, pyrazolyl và thienyl (trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, haloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và halogen), phương pháp được thể hiện trên sơ đồ phản ứng 3 sau:

[Sơ đồ phản ứng 3]



(trong đó R_2 , R_3 , R_5 , X_1 , X_2 , Y và Z như được xác định trên đây, và X là halogen. Tốt hơn là, X là clo.)

Trong phản ứng được thể hiện trên sơ đồ phản ứng 3, hợp chất có công thức 2-5 được cho phản ứng với hợp chất có công thức 2-6. Phản ứng tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của Pd(PPh₃)₄ và Na₂CO₃, và dung môi dùng cho phản ứng tốt hơn là DMF.

Ngoài ra, muối kim loại được dùng của hợp chất có công thức 1 có thể thu được bằng cách sử dụng bazơ theo phương pháp thông thường. Ví dụ, muối kim loại được dùng của hợp chất có công thức 1 có thể thu được bằng cách hoà tan hợp chất có công thức 1 trong lượng dư của dung dịch hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, lọc muối của hợp chất không được hòa tan, và làm bay hơi và làm khô phần dịch lọc. Ở đây, muối kim loại được điều chế đặc biệt tốt hơn là muối của natri, kali hoặc canxi, và muối kim loại này có thể được cho phản ứng với muối thích hợp (ví dụ, nitrat).

Muối hoặc solvat không được dùng của hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian để điều chế hợp chất có công thức 1 hoặc muối hoặc solvat được dùng của nó.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế bao gồm, ngoài muối được dùng của nó, là các solvat và hydrat có thể có mà có thể được điều chế từ đó, cũng như tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có của nó. Solvat, hydrat và chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 1 bằng cách sử dụng phương pháp

thông thường.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc vô định hình. Khi hợp chất có công thức 1 được điều chế ở dạng tinh thể, nó có thể tùy ý được hydrat hoá hoặc solvat hóa. Sáng chế bao gồm các hydrat nằm trong phạm vi hệ số tỷ lệ của hợp chất có công thức 1 cũng như hợp chất chứa các lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế bao gồm tất cả các solvat có hệ số tỷ lệ và các solvat không có hệ số tỷ lệ.

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến chất phong bế kênh natri có chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó để làm hoạt chất. Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến chất phong bế kênh natri, bao gồm cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm có chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó làm hoạt chất. Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến chất phong bế kênh natri, có chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó làm hoạt chất. Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng được phẩm có chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó làm hoạt chất, để sản xuất thuốc dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến chất phong bế kênh natri.

Ở đây, các bệnh bao gồm cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau thần kinh, cơn đau sau phẫu thuật, bệnh nhức nửa đầu, bệnh khớp, bệnh thần kinh, bệnh tổn thương thần kinh, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh, bệnh động kinh, chứng loạn nhịp tim, bệnh loạn lực cơ, bệnh mất điều hòa, bệnh đa xơ cứng, hội chứng kích thích ruột, chứng mất tự chủ tiểu tiện, cơn đau nội tạng, bệnh trầm cảm, bệnh đau đỏ chi, rối loạn đau tột cùng bộc phát (PEPD), và bệnh tương tự.

Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng liều dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo tiêu chuẩn dược học chuẩn. Các chế phẩm này có thể chứa, ngoài hoạt chất, các chất phụ gia như chất mang được dụng, thuốc phụ trợ hoặc chất pha loãng. Ví dụ về chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật và isopropyl myristat, và ví dụ về chất pha loãng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc dung môi khác, mà thường được sử dụng để bào chế dung dịch tiêm.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành thuốc mỡ hoặc kem để dùng khu trú.

Sau đây, phương pháp bào chế và các tá dược sẽ được mô tả, nhưng phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng các muối dược dụng hoặc các solvat và có thể cũng được sử dụng một mình hoặc trong tổ hợp thích hợp, cũng như kết hợp với dược chất hoạt tính khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng tiêm bằng cách hoà tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa dung môi tan được trong nước như nước muối hoặc dextroza 5%, hoặc dung môi không tan được trong nước như dầu thực vật, glyxerit của axit béo tổng hợp, este của axit béo bậc cao hoặc propylen glycol. Chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất phụ gia bất kỳ trong số các chất phụ gia thông thường như chất hòa tan, chất đẳng trương, chất tạo huyền phù, chất nhũ hoá, chất làm ổn định và chất bảo quản.

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào tình trạng và trọng lượng của người bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, dạng thuốc, và đường dùng và thời gian sử dụng và có thể được chọn thích hợp bởi các chuyên gia trong lĩnh vực. Tuy nhiên, để đạt được tác dụng mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được cấp với liều lượng một ngày là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (trọng lượng). Hợp chất theo sáng chế có thể được cấp theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa với một liều duy nhất hoặc nhiều liều một ngày.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% trọng lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 60% trọng lượng, tùy thuộc vào chế độ dùng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được cấp cho động vật có vú, bao gồm chuột Rattus, chuột nhắt, người, các vật nuôi và dạng tương tự, bằng các đường khác nhau. Tất cả các đường dùng có thể được bao gồm, và ví dụ, chế phẩm có thể được cấp qua đường miệng, trong trực tràng hoặc bằng cách tiêm qua tĩnh mạch, trong màng nhầy, dưới da, trong tử cung, trong vỏ hoặc trong não thất.

Hiệu quả thực hiện sáng chế

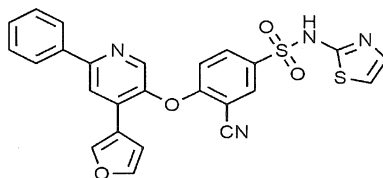
Như được mô tả trên đây, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó có thể được dùng một cách hiệu quả để

ngăn ngừa hoặc điều trị cơn đau, ví dụ, cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau thần kinh, cơn đau sau phẫu thuật, bệnh nhức nửa đầu, bệnh khớp, bệnh thần kinh, tổn thương thần kinh, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh, bệnh động kinh, chứng loạn nhịp tim, bệnh loạn lực cơ, bệnh mất điều hòa, bệnh đa xơ cứng, hội chứng kích thích ruột, chứng mất tự chủ tiểu tiện, cơn đau nội tạng, bệnh trầm cảm, bệnh đau đỏ chi, hoặc rối loạn đau tột cùng bộc phát (PEPD).

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến các ví dụ điều chế và các ví dụ. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, các ví dụ điều chế và các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

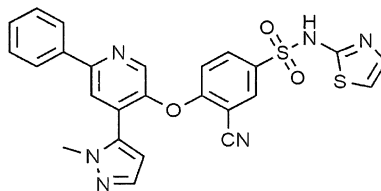
Ví dụ 1: Điều chế 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,04 mmol) 4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-ol trong 1,5ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 27 mg (0,08 mmol) Cs_2CO_3 vào, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 15 mg (0,04 mmol) 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit vào, và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng như được kiểm tra bởi TLC, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gôm lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh: etyl axetat = 100%) để thu được 16,0 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,48 (1H), 7,98 (3H), 7,93 (1H), 7,91 (1H), 7,51 (3H), 7,46 (1H), 7,13 (1H), 6,82 (2H), 6,59 (1H)

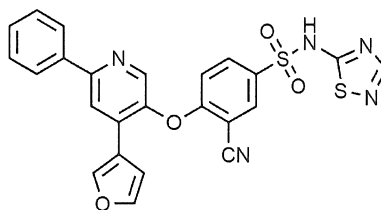
Ví dụ 2: Điều chế 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,04 mmol) 4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-ol trong 1,5ml N,N-dimetylformamit, và bổ sung 26 mg (0,08 mmol) Cs_2CO_3 vào, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 15 mg (0,04 mmol) 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit vào, và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng như được kiểm tra bởi TLC, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và được rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh: etyl axetat = 100%) để thu được 17,1 mg (83% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,61 (1H), 8,13 (1H), 8,01 (2H), 7,92 (1H), 7,81 (1H), 7,66 (1H), 7,48 (3H), 7,12 (1H), 6,73 (1H), 6,59 (1H), 6,35 (1H), 3,93 (3H)

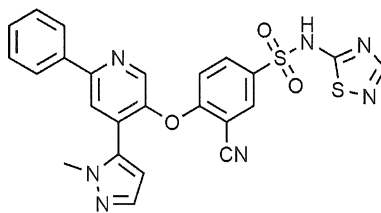
Ví dụ 3: Điều chế 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yloxy)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit



Thu được 17,6 mg (88% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 1, chỉ khác là 3-xyano-4-flo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit được sử dụng thay cho 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,49 (1H), 8,23 (1H), 8,16 (1H), 8,11 (1H), 8,07 (2H), 7,99 (2H), 7,60 (1H), 7,51 (2H), 7,46 (1H), 7,01 (1H), 6,92 (1H)

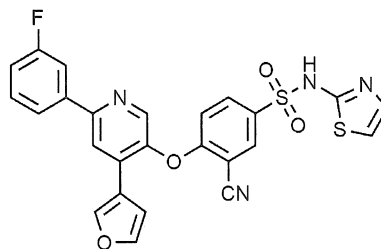
Ví dụ 4: Điều chế 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit



Thu được 16,7 mg (81% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 2, chỉ khác là 3-xyano-4-flo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid được sử dụng thay cho 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,71 (1H), 8,10 (3H), 8,08 (1H), 7,97 (1H), 7,94 (1H), 7,51 (2H), 7,48 (1H), 7,38 (1H), 6,93 (1H), 6,37 (1H), 3,89 (3H)

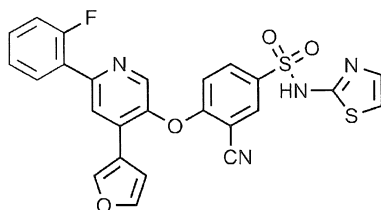
Ví dụ 5: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid



Hòa tan 100 mg (0,22 mmol) 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid trong 2,4 ml 1,4-dioxan, và bổ sung 33,6 mg (0,24 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 8,3 mg (3% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 76,2 mg (0,72 mmol) Na_2CO_3 , và 2,4ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở 120°C trong 5 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được 80mg (70% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (s, 1H)

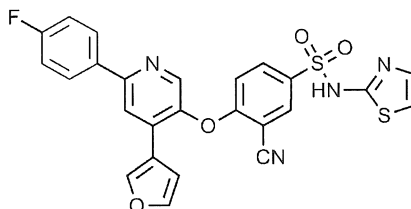
Ví dụ 6: Điều chế 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid



Thu được 68 mg (60% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,98 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (d, 1H)

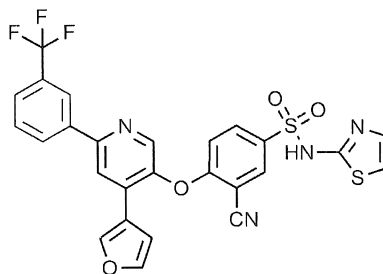
Ví dụ 7: Điều chế 3-xyano-4-(6-(4-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 74 mg (65% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,73 (m, 3H), 6,35 (d, 1H)

Ví dụ 8: Điều chế 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

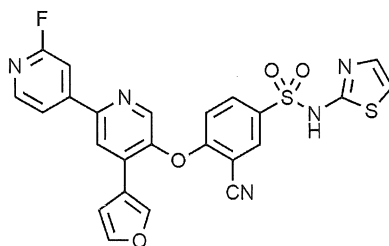


Thu được 63 mg (50% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (3-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay

cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,53 (d, 1H)

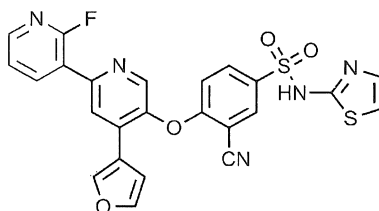
Ví dụ 9: Điều chế 3-xyano-4-(2'-flo-4-(furan-3-yl)-2,4'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 74 mg (65% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,33 (d, 1H)

Ví dụ 10: Điều chế 3-xyano-4-(2'-flo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

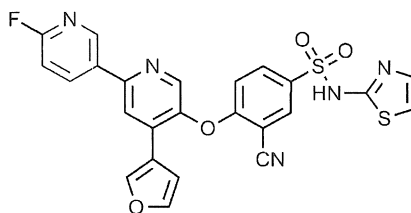


Thu được 63 mg (55% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (2-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,59 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,59 (d, 1H)

Ví dụ 11: Điều chế 3-xyano-4-(6'-flo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-

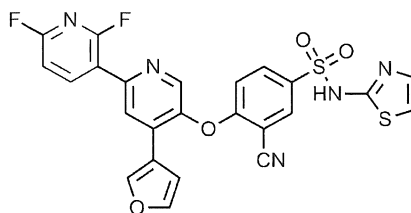
(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 69 mg (60% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,59 (d, 1H)

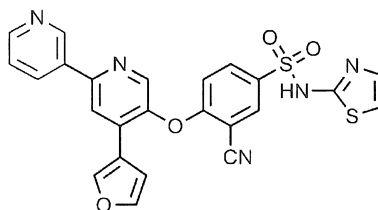
Ví dụ 12: Điều chế 3-xyano-4-(2',6'-diflo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 59 mg (50% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (2,6-diflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,73 (q, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (d, 1H)

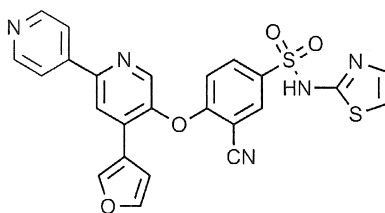
Ví dụ 13: Điều chế 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 66 mg (60% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit pyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 9,67 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,48 (d, 1H)

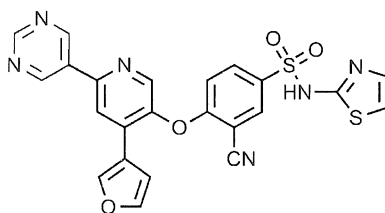
Ví dụ 14: Điều chế 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-2,4'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 61 mg (55% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit pyridin-4-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,76 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,73 (d, 1H)

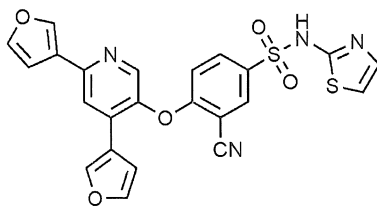
Ví dụ 15: Điều chế 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 66 mg (60% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (pyrimidin-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 9,38 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,48 (s, 1H)

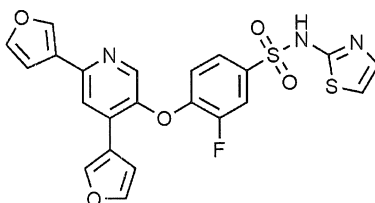
Ví dụ 16: Điều chế 3-xyano-4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 20,0 mg 4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-ol và 24,9 mg 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong DMF, và bổ sung 86,0 mg (3,0 đương lượng) Cs_2CO_3 (86,0mg, 3,0 đương lượng) vào. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cho hỗn hợp thu được phản ứng ở 60°C trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm. Xử lý AS với EA/ H_2O , xử lý lớp etyl axetat bằng magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng PLC (dung môi hiện ảnh, EA:n-Hex = 1:4) để thu được 10,1mg (24% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,71 (s, 1H)

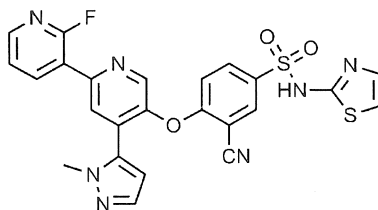
Ví dụ 17: Điều chế 4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 7,8 mg (18% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 16, chỉ khác là N-(tert-butyl)-3,4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit được sử dụng thay cho 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,58 (d, 1H)

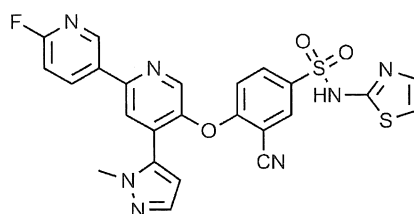
Ví dụ 18: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg 4-((6-cyano-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong DMF/H₂O=1:1 (0,46 mL), và bổ sung 3,2 mg axit (2-flopyridin-3-yl)boronic, 0,8mg Pd(PPh₃)₄ và 7,4 mg Na₂CO₃ vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ DMF bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng EA, xử lý phần chiết bằng MgSO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng PLC (dung môi hiện ảnh, EA) để thu được 3,2 mg (28% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,89 (s, 3H)

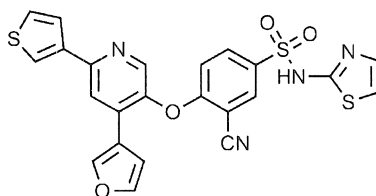
Ví dụ 19: Điều chế 3-xyano-4-((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,2 mg (37% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 18, chỉ khác là axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,88 (s, 3H)

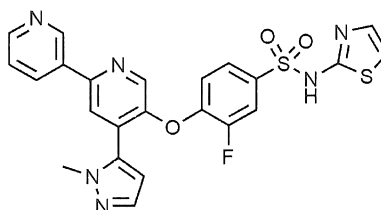
Ví dụ 20: Điều chế 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 34 mg (31% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (thiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (d, 1H)

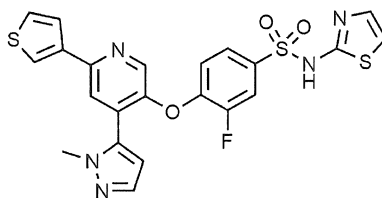
Ví dụ 21: Điều chế 3-flo-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02mmol) 4-((6-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 3,9 mg (0,03 mmol) axit (pyridin-3-yl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,4 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 6,8 mg (0,64 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 9,23 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,67(m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,87 (s, 3H)

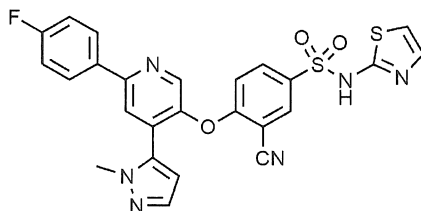
Ví dụ 22: Điều chế 3-flo-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 21, chỉ khác là axit (thiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (pyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,85 (s, 3H)

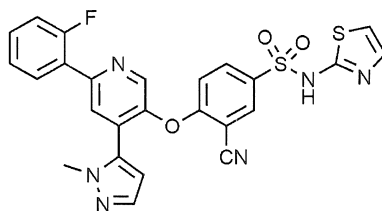
Ví dụ 23: Điều chế 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02 mmol) 4-((6-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 4,4 mg (0,03 mmol) axit (4-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,4 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 6,7 mg (0,6 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,87 (s, 3H)

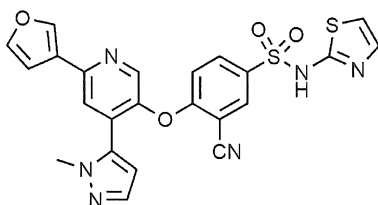
Ví dụ 24: Điều chế 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 23, chỉ khác là axit (pyridin-2-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (4-fluorophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,88 (s, 3H)

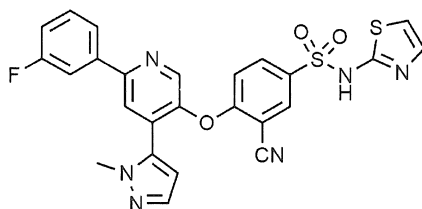
Ví dụ 25: Điều chế 3-cyano-4-((6-(furan-3-yl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid



Thu được 5 mg (47% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 23, chỉ khác là axit (furan-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (4-fluorophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,86 (s, 3H)

Ví dụ 26: Điều chế 3-cyano-4-((6-(3-fluorophenyl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid

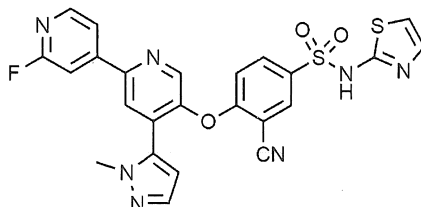


Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 23, chỉ khác là axit (pyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit

(4-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,72 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,93 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,88 (s, 3H)

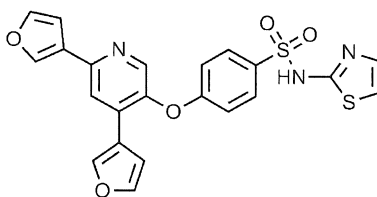
Ví dụ 27: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (44% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 23, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (4-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,88 (s, 3H)

Ví dụ 28: Điều chế 4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

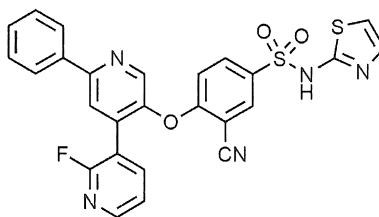


Thu được 2,8 mg (78% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 16, chỉ khác là N-(tert-butyl)-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit được sử dụng thay cho 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,00 (dd, 2H), 6,66 (d, 1H)

Ví dụ 29: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-

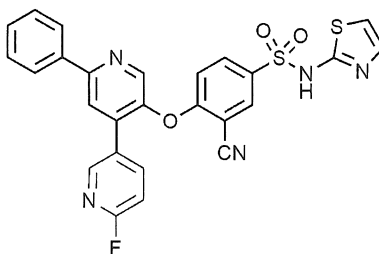
(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02 mmol) 3-xyano-4-((4-iodo-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 3,7 mg (0,03 mmol) axit (2-flopyridin-3-yl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,0 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 5,6 mg (0,6 mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfate để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,61 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 8,04 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,64 (m, 1H)

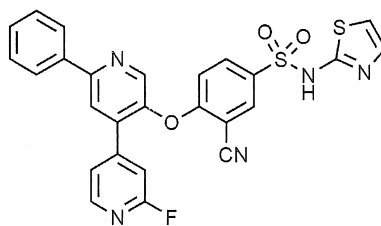
Ví dụ 30: Điều chế 3-xyano-4-((6-flo-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục thu được theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (2-flopyridin-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃, 500MHz) δ 8,52 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (m, 1H)

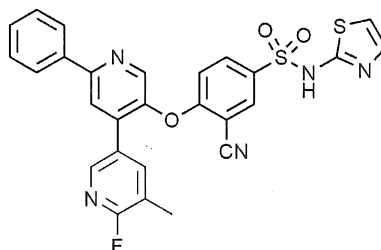
Ví dụ 31: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,71 (m, 3H)

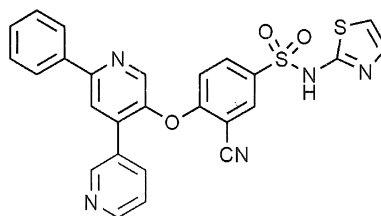
Ví dụ 32: Điều chế 3-xyano-4-((6-flo-5-metyl-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (6-flo-5-metylpyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H)

Ví dụ 33: Điều chế 3-xyano-4-((6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

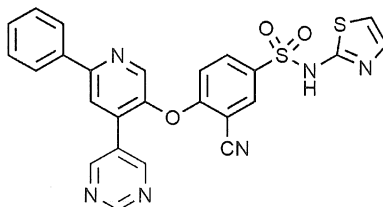


Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit pyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit

(2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,05 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 (m, 5H), 7,92 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (d, 1H)

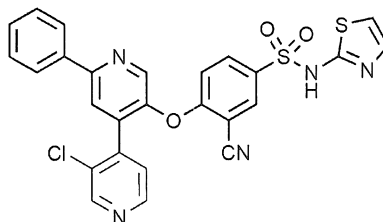
Ví dụ 34: Điều chế 3-xyano-4-((6-phenyl-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (pyrimidin-5-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 9,13 (m, 3H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,72 (m, 1H)

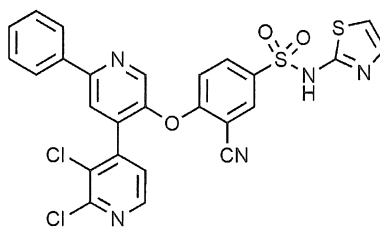
Ví dụ 35: Điều chế 4-((3'-clo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (3-clopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,55 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,75 (m, 1H)

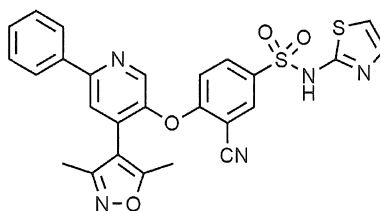
Ví dụ 36: Điều chế 3-xyano-4-((2',3'-điclo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (2,3-diclopypyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,54 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,73 (m, 1H)

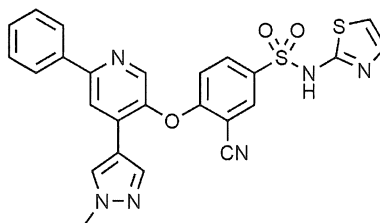
Ví dụ 37: Điều chế 3-xyano-4-((4-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục thu được theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (3,5- đimetylisoxazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)

Ví dụ 38: Điều chế 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

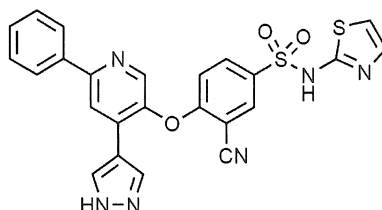


Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục thu được theo cách

giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1H-pyrazol được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,45 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,05 (m, 3H), 7,98 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,89 (s, 2H)

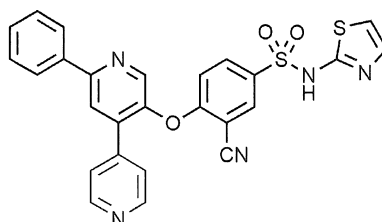
Ví dụ 39: Điều chế 3-xyano-4-((6-phenyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,47 (s, 1H), 8,24 (m, 4H), 8,05 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,71 (m, 1H)

Ví dụ 40: Điều chế 3-xyano-4-((6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

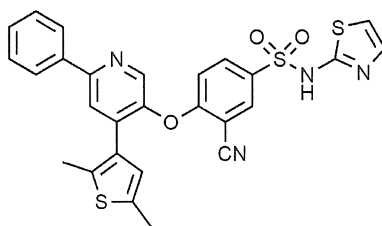


Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (pyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,67 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,76 (m, 1H)

Ví dụ 41: Điều chế 3-xyano-4-((4-(2,5-dimetylthiophen-3-yl)-6-phenylpyridin-3-

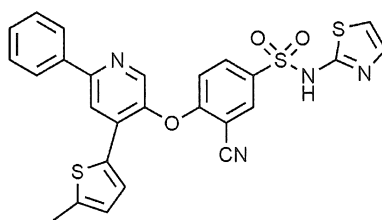
yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (2,5-đimetylthiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,64 (s, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,27 (s, 6H)

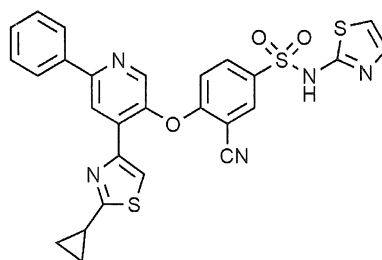
Ví dụ 42: Điều chế 3-xyano-4-((4-(5-metylthiophen-2-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là axit (5-metylthiophen-2-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 2,13 (s, 3H)

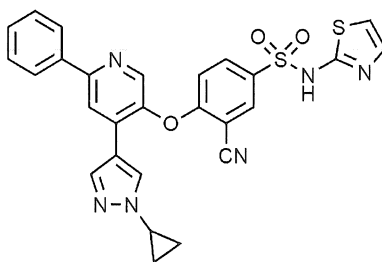
Ví dụ 43: Điều chế 3-xyano-4-((4-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là 2-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)thiazol được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1.61 (m, 4H)

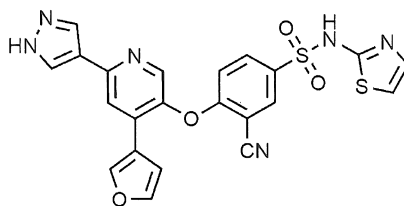
Ví dụ 44: Điều chế 3-xyano-4-((4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 29, chỉ khác là 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1H-pyrazol được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,61 (m, 4H)

Ví dụ 45: Điều chế 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

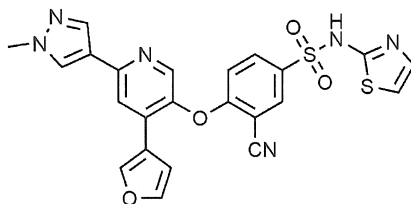


Thu được 32 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,53 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,87 (s, 1H),

6,56 (d, 1H)

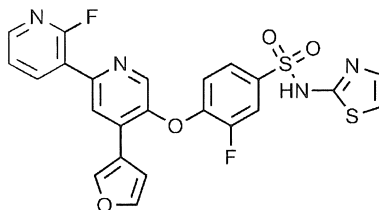
Ví dụ 46: Điều chế 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 29mg (26% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục thu được theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1H-pyrazol được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,89 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,75 (d, 1H)

Ví dụ 47: Điều chế 3-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

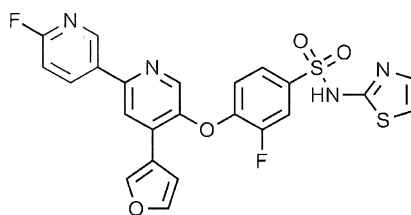


Hòa tan 10,0 mg 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 1,4-đioxan/ H_2O =1:1 (0,48mL), và bổ sung 3,2 mg axit 2-flopyridin-3-yl)boronic, 0,84 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và 7,7 mg Na_2CO_3 vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ 1,4-đioxan bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat, xử lý phần chiết bằng MgSO_4 , và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng PLC (dung môi hiện ảnh, EA:n-Hex = 2:1) để thu được 3,9 mg (34% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H)

Ví dụ 48: Điều chế 3-flo-4-((6'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-

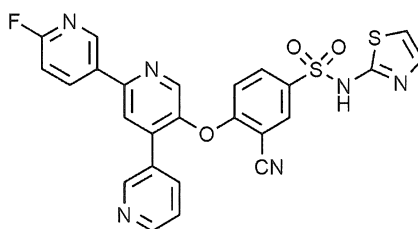
(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3,9 mg (34% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 47, chỉ khác là axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,98 (s, 3H)

Ví dụ 49: Điều chế 3-xyano-4-((6-flo-[3,2':4',3''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

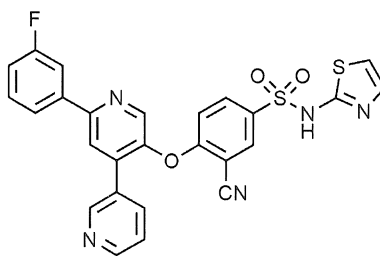


Hòa tan 10 mg (0,02 mmol) 4-((6'-clo-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 4,5 mg (0,03 mmol) axit (6-flopyridin-3-yl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,4 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 6,7 mg (0,6 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 3 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,97 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,75 (d, 1H)

Ví dụ 50: Điều chế 3-xyano-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-

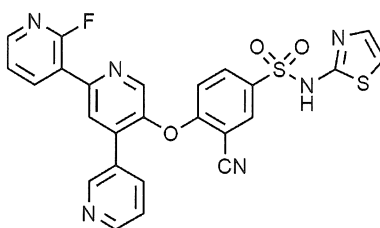
(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 49, chỉ khác là axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (6-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,80 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,15 (m, 3H), 7,94 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 1H)

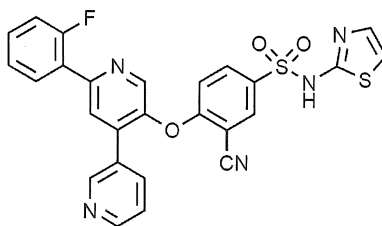
Ví dụ 51: Điều chế 3-xyano-4-((2-flo-[3,2':4',3''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 49, chỉ khác là axit (2-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (6-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,74 (d, 1H)

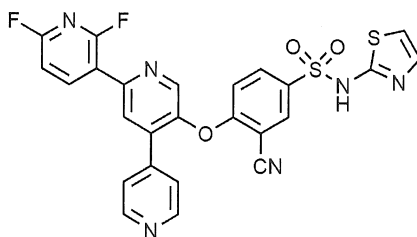
Ví dụ 52: Điều chế 3-xyano-4-((6'-(2-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3 mg (30% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục thu được theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 49, chỉ khác là axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (6-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,78 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,71 (m, 1H)

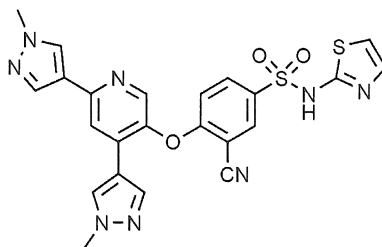
Ví dụ 53: Điều chế 3-xyano-4-((2,6-điflo-[3,2':4',4''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02 mmol) 4-((6-clo-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 5 mg (0,03 mmol) axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,4 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 6,7 mg (0,6 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 2 mg (19% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,76 (m, 2H), 8,59 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,74 (m, 1H)

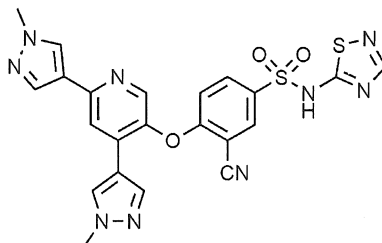
Ví dụ 54: Điều chế 4-((4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,04 mmol) 4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-ol trong 3 ml N,N-dimetylformamit, và bổ sung 32 mg (0,1 mmol) Cs_2CO_3 vào, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 11 mg (0,04 mmol) 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit vào, và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng như được kiểm tra bởi TLC, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 16,0 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H)

Ví dụ 55: Điều chế 4-((4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit

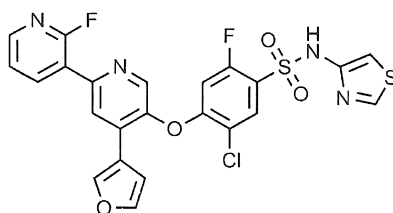


Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 54, chỉ khác là 3-xyano-4-flo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit được sử dụng thay cho 3-xyano-4-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H)

Ví dụ 56: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-

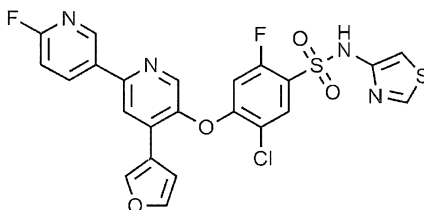
N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg tert-butyl ((5-chloro-4-((6-chloro-4-((furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit trong 1,4-dioxan/H₂O=1:1 (0,38 mL), và bổ sung 3,5 mg axit (2-flopyridin-3-yl)boronic, 0,65 mg (3% mol) Pd(PPh₃)₄ và 5,96 mg Na₂CO₃ vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ 1,4-dioxan bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat, xử lý phần chiết bằng MgSO₄, và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng PLC (dung môi hiện ảnh, EA:n-Hex = 1:1) để thu được 6,7 mg (72% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,50 (d, 1H)

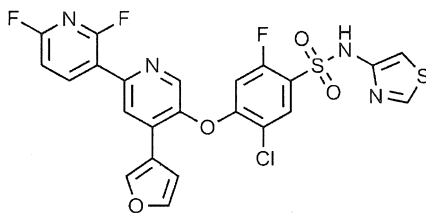
Ví dụ 57: Điều chế 5-chloro-2-fluoro-4-((6'-fluoro-4-((furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 9,1 mg (97% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 56, chỉ khác là axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 10,3 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,47 (d, 1H)

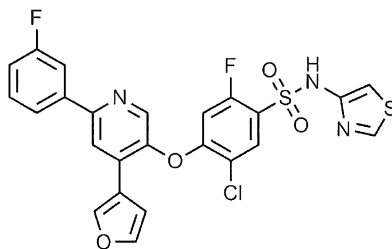
Ví dụ 58: Điều chế 5-chloro-4-((2',6'-difluoro-4-((furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 8,6 mg (89% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 56, chỉ khác là axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 10,1 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,48 (d, 1H)

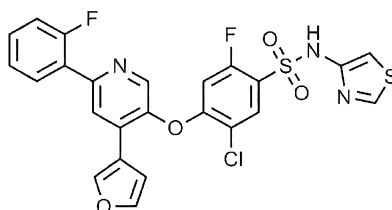
Ví dụ 59: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 8,7 mg (93% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 56, chỉ khác là axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,46 (dd, 1H)

Ví dụ 60: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

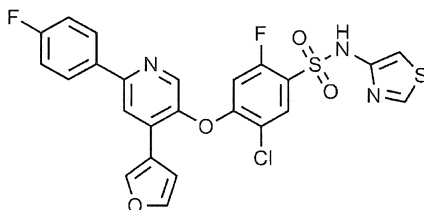


Thu được 9,0 mg (97% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như

được mô tả trong Ví dụ 56, chỉ khác là axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 9,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,48 (d, 1H)

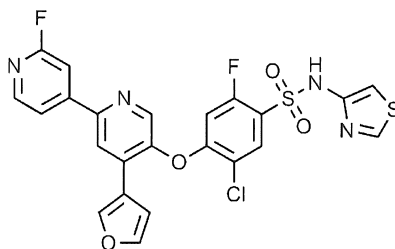
Ví dụ 61: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 8,2 mg (88% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 56, chỉ khác là axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 10,2 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (d, 1H)

Ví dụ 62: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

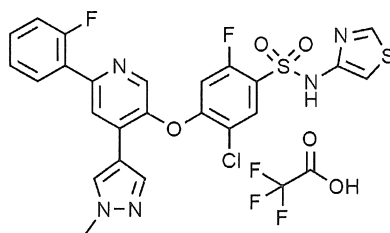


Thu được 8,3 mg (89% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 56, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (2-flopyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 9,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,51 (d, 1H)

Ví dụ 63: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-

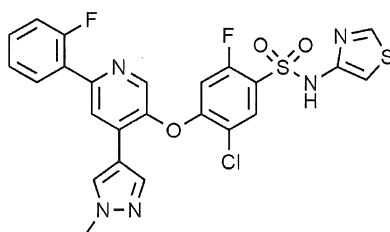
yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Hòa tan 20 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate trong 3ml diclometan, và bổ sung 30 uL axit trifloaxetic vào, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng như được kiểm tra bởi TLC, loại bỏ dung môi để thu được 7,0 mg (35% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,75 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H)

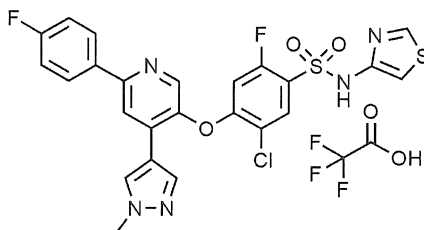
Ví dụ 64: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02mmol) 5-clo-4-((6-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-dimetylformamit, và bổ sung 4,2 mg (0,03 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,3 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 6,3 mg (0,6 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 4 mg (36% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,92 (s, 3H)

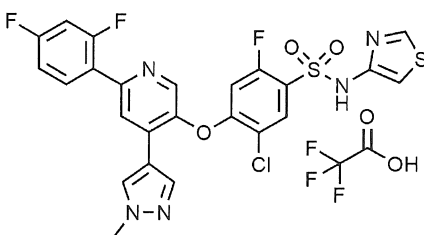
Ví dụ 65: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 63, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H)

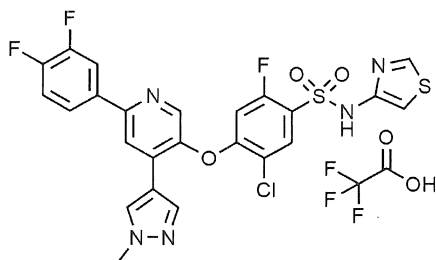
Ví dụ 66: Điều chế 5-clo-4-((6-(2,4-điflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 63, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-(2,4-điflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (m, 1H)

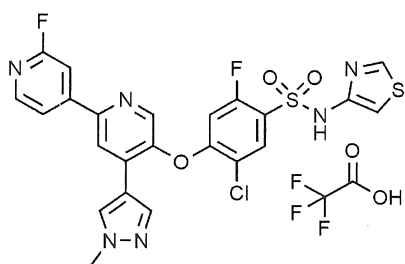
Ví dụ 67: Điều chế 5-clo-4-((6-(3,4-điflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 63, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-(3,4-điflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamát được sử dụng thay cho tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamát.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,73 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,91 (s, 3H)

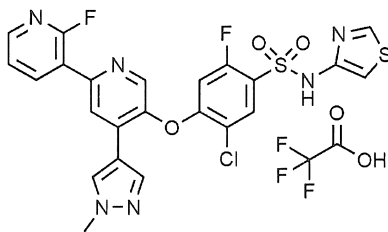
Ví dụ 68: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 63, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamát được sử dụng thay cho tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamát.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,92 (s, 3H)

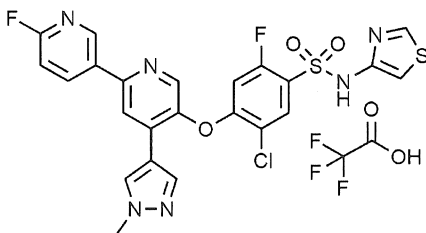
Ví dụ 69: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 63, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit được sử dụng thay cho tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,91 (s, 3H)

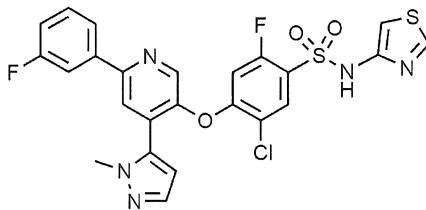
Ví dụ 70: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 63, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit được sử dụng thay cho tert-butyl ((5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,91 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 3,90 (s, 3H)

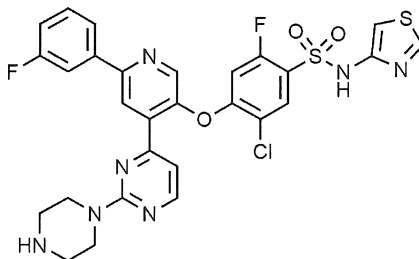
Ví dụ 71: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 20 mg (0,03mmol) tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 6,9 mg (0,05 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 3,8 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 10,5 mg (0,1 mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,87 (s, 3H)

Ví dụ 72: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 1000 mg (1 đương lượng) 6-clopyridin-3-ol trong 50 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 370 mg (1,2 đương lượng) natri hydrua vào, tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung từ từ 688 uL (1,1 đương lượng) clo(metoxymetan) vào đó, và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ N,N-đimetylformamit bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat, xử lý phần chiết bằng magie sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 9:1) để thu được 1200 mg 2-clo-5-(metoxymetoxymetan)pyridin.

Hòa tan 200 mg (1,0 đương lượng) 2-clo-5-(metoxymetoxypyridin thu được trong N,N-dimetylformamit/H₂O = 5:1 (16 mL), bổ sung 193 mg (1,2 đương lượng) axit (3-flophenyl)boronic, 48 mg (3% mol) Pd(PPh₃)₄ và 586 mg (4,0 đương lượng) Na₂CO₃ vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút, loại bỏ N,N-dimetylformamit bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat, xử lý phần chiết bằng magie sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 9:1) để thu được 220 mg 2-(3-flophenyl)-5-(metoxymetoxypyridin.

Hòa tan 100 mg (1,0 đương lượng) 2-(3-flophenyl)-5-(metoxymetoxypyridin thu được trong 4,3 ml tetrahydrofuran. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ -78°C, bổ sung từ từ dung dịch tert-butyllithi 1,7M (0,5 mL, 2,0 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 30 phút. Hòa tan 121 mg (1,5 đương lượng) B(O-iPr)₃ trong 2,1 ml tetrahydrofuran, và bổ sung vào hỗn hợp trên đây. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 1 giờ, và khuấy trong 3 giờ để làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi dừng phản ứng bằng cách bổ sung nước cất, bổ sung dung dịch tetrahydrofuran vào, và rửa bằng nước muối. Làm khô dung dịch phản ứng bằng magie sulfat để loại bỏ nước, cô dưới áp suất giảm, và kết tinh với metylclorua để thu được 50 mg axit (2-(3-flophenyl)-5-hydroxypyridin-4-yl)boronic ở dạng chất rắn màu trắng.

Hòa tan 15,0 mg (1,0 đương lượng) axit (2-(3-flophenyl)-5-hydroxypyridin-4-yl)boronic thu được trong 4,3 ml 1,4-dioxan/H₂O = 1:1 (1,0 mL), và bổ sung 11,7 mg (1,0 đương lượng) axit (2-(3-flophenyl)-5-hydroxypyridin-4-yl)boronic, 1,74 mg (3% mol) Pd(PPh₃)₄ và 16,0 mg (3,0 đương lượng) Na₂CO₃ vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ 1,4-dioxan bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat, xử lý phần chiết bằng magie sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 4:1) để thu được 10,0 mg tert-butyl 4-(4-(2-(3-flophenyl)-5-hydroxypyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

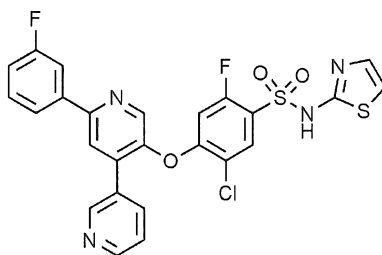
Hòa tan 10,0 mg (1,0 đương lượng) tert-butyl 4-(4-(2-(3-flophenyl)-5-hydroxypyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat thu được và 9,1 mg (1,0 đương lượng) tert-butyl ((5-clo-2,4-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit thu được trong 0,2 ml N,N-dimetylformamit 0,2 mL, sau đó bổ sung 21,6 mg (3,0 đương lượng) Cs₂CO₃ vào. Cho hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng PLC (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 2:1) để

thu được 10 mg tert-butyl 4-(4-(5-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-2-(3-flophenyl)pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Hòa tan 10 mg (1,0 đương lượng) tert-butyl 4-(4-(5-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-2-(3-flophenyl)pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat thu được trong 0,2 oL đimetylclorua, và bổ sung 0,2 ml axit trifloaxetic vào. Cho hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn bằng PLC (dung môi hiện ảnh, đimetylclorua:metanol = 15:1) để thu được 2,0 mg 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,53 (q, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,62 (br, 1H), 3,80 (br, 4H), 3,07 (t, 4H)

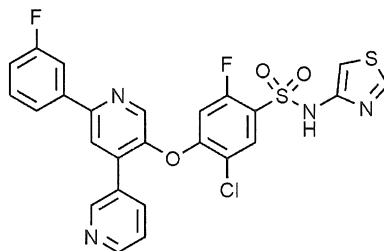
Ví dụ 73: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 20 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((5-clo-4-((6'-clo-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-2-yl)carbamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 7 mg (0,05 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 3,8 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10,6 mg (0,10 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,88 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,71 (s, 1H)

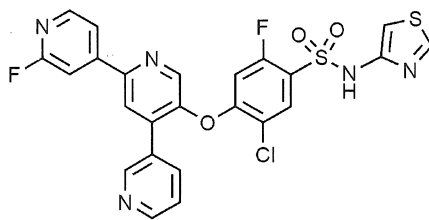
Ví dụ 74: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 20 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((5-clo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 3,8 mg (10% mol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 8,3 mg (3% mol) Pd(PPh₃)₄, 10,6 mg (0,10mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,82 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 7,92 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,82 (d, 1H)

Ví dụ 75: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2"-flo-[3,4':2',4"-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

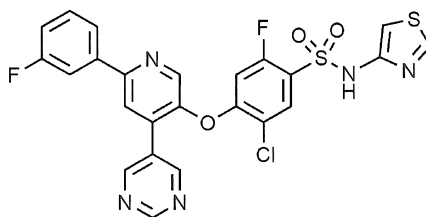


Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 74, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃, 500MHz) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, 1H)

Ví dụ 76: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-

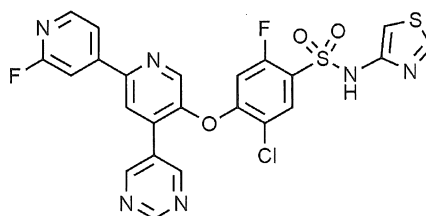
yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 20 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((5-chloro-4-((6-chloro-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 7 mg (0,05 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 3,8 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 10,6 mg (0,10 mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (m, 2H), 8,74 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H)

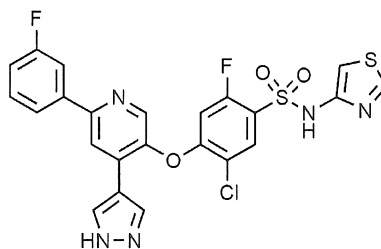
Ví dụ 77: Điều chế 5-chloro-2-(4-((2'-flo-4-(pyrimidin-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 76, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃, 500MHz) δ 9,19 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,74 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,05 (m, 2H)

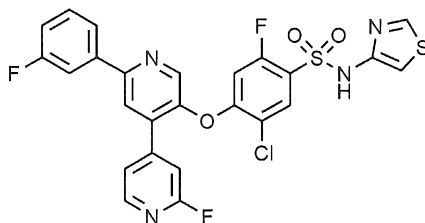
Ví dụ 78: Điều chế 5-chloro-2-(4-((6-(3-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 13,9 mg (0,03 mmol) 5-clo-4-((6-clo-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit trong 1 ml 1,4-đioxan, và bổ sung 6,3 mg (0,05mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 3,5 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 12,4 mg (0,09 mmol) Na₂CO₃, và 0,2 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, đimetylclorua:etanol = 15:1) để thu được 3,2 mg (19,7% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 6,73 (1H), 7,05 (1H), 7,19 (1H), 7,51 (1H), 7,85 (1H), 7,91 (1H), 8,00 (1H), 8,23 (3H), 8,39 (1H), 7,81 (1H)

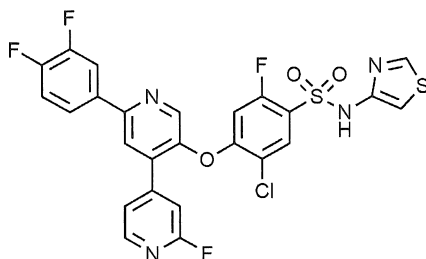
Ví dụ 79: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-6-(3-flophenyl)-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 20 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2'-flo-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 6,8 mg (0,05 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 3,7 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 10 mg (0,10 mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,72 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,87 (d, 1H)

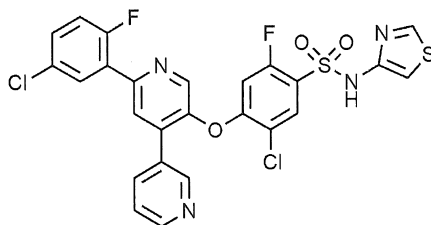
Ví dụ 80: Điều chế 5-clo-4-((6-(3,4-điflophenyl)-2'-flo-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 79, chỉ khác là axit (3,4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (d, 1H)

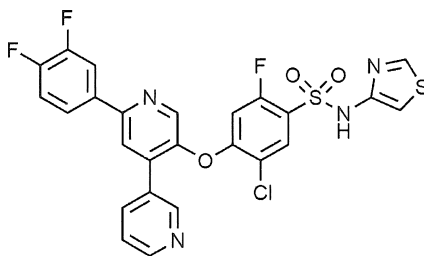
Ví dụ 81: Điều chế 5-clo-4-((6'-(5-clo-2-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 74, chỉ khác là axit (5-clo-2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,96 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,98 (d, 1H)

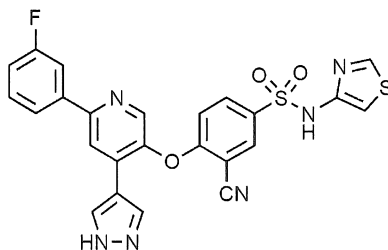
Ví dụ 82: Điều chế 5-clo-4-((6-(3,4-điflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 74, chỉ khác là axit (3,4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,11 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (d, 1H)

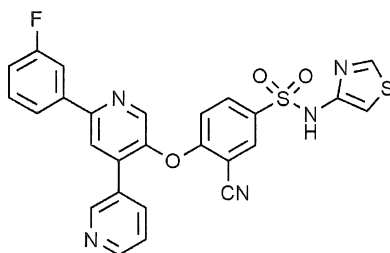
Ví dụ 83: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 25,0 mg (0,05 mmol) 4-((6-clo-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit trong 1,5 ml 1,4-dioxan, và bổ sung 10,5 mg (0,08 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 5,8 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 20,7 mg (0,15 mmol) K_2CO_3 , và 0,3 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng ethyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:ethyl axetat = 1:1) để thu được 9,0 mg (31,9% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,92 (1H), 7,07 (1H), 7,19 (1H), 7,53 (1H), 7,86 (1H), 7,92 (2H), 8,26 (4H), 8,49 (1H), 8,71 (1H)

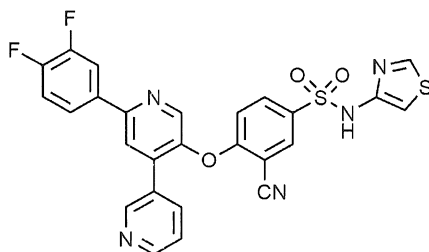
Ví dụ 84: Điều chế 3-xyano-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((4-((6'-clo-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-3-xyanophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate trong 3ml N,N-dimetylformamit, và bổ sung 3,7 mg (0,03 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 5,6 mg (0,05 mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,91 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (d, 1H)

Ví dụ 85: Điều chế 3-xyano-4-((6'-(3,4-điflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

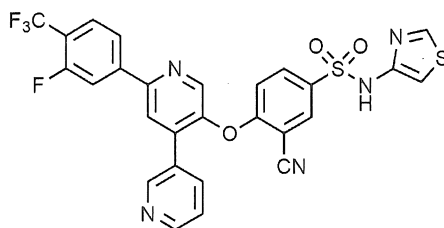


Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 84, chỉ khác là axit (3,4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃, 500MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,99 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (d, 1H)

Ví dụ 86: Điều chế 3-xyano-4-((6'-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-

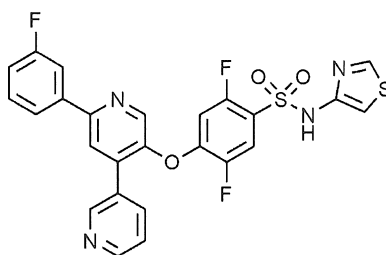
yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 84, chỉ khác là axit (3-flo-4-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,88 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,01 (m, 2H)

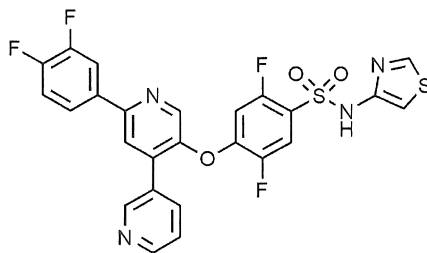
Ví dụ 87: Điều chế 2,5-điflo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,03 mmol) tert-butyl ((4-((6'-clo-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2,5-điflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 3,7 mg (0,03 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 5,5 mg (0,05 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,81 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H)

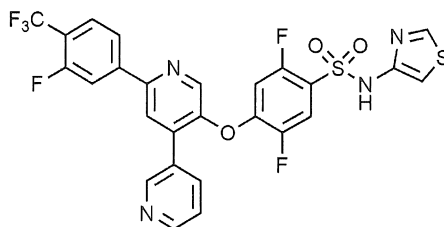
Ví dụ 88: Điều chế 4-((6'-(3,4-điflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2,5-điflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 87, chỉ khác là axit (3,4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,12 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (m, 1H)

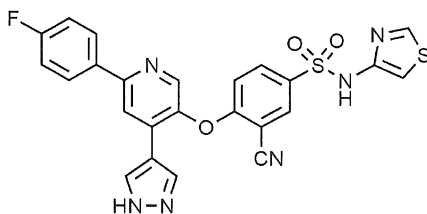
Ví dụ 89: Điều chế 2,5-điflo-4-((6'-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 87, chỉ khác là axit (3-flo-4-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,83 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,96 (m, 2H)

Ví dụ 90: Điều chế 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

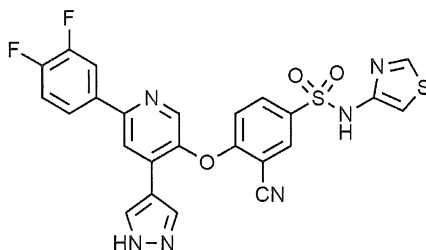


Thu được 5,5 mg (29,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 83, chỉ khác là 4-((6-clo-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit và axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay

cho 4-((6-clo-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,91 (1H), 7,05 (1H), 7,24 (2H), 7,92 (1H), 8,12 (3H), 8,24 (3H), 8,47 (1H), 8,70 (1H)

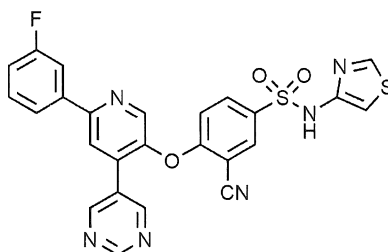
Ví dụ 91: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3,4-điflophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,7 mg (29,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 83, chỉ khác là axit (3,4-điflophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,91 (1H), 7,06 (1H), 7,40 (1H), 7,94 (2H), 8,07 (1H), 8,23 (4H), 8,49 (1H), 8,71 (1H)

Ví dụ 92: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

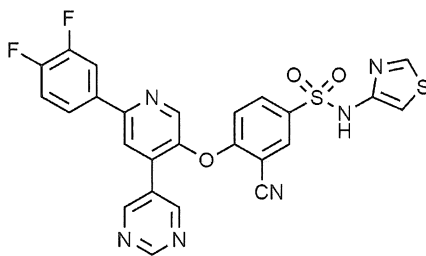


Hòa tan 10 mg (0,02 mmol) tert-butyl ((4-((6-clo-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyanophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 3,7 mg (0,03 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 5,5 mg (0,05 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được

80 mg (70% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 9,15 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,05 (m, 2H)

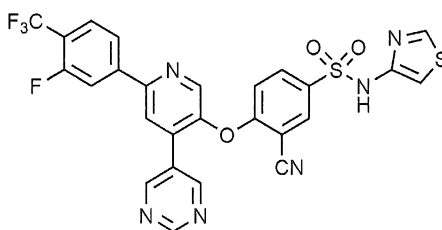
Ví dụ 93: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 92, chỉ khác là axit (3,4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 9,16 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,05 (m, 2H)

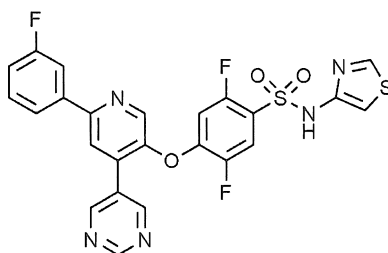
Ví dụ 94: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục thu được theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 92, chỉ khác là axit (3-flo-4-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,73 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,09 (m, 2H)

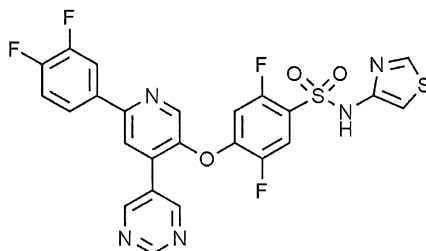
Ví dụ 95: Điều chế 2,5-diflo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02 mmol) tert-butyl ((4-((6-(4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate trong 3 ml N,N-dimetylformamit, và bổ sung 3,6 mg (0,03 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 5,4 mg (0,05 mmol) Na₂CO₃, và 1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gôm lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (27% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 9,18 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (s, 1H)

Ví dụ 96: Điều chế 4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2,5-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

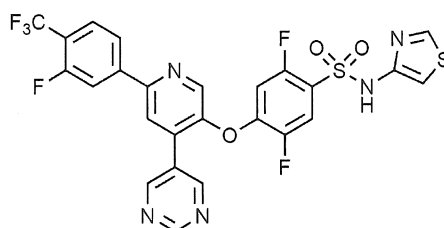


Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 95, chỉ khác là axit (3,4-diflophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD/CDCl₃, 500MHz) δ 9,18 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H)

Ví dụ 97: Điều chế 2,5-diflo-4-((6-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(pyrimidin-5-

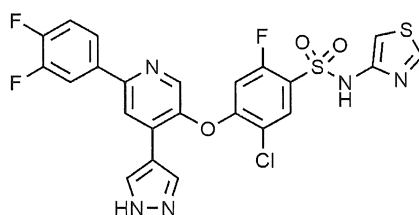
yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 16 mg (80% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 95, chỉ khác là axit (3-flo-4-(triflometyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 9,19 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (s, 1H)

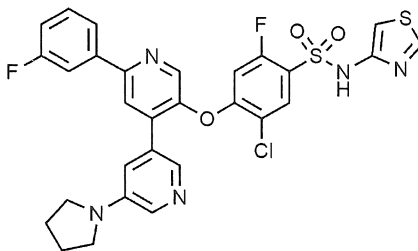
Ví dụ 98: Điều chế 5-clo-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 15,0 mg (0,03 mmol) 5-clo-4-((6-clo-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit trong 1,5 ml 1,4-đioxan, và bổ sung 7,1 mg (0,05 mmol) axit (3,4-diflophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 3,5 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 12,4 mg (0,09 mmol) K_2CO_3 , và 0,3 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 30 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, đimetylclorua:metanol = 20:1) để thu được 9,0 mg (31,9% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 8,86 (1H), 8,59 (1H), 8,35 (1H), 8,04 (2H), 7,88 (3H), 7,37 (1H), 7,17 (1H), 6,31 (1H)

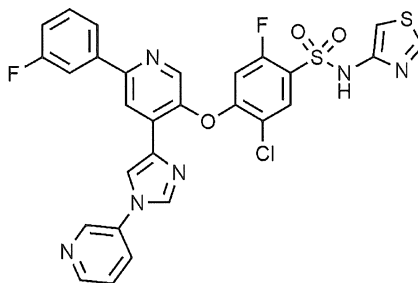
Ví dụ 99: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-5-(pyrrolidin-1-yl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 30 mg (0,05 mmol) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-iodipyrđin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit trong 0,9 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 13,2 mg (0,05 mmol) axit (5-(pyrrolidin-1-yl)pyrđin-3-yl)boronic vào, và sau đó bổ sung 5,3 mg (10% mol) Pd(PPh₃)₄, 14,5 mg (0,15 mmol) Na₂CO₃, và 0,1 ml H₂O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được 5,0 mg (17,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,71 (1H), 8,70 (1H), 8,56 (1H), 8,08 (1H), 7,87 (4H), 7,51 (1H), 7,19 (1H), 7,12 (1H), 6,97 (1H), 6,73 (1H), 2,00 (4H)

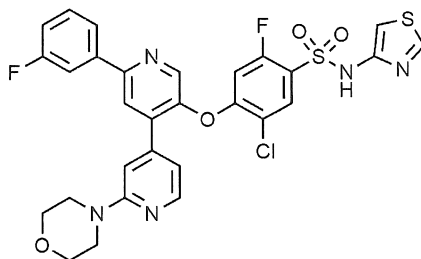
Ví dụ 100: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-(pyrđin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)pyrđin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 3,0 mg (10,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 99, chỉ khác là 3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)pyrđin được sử dụng thay cho axit (5-(pyrrolidin-1-yl)pyrđin-3-yl)boronic.

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) δ 8,30 (1H), 8,11 (1H), 7,78 (3H), 7,67 (3H), 7,56 (3H), 7,45 (1H), 7,11 (1H)

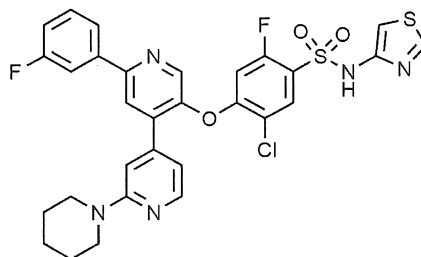
Ví dụ 101: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-2'-morpholino-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,5 mg (15,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 99, chỉ khác là axit (2-morpholinopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,71 (1H), 8,56 (1H), 8,11 (1H), 8,06 (1H), 7,92 (1H), 7,87 (2H), 7,53 (1H), 7,20 (1H), 6,94 (2H), 6,86 (1H), 6,72 (1H), 3,75 (4H), 3,46 (4H)

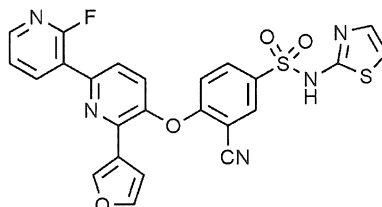
Ví dụ 102: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-2'-(piperidin-1-yl)-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,8 mg (16,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 99, chỉ khác là axit (2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,71 (1H), 8,55 (1H), 8,05 (2H), 7,91 (1H), 7,87 (2H), 7,52 (1H), 7,20 (1H), 6,94 (1H), 6,87 (1H), 6,77 (1H), 6,72 (1H), 3,49 (4H), 1,65 (2H), 1,56 (4H)

Ví dụ 103: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

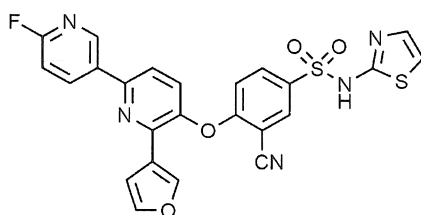


Thu được 2,5 mg (22,1% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như

được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 6,87 (1H), 7,18 (2H), 7,28 (1H), 7,56 (1H), 7,89 (2H), 7,99 (1H), 7,28 (2H), 8,34 (1H), 8,70 (1H)

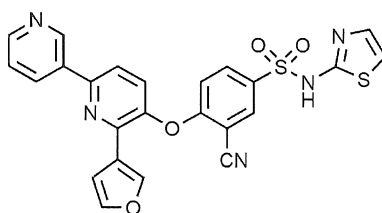
Ví dụ 104: Điều chế 3-xyano-4-((6'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,5 mg (11,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD $_3$ OD, 500MHz) δ 6,86 (1H), 7,10 (1H), 7,20 (1H), 7,28 (1H), 7,34 (1H), 7,81 (1H), 7,92 (1H), 7,96 (1H), 8,08 (1H), 8,28 (2H), 8,77 (1H), 9,10 (1H)

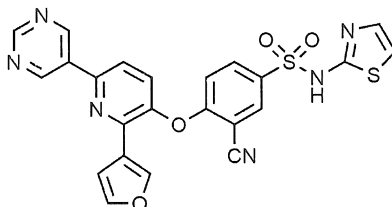
Ví dụ 105: Điều chế 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,5 mg (11,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit pyridin-3-ylboronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,73 (1H), 7,04 (1H), 7,11 (1H), 7,21 (1H), 7,59 (2H), 7,71 (1H), 7,95 (1H), 8,05 (1H), 8,19 (1H), 8,30 (1H), 8,61 (2H), 9,31 (1H)

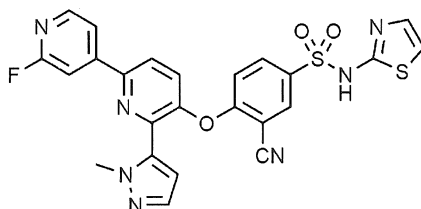
Ví dụ 106: Điều chế 3-xyano-4-((2-(furan-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,4 mg (11,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (pyrimidin-5-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 6,74 (1H), 7,08 (1H), 7,12 (1H), 7,22 (1H), 7,60 (1H), 7,73 (1H), 8,00 (1H), 8,06 (1H), 8,22 (1H), 8,31 (1H), 9,22 (1H), 9,52 (2H)

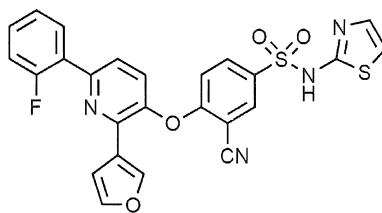
Ví dụ 107: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,0 mg (15,2% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 4,10 (3H), 6,61 (1H), 6,88 (1H), 7,15 (1H), 7,29 (1H), 7,47 (1H), 7,92 (2H), 8,12 (2H), 8,23 (1H), 8,39 (2H), 12,88 (1H)

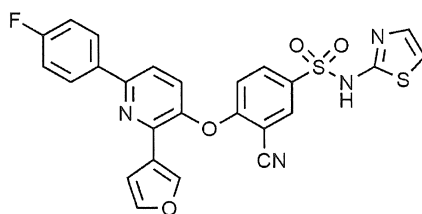
Ví dụ 108: Điều chế 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3,0 mg (13,2% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 6,86 (1H), 7,14 (2H), 7,28 (1H), 7,37 (2H), 7,52 (1H), 7,79 (2H), 7,86 (1H), 7,98 (1H), 8,10 (1H), 8,30 (2H)

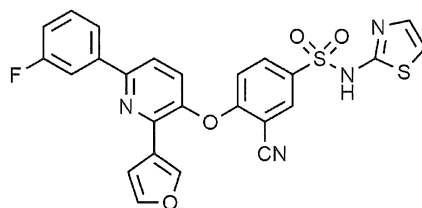
Ví dụ 109: Điều chế 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,5 mg (19,7% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 6,86 (1H), 7,08 (1H), 7,16 (1H), 7,27 (1H), 7,34 (2H), 7,80 (1H), 7,86 (1H), 7,97 (2H), 8,25 (4H)

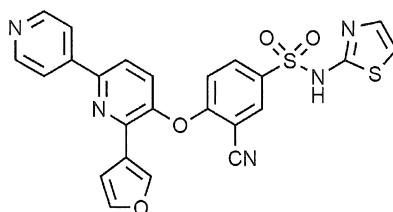
Ví dụ 110: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,3 mg (18,9% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 6,86 (1H), 7,10 (1H), 7,19 (1H), 7,28 (2H), 7,56 (1H), 7,80 (1H), 7,87 (1H), 7,96 (1H), 8,04 (3H), 8,27 (2H)

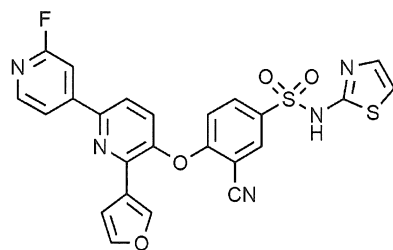
Ví dụ 111: Điều chế 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,5 mg (11,3% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit pyridin-4-ylboronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD $_3$ OD, 500MHz) δ 6,76 (1H), 7,08 (1H), 7,13 (1H), 7,24 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,05 (2H), 8,21 (3H), 8,32 (1H), 8,68 (2H)

Ví dụ 112: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

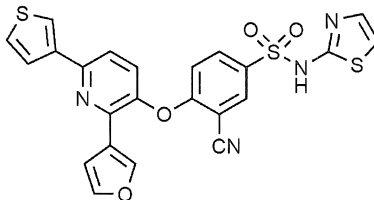


Thu được 2,5 mg (11,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit

(3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,75 (1H), 7,09 (1H), 7,13 (1H), 7,24 (1H), 7,61 (1H), 7,72 (1H), 7,85 (1H), 7,94 (3H), 8,23 (1H), 8,33 (1H)

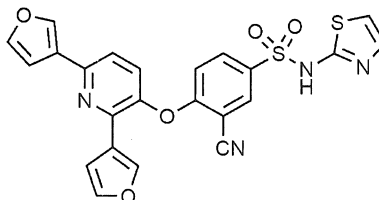
Ví dụ 113: Điều chế 3-xyano-4-((2-(furan-3-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3,0 mg (13,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit thiophen-3-ylboronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,75 (1H), 6,95 (1H), 7,14 (1H), 7,52 (1H), 7,56 (1H) 7,61 (1H), 7,76 (1H), 7,80 (1H), 8,01 (1H), 8,11 (2H), 8,30 (1H)

Ví dụ 114: Điều chế 3-xyano-4-((2,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

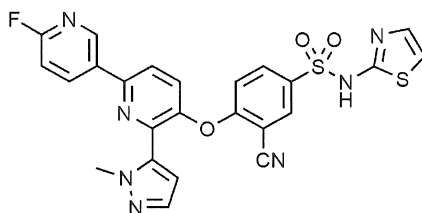


Thu được 3,2 mg (14,8% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit furan-3-ylboronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,71 (1H), 6,92 (1H), 7,05 (1H), 7,09 (1H), 7,12 (1H), 7,58 (4H), 8,01 (1H), 8,09 (1H), 8,20 (1H), 8,27 (1H)

Ví dụ 115: Điều chế 3-xyano-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-

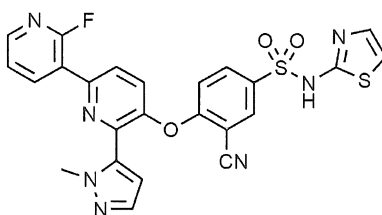
bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,4 mg (18,2% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,11 (3H), 6,69 (1H), 6,76 (1H), 7,02 (1H), 7,13 (1H), 7,23 (1H), 7,44 (1H), 7,89 (1H), 8,00 (1H), 8,11 (1H), 8,20 (1H), 8,68 (1H), 8,98 (1H)

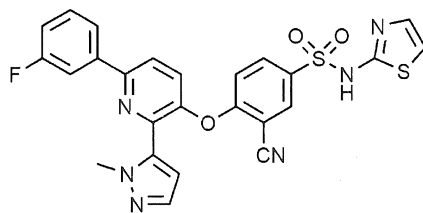
Ví dụ 116: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 1,9 mg (13,7% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,10 (3H), 6,71 (1H), 6,76 (1H), 7,05 (1H), 7,13 (1H), 7,45 (1H), 7,51 (1H), 7,90 (1H), 8,02 (1H), 8,08 (1H), 8,22 (1H), 8,32 (1H), 8,65 (1H),

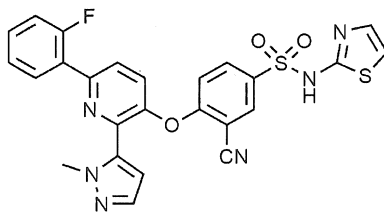
Ví dụ 117: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 1,5 mg (17,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-cyano-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid và axit (3-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-cyano-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,12 (3H), 6,68 (1H), 6,76 (1H), 6,99 (1H), 7,13 (1H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,53 (1H), 7,89 (2H), 7,96 (1H), 7,99 (1H), 8,08 (1H), 8,20 (1H)

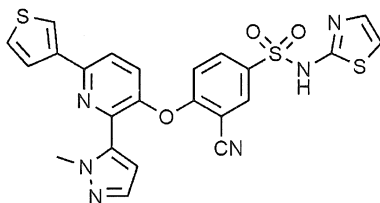
Ví dụ 118: Điều chế 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid



Thu được 1,3 mg (15,3% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-cyano-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-cyano-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,09 (3H), 6,68 (1H), 6,75 (1H), 7,01 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,85 (1H), 8,00 (3H), 8,20 (1H)

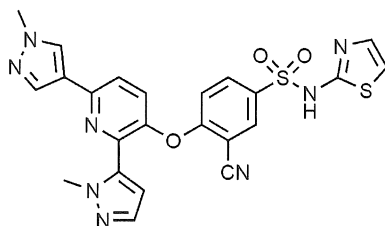
Ví dụ 119: Điều chế 3-xyano-4-((2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid



Thu được 4,5 mg (20,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (thiophen-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 4,09 (3H), 6,53 (1H), 6,80 (1H), 7,02 (1H), 7,22 (1H), 7,43 (1H), 7,70 (1H), 7,82 (1H), 7,89 (1H), 7,97 (1H), 8,05 (1H), 8,18 (1H), 8,31 (1H)

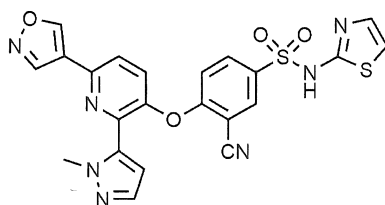
Ví dụ 120: Điều chế 3-xyano-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 2,5 mg (11,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD $_3$ OD, 500MHz) δ 3,97 (3H), 4,09 (3H), 6,61 (1H), 6,73 (1H), 6,92 (1H), 7,12 (1H), 7,76 (1H), 7,97 (1H), 8,07 (1H), 8,17 (1H), 8,25 (1H)

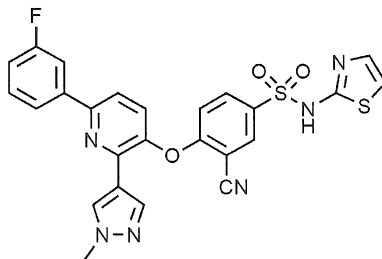
Ví dụ 121: Điều chế 3-xyano-4-((6-(isoxazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 3,0 mg (14,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (isoxazol-4-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 3,90 (3H), 6,48 (1H), 6,75 (1H), 6,89 (1H), 7,12 (1H), 7,40 (1H), 7,64 (1H), 7,79 (1H), 7,96 (1H), 8,13 (1H), 8,84 (1H), 9,08 (1H)

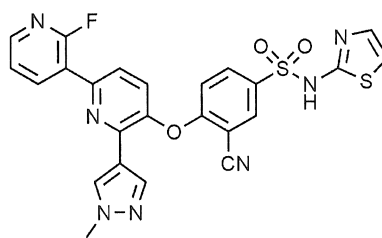
Ví dụ 122: Điều chế 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 10 mg (0,02mmol) 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong 3 ml N,N-đimetylformamit, và bổ sung 4,4 mg (0,03 mmol) axit (3-flophenyl)boronic vào, và sau đó bổ sung 2,4 mg (10% mol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 6,7 mg (0,63 mmol) Na_2CO_3 , và 1 ml H_2O vào. Sau khi phản ứng với thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 10 phút, loại bỏ dung môi, và pha loãng nguyên liệu còn lại bằng etyl axetat và tách lớp hữu cơ ra, và rửa bằng natri clorua bão hòa. Gom lớp hữu cơ, làm khô bằng magie sulfat để loại bỏ nước, và cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,92 (s, 3H)

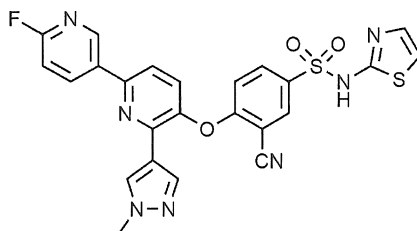
Ví dụ 123: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 122, chỉ khác là axit (2-flophenyl-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,79 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)

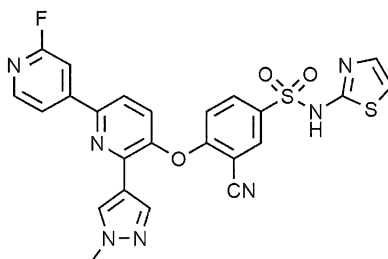
Ví dụ 124: Điều chế 3-xyano-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 122, chỉ khác là axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (m, 5H), 7,59 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,94 (s, 3H)

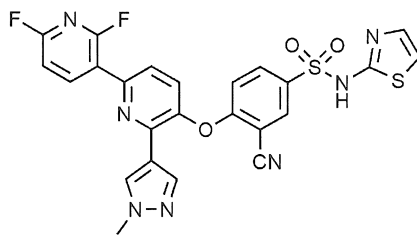
Ví dụ 125: Điều chế 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 122, chỉ khác là axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,36 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,96 (s, 3H)

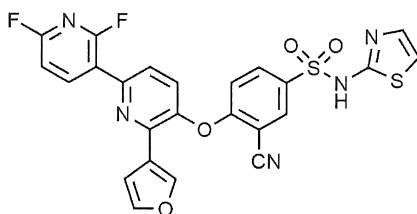
Ví dụ 126: Điều chế 3-xyano-4-((2',6'-điflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5 mg (45% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 122, chỉ khác là axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 500MHz) δ 8,86 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,92 (s, 3H)

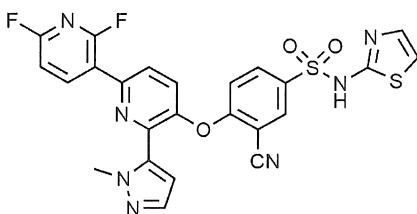
Ví dụ 127: Điều chế 3-xyano-4-((2',6'-điflo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 17,4 mg (29,7% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,75 (1H), 6,76 (1H), 7,13 (1H), 7,18 (2H), 7,58 (1H), 7,71 (1H), 7,86 (1H), 7,05 (1H), 8,18 (1H), 8,30 (1H), 8,87 (1H)

Ví dụ 128: Điều chế 3-xyano-4-((2',6'-điflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

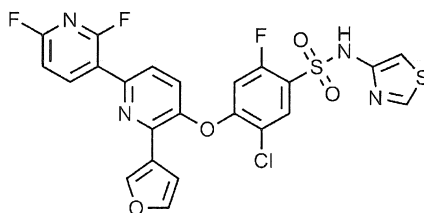


Thu được 12,0 mg (34,3% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống

như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là 4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,09 (3H), 6,70 (1H), 6,76 (1H), 7,04 (1H), 7,13 (1H), 7,18 (1H), 7,44 (1H), 7,89 (1H), 8,01 (2H), 8,21 (1H), 8,75 (1H)

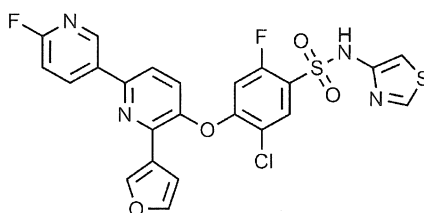
Ví dụ 129: Điều chế 5-clo-4-((2',6'-điflo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,4 mg (22,8% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit và axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,92 (1H), 7,08 (1H), 7,17 (2H), 7,57 (2H), 7,82 (1H), 8,05 (1H), 8,18 (1H), 8,74 (1H), 8,86 (1H)

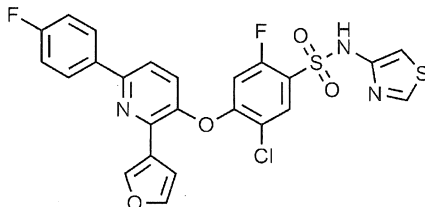
Ví dụ 130: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,5 mg (24,2% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit và axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,88 (1H), 7,78 (1H), 7,21 (2H), 7,58 (2H), 7,86 (1H), 7,05 (1H), 8,17 (1H), 8,71 (2H), 8,94 (1H)

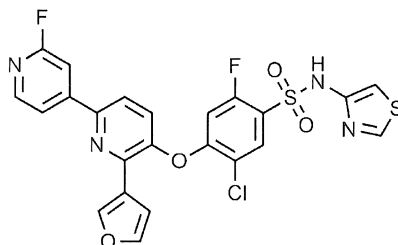
Ví dụ 131: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,7 mg (30,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit và axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,79 (1H), 7,06 (1H), 7,21 (3H), 7,55 (2H), 7,80 (1H), 8,03 (1H), 8,14 (3H), 8,75 (1H)

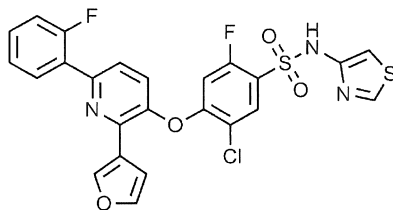
Ví dụ 132: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,1 mg (22,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit và axit (2-flopyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,99 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,55 (1H), 7,61 (1H), 7,83 (1H), 7,98 (1H), 8,07 (2H), 8,23 (1H), 8,32 (1H), 8,74 (1H)

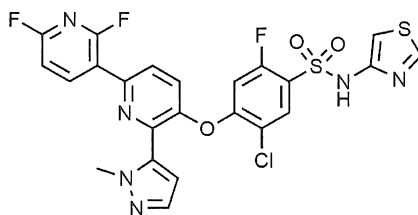
Ví dụ 133: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,0 mg (21,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 6,86 (1H), 7,06 (1H), 7,16 (1H), 7,24 (1H), 7,34 (1H), 7,46 (1H), 7,55 (2H), 7,79 (1H), 8,04 (1H), 8,12 (2H), 8,74 (1H)

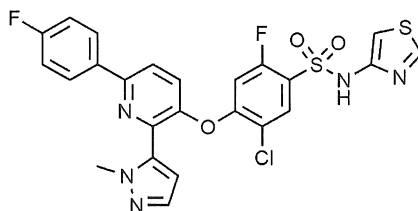
Ví dụ 134: Điều chế 5-clo-4-((2',6'-điflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 6,0 mg (41,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamit và axit (2,6-điflopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,11 (3H), 6,72 (1H), 6,94 (1H), 7,05 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,74 (1H), 7,98 (2H), 8,74 (2H)

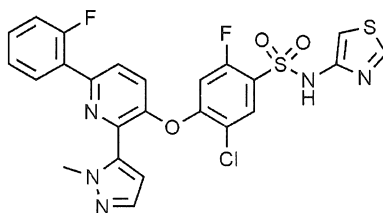
Ví dụ 135: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 6,0 mg (42,8% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate và axit (4-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,14 (3H), 6,78 (1H), 6,82 (1H), 7,03 (1H), 7,23 (2H), 7,43 (1H), 7,69 (1H), 7,96 (2H), 8,14 (2H), 8,73 (1H)

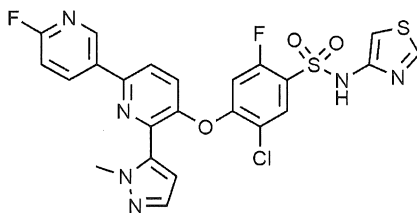
Ví dụ 136: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 6,0 mg (42,8% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate và axit (2-flophenyl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,16 (3H), 6,77 (1H), 6,95 (1H), 7,28 (1H), 7,35 (1H), 7,48 (2H), 7,72 (1H), 7,84 (1H), 8,03 (2H), 8,19 (1H), 8,96 (1H)

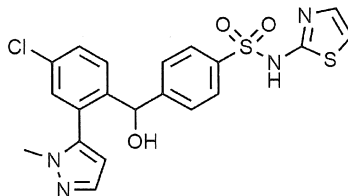
Ví dụ 137: Điều chế 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit



Thu được 6,0 mg (42,8% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 5, chỉ khác là tert-butyl ((5-clo-4-((6-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate và axit (6-flopyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-((6-clo-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit và axit (3-flophenyl)boronic.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 4,14 (3H), 6,72 (1H), 6,90 (1H), 7,03 (1H), 7,22 (1H), 7,45 (1H), 7,96 (1H), 8,06 (1H), 8,66 (1H), 8,73 (1H), 8,95 (1H)

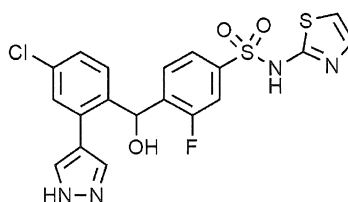
Ví dụ 138: Điều chế 4-((4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 192 mg (0,46 mmol) tert-butyl (4-bromphenyl)sulfonyl(thiazol-2-yl)carbamate trong 1,5 ml tetrahydrofuran trong môi trường khí nitơ, và làm lạnh tới nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung từ từ 0,4 mL (0,64 mmol) n-butyllithi (1,6M trong tetrahydrofuran), khuấy hỗn hợp trong 30 phút để duy trì ở nhiệt độ -78°C . Hòa tan 50,0 mg (0,23 mmol) 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt trong 0,5 ml tetrahydrofuran, và bổ sung vào dung dịch phản ứng trên đây. Để làm ấm từ nhiệt độ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch phản ứng trong 24 giờ. Bổ sung etyl axetat và nước/1N-hydroclorua vào dung dịch phản ứng, và khuấy nó. Sau khi tách pha các lớp, chỉ gom lớp hữu cơ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 1:2) để thu được 10,0 mg (9,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,80 (1H), 7,73 (2H), 7,55 (1H), 7,50 (1H), 7,23 (1H), 7,07 (3H), 6,70 (1H), 6,26 (1H), 5,72 (1H)

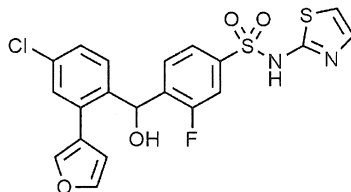
Ví dụ 139: Điều chế 4-((4-clo-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-fluor-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,77 mg (5,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 138, chỉ khác là tert-butyl (4-brom-3-fluorphenyl)sulfonyl(thiazol-2-yl)carbamate và tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl(4-bromphenyl)sulfonyl(thiazol-2-yl)carbamate và 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,67 (1H), 7,53 (3H), 7,34 (3H), 7,25 (1H), 7,02 (1H), 6,95 (1H), 6,60 (1H)

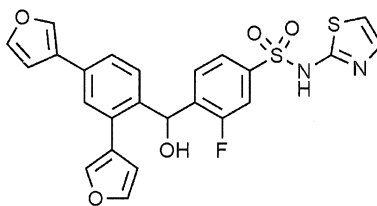
Ví dụ 140: Điều chế 4-((4-clo-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,45 mg (5,1% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 139, chỉ khác là 4-clo-2-(furan-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,70 (1H), 7,61 (2H), 7,53 (1H), 7,45 (1H), 7,31 (1H), 7,26 (2H), 7,07 (1H), 6,67 (1H), 6,52 (1H), 6,15 (1H)

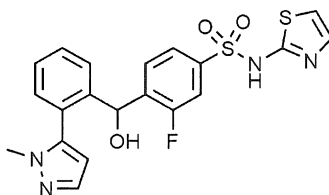
Ví dụ 141: Điều chế 4-((2,4-di(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,46 mg (5,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 139, chỉ khác là 2,4-di(furan-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,90 (1H), 7,45 (9H), 7,28 (1H), 7,07 (1H), 6,79 (1H), 6,66 (1H), 6,55 (1H), 6,19 (1H)

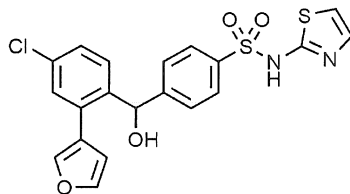
Ví dụ 142: Điều chế 3-flo-4-(hydroxy(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,40 mg (4,3% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 139, chỉ khác là 2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,58 (1H), 7,48 (1H), 7,42 (6H), 7,21 (1H), 7,06 (1H), 6,67 (1H), 6,18 (1H), 5,97 (1H), 3,34 (3H)

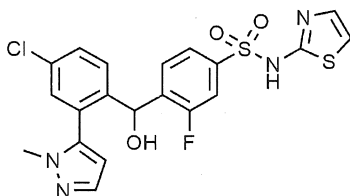
Ví dụ 143: Điều chế 4-((4-clo-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 192 mg (0,46 mmol) tert-butyl (4-bromphenyl)sulfonyl(thiazol-2-yl)carbammat trong 2 ml tetrahydrofuran trong môi trường khí nitơ, và làm lạnh tới nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung từ từ 0,4 mL (0,64 mmol) n-butyllithi (1,6M trong tetrahydrofuran), khuấy hỗn hợp trong 30 phút để duy trì ở nhiệt độ -78°C . Hòa tan 47,5 mg (0,23mmol) 4-clo-2-(furan-3-yl)benzaldehyt trong 0,5 ml tetrahydrofuran, và bổ sung vào dung dịch phản ứng trên đây. Để làm ấm hỗn hợp phản ứng từ nhiệt độ -78°C lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch phản ứng trong 24 giờ. Bổ sung etyl axetat và nước/1N-hydroclorua vào dung dịch phản ứng, và khuấy nó. Sau khi tách pha các lớp, chỉ gom lớp hữu cơ và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cặn thu được bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được 9,9 mg (9,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,78 (m, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,00 (s, 1H)

Ví dụ 144: Điều chế 4-((4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

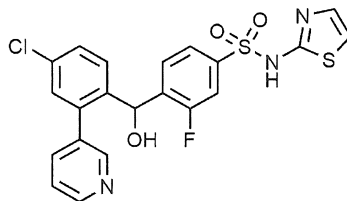


Thu được 10,0 mg (9,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 139, chỉ khác là 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt

được sử dụng thay cho tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,58 (1H), 7,48 (1H), 7,42 (5H), 7,21 (1H), 7,06 (1H), 6,67 (1H), 6,18 (1H), 5,97 (1H), 3,34 (3H)

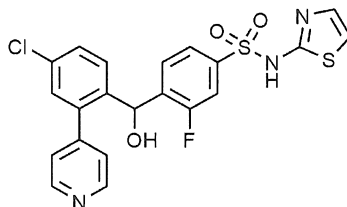
Ví dụ 145: Điều chế 4-((4-clo-2-(pyridin-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 10,0 mg (9,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 139, chỉ khác là 4-clo-2-(pyridin-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,73 (1H), 8,26 (1H), 7,87 (1H), 7,66 (4H), 7,43 (2H), 7,10 (3H), 6,88 (1H), 6,55 (1H)

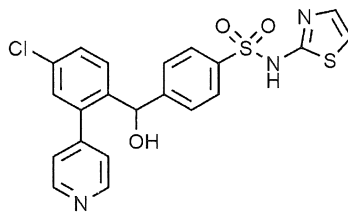
Ví dụ 146: Điều chế 4-((4-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 10,0 mg (9,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 139, chỉ khác là 4-clo-2-(pyridin-2-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho tert-butyl-4-(5-clo-2-formylphenyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,42 (1H), 7,88 (1H), 7,84 (1H), 7,34 (4H), 7,16 (1H), 6,95 (1H), 6,85 (1H), 6,52 (1H)

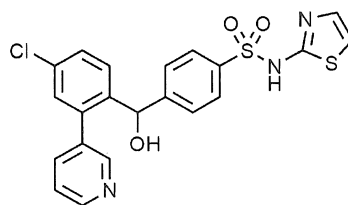
Ví dụ 147: Điều chế 4-((4-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 10,0 mg (9,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 138, chỉ khác là -clo-2-(pyridin-2-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8,50 (1H), 7,72 (2H), 7,54 (1H), 7,47 (1H), 7,31 (2H), 7,24 (1H), 7,18 (2H), 7,09 (1H), 6,71 (1H)

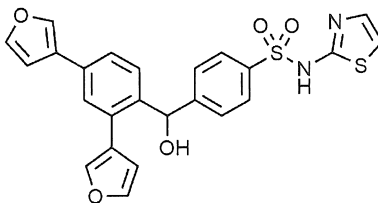
Ví dụ 148: Điều chế 4-((4-clo-2-(pyridin-3-yl)phenyl)(hydroxymetyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 8,6 mg (4,1% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 138, chỉ khác là 4-clo-2-(pyridin-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,52 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,76 (s, 1H)

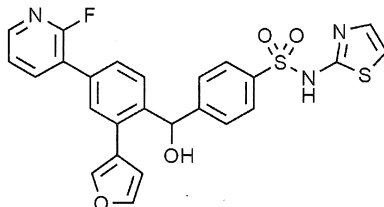
Ví dụ 149: Điều chế 4-((2,4-di(furan-3-yl)phenyl)(hydroxymetyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,2 mg (2,4% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 138, chỉ khác là 2,4-di(furan-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,59-7,50 (m, 5H), 7,36 (d, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,05 (s, 1H)

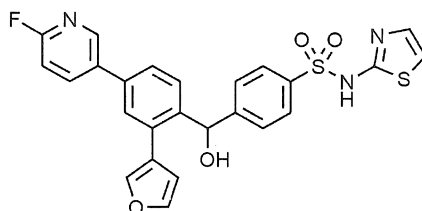
Ví dụ 150: Điều chế 4-((4-(2-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 6,9 mg (2,9% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 138, chỉ khác là 4-(2-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,18 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,60-7,51 (m, 5H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (s, 1H)

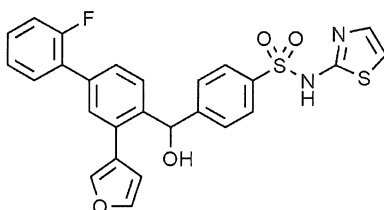
Ví dụ 151: Điều chế 4-((4-(6-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,8 mg (2,5% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 138, chỉ khác là 4-(6-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)benzaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,61 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,60-7,51 (m, 5H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (s, 1H)

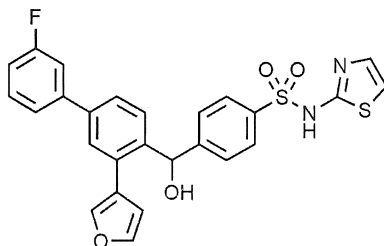
Ví dụ 152: Điều chế 4-((2'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 5,2 mg (2,2% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong ví dụ 138, chỉ khác là 2'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,81 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,10 (s, 1H)

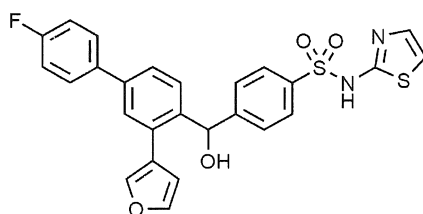
Ví dụ 153: Điều chế 4-((3'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,0 mg (1,7% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 138, chỉ khác là 3'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,81 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,37 (d, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,10 (s, 1H)

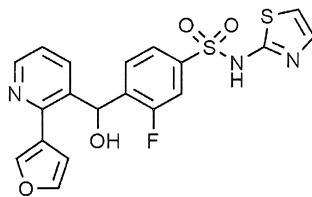
Ví dụ 154: Điều chế 4-((4'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Thu được 4,6 mg (2,0% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ 138, chỉ khác là 4'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyt được sử dụng thay cho 4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzaldehyt.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 7,81 (d, 2H), 7,58-7,53 (m, 6H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,09 (s, 1H)

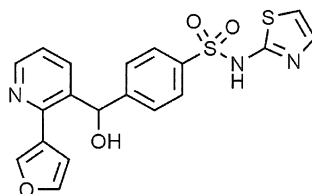
Ví dụ 155: Điều chế 3-flo-4-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 100 mg (0,26 mmol) tert-butyl ((3,4-điflophenyl)sulfonyl)(thiazol-2-yl)carbamate trong 5 ml tetrahydrofuran trong môi trường khí nitơ, và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung từ từ 0,25 mL (0,39 mmol) n-butyllithi (1,6M trong tetrahydrofuran), khuấy hỗn hợp trong 30 phút để duy trì ở nhiệt độ -78°C . Hòa tan 23 mg (0,13 mmol) 2-(furan-3-yl)nicotinalđehyt trong 0,5 ml tetrahydrofuran, và bổ sung vào dung dịch phản ứng trên đây. Để làm ấm từ nhiệt độ -78°C lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch phản ứng trong 24 giờ. Bổ sung ethyl axetat và nước/1N-hydroclorua vào dung dịch phản ứng, và khuấy nó. Sau khi tách pha các lớp, chỉ gom lớp hữu cơ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:ethyl axetat = 1:1) để thu được 7 mg (6,1% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,48 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,24 (s, 1H)

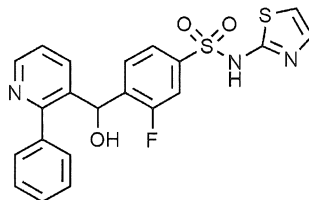
Ví dụ 156: Điều chế 4-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 100 mg (0,28 mmol) tert-butyl ((4-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-2-yl)carbamate trong 5 ml tetrahydrofuran trong môi trường khí nitơ, và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung từ từ 0,26 mL (0,42 mmol) n-butyllithi (1,6M trong tetrahydrofuran), khuấy hỗn hợp trong 30 phút để duy trì ở nhiệt độ -78°C . Hòa tan 23 mg (0,13 mmol) 2-(furan-3-yl)nicotinalđehyt trong 0,5 ml tetrahydrofuran, và bổ sung vào dung dịch phản ứng trên đây. Để làm ấm từ nhiệt độ -78°C lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch phản ứng trong 24 giờ. Bổ sung ethyl axetat và nước/1N-hydroclorua vào dung dịch phản ứng, và khuấy nó. Sau khi tách pha các lớp, chỉ gom lớp hữu cơ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:ethyl axetat = 1:1) để thu được 6mg (5,2% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,48 (m, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,09 (s, 1H)

Ví dụ 157: Điều chế 3-flu-4-(hydroxy(2-phenylpyridin-3-yl)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit



Hòa tan 100 mg (0,26 mmol) tert-butyl ((3,4-điflophenyl)sulfonyl)(thiazol-2-yl)carbamit trong 5 ml tetrahydrofuran trong môi trường khí nitơ, và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung từ từ 0,25 mL (0,39 mmol) n-butyllithi (1,6M trong tetrahydrofuran), khuấy hỗn hợp trong 30 phút để duy trì ở nhiệt độ -78°C . Hòa tan 24,3 mg (0,13 mmol) 2-phenylnicotinaldehyt trong 0,5 ml tetrahydrofuran, và bổ sung vào dung dịch phản ứng trên đây. Để làm ấm từ nhiệt độ -78°C lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch phản ứng trong 24 giờ. Bổ sung etyl axetat và nước/1N-hydroclorua vào dung dịch phản ứng, và khuấy nó. Sau khi tách pha các lớp, chỉ gom lớp hữu cơ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tách bằng sắc ký cột (dung môi hiện ảnh, hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được 9 mg (7,6% hiệu suất) hợp chất nêu trong đề mục.

^1H NMR (CD_3OD , 500MHz) δ 8,49 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,09 (s, 1H)

Ví dụ thử nghiệm: Thử nghiệm về tác dụng phong bế đối với kênh ion natri (Nav1.7)

Để đo các hoạt tính của hợp chất theo sáng chế để làm chất đối kháng, tiến hành thử nghiệm về tác dụng phong bế đối với kênh ion natri (Nav1.7) như sau.

1) Nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào hNav1.7 HEK293 được sử dụng là dòng tế bào có gen kênh ion natri 1.7 của người (cấu trúc siêu phân tử alpha của kênh natri có cổng điện áp typ IX) (cấu trúc siêu phân tử alpha của kênh natri có cổng điện áp typ IX) trong các tế bào thận phôi người (HEK) 293 và được mua của Millipore. Điều chế môi trường sử dụng bằng cách bổ sung 100X NEAA 1% và FBS không được hoạt hóa do nhiệt 10% vào DMEM F-12 và bổ sung P/S 1% vào đó để làm chất kháng sinh. Bổ sung G-418 để làm enzym giới hạn trong quá trình cấy chuyển, và nuôi cấy các tế bào hNav1.7 HEK293 đến mức độ nhập dòng là

khoảng 80% trong bình cầu T75 trong tủ áp CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C trong 2 hoặc 3 ngày và tách rời khỏi bình cầu này bằng cách xử lý với dung dịch trypsin 0,25%. Sau đó, gom các tế bào này bằng cách ly tâm và sử dụng trong Thử nghiệm.

2) Điều chế mẫu hợp chất

Hòa tan các hợp chất được điều chế trong các ví dụ theo sáng chế trong dimethyl sulfoxit (DMSO) và sử dụng trong thử nghiệm. Điều chế dung dịch gốc DMSO 90mM và 10mM từ từng hợp chất này và pha loãng trong dung dịch ngoại bào (KCl 4mM, NaCl 138mM, MgCl₂ 1mM, CaCl₂ 1,8mM, glucoza 5,6mM, HEPES 10mM, độ pH bằng 7,45) ở các nồng độ khác nhau sao cho nồng độ cuối cùng của mỗi hợp chất trong DMSO là 0,3% hoặc nhỏ hơn.

3) Đo tác dụng phong bế kênh ion natri

Để đo tác dụng phong bế kênh ion natri, hệ kẹp miếng IonFlux16 Auto (Fluxion, Inc.) và đĩa chuyên dụng được sử dụng. Phân bố các tế bào trong dung dịch ngoại bào (KCl 4mM, NaCl 138mM, MgCl₂ 1mM, CaCl₂ 1,8mM, glucoza 5,6mM, HEPES 10mM, độ pH bằng 7,45), và sau đó phân tán trong vùng đặc hiệu của đĩa, và pha loãng mỗi mẫu hợp chất đã được điều chế này ở các nồng độ khác nhau, và sau đó phân tán trong vùng đặc hiệu của đĩa. Sau khi phân tán các tế bào, thu được hợp chất mẫu và dung dịch nội bào (CsF 100mM, CsCl 45mM, NaCl 5mM, EGTA 5mM, HEPES 10mM, độ pH bằng 7,2) trong đĩa, đĩa này được lắp trong hệ kẹp miếng, và đo liệu rằng các hợp chất này có ức chế kênh ion hay không theo chương trình thiết lập và quy trình xung nhịp.

Đặc biệt, tám nồng độ/hợp chất được thiết lập, và phần trăm ức chế được xác định bằng cách tính phần trăm ức chế của dòng cao nhất, được tạo ra sau khi xử lý các tế bào với từng nồng độ hợp chất trong 50 giây, so với dòng cao nhất được tạo ra trước khi xử lý với hợp chất, và trị số IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng chương trình phân chia Sigma. Các kết quả tính được thể hiện trên Bảng 2 dưới đây. Trong Bảng 2 dưới đây, phần trăm ức chế của Nav1.7 được đánh giá như sau:

IC₅₀ của Nav1.7: + (>100 nM), ++ (51-100 nM), và +++ (<50 nM)

Bảng 2

Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7	Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7	Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7
1	+++	21	+	41	+
2	+	22	++	42	+
3	+++	23	+	43	+
4	++	24	+	44	+
5	+++	25	+	45	+
6	+	26	++	46	+
7	++	27	+	47	+
8	+	28	+	48	+
9	++	29	+	49	+
10	++	30	+	50	+++
11	++	31	++	51	+
12	+++	32	+	52	+
13	+	33	+	53	+
14	+	34	+	54	+
15	+	35	+	55	+
16	+++	36	+	56	+
17	+	37	+	57	+
18	+	38	+	58	+
19	+	39	++	59	+
20	+	40	+	60	+

Bảng 3

Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7	Ví dụ số.	IC ₅₀ của Nav1.7	Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7
61	+	81	+	101	++
62	+	82	+	102	+
63	+	83	+	103	+
64	+	84	+	104	++
65	+	85	+	105	+
66	+	86	+	106	+
67	+	87	+	107	+
68	+	88	+	108	++
69	+	89	+	109	+++
70	+	90	+	110	+++
71	+	91	+	111	+
72	+	92	+	112	++
73	+	93	+	113	+
74	+	94	+	114	+
75	+	95	+	115	+
76	+	96	+	116	+
77	+	97	+	117	++
78	+	98	+	118	+
79	+	99	+	119	++
80	+	100	+	120	+

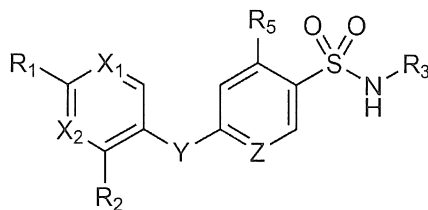
Bảng 4

Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7	Ví dụ số.	IC ₅₀ của Nav1.7	Ví dụ số	IC ₅₀ của Nav1.7
121	+	134	+	147	+
122	++	135	+	148	+
123	+	136	+	149	+
124	+	137	+	150	+
125	+	138	+	151	+
126	+	139	+	152	+
127	++	140	+	153	++
128	+	141	+	154	+
129	+	142	+	155	+
130	+	143	+++	156	+
131	++	144	+	157	+
132	+	145	+		
133	+	146	+		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó :

R₁ là hydro, halogen, hoặc aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, pyrazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, haloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và halogen,

R₂ là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, halogen, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, pyridinyl và pyrrolidinyl,

R₃ là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

X₁ là CH hoặc N, X₂ là CH hoặc N, với điều kiện là ít nhất một trong số X₁ và X₂ là CH,

Y là O hoặc CH(OH),

Z là CR₄,

R₄ là H, halogen hoặc CN,

R₅ là H hoặc halogen,

với điều kiện là :

nếu R₂ là pyrazolyl được thế bằng alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, thì một trong số X₁ và X₂ là N, và

nếu R_1 là H hoặc halogen, thì Y là CH(OH).

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_1 là H; clo; phenyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm haloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và halogen; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai halogen; pyrimidinyl chưa được thế; furanyl chưa được thế; isoxazolyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; hoặc thienyl chưa được thế.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 2, trong đó R_1 là H; clo; phenyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , F và Cl; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai F; pyrimidinyl chưa được thế; furanyl chưa được thế; isoxazolyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng methyl; hoặc thienyl chưa được thế.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_2 là furanyl chưa được thế; imidazolyl được thế bằng pyridinyl; isoxazolyl được thế bằng hai alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; phenyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, halogen, morpholino, piperidinyl và pyrrolidinyl; pyrimidinyl chưa được thế hoặc được thế bằng piperazinyl; thiazolyl được thế bằng xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon; hoặc thienyl được thế bằng một hoặc hai alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó R_2 là furanyl chưa được thế; imidazolyl được thế bằng pyridinyl; isoxazolyl được thế bằng hai methyl; phenyl chưa được thế; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng methyl hoặc xyclopropyl; pyridinyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm methyl, F, Cl, morpholino, piperidinyl và pyrrolidinyl; pyrimidinyl chưa được thế hoặc được thế bằng piperazinyl; thiazolyl được thế bằng xyclopropyl; hoặc thienyl được thế bằng một hoặc hai methyl.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_4 là H, F, Cl hoặc CN.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_5 là H hoặc F.

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

R_1 là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl,

pyrimidinyl, furanyl, isoxazolyl, pyrazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, haloalkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và halogen,

R_2 là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl và thienyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, halogen, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, pyridinyl và pyrrolidinyl,

R_3 là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

X_1 là CH hoặc N, X_2 là CH hoặc N, với điều kiện là ít nhất một trong số X_1 và X_2 là CH,

Y là O,

Z là CR_4 ,

R_4 là H, halogen hoặc CN,

R_5 là H hoặc halogen.

9. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó

R_1 là hydro, halogen, hoặc aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl và furanyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng halogen,

R_2 là aryl hoặc heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, phenyl, pyrazolyl và pyridinyl,

trong đó aryl hoặc heteroaryl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon,

R_3 là thiazolyl,

X_1 là CH hoặc N, X_2 là CH hoặc N, với điều kiện là ít nhất một trong số X_1 và X_2 là CH,

Y là $CH(OH)$,

Z là CR₄,

R₄ là H hoặc halogen,

R₅ là H.

10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 2) 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 3) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid,
- 4) 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid,
- 5) 3-xyano-4-(6-(3-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 6) 3-xyano-4-(6-(2-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 7) 3-xyano-4-(6-(4-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 8) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 9) 3-xyano-4-(2'-flo-4-(furan-3-yl)-2,4'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 10) 3-xyano-4-(2'-flo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 11) 3-xyano-4-(6'-flo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 12) 3-xyano-4-(2',6'-điflo-4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

- 13) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-2,3'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 14) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-2,4'-bipyridin-5-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 15) 3-xyano-4-(4-(furan-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yloxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 16) 3-xyano-4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 17) 4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 18) 3-xyano-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 19) 3-xyano-4-((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 20) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 21) 3-flo-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 22) 3-flo-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 23) 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 24) 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 25) 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 26) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
- 27) 3-xyano-4-((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

- 28) 4-((4,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 29) 3-xyano-4-((2-flo-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 30) 3-xyano-4-((6-flo-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 31) 3-xyano-4-((2'-flo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 32) 3-xyano-4-((6-flo-5-metyl-6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 33) 3-xyano-4-((6'-phenyl-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 34) 3-xyano-4-((6-phenyl-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 35) 4-((3'-clo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 36) 3-xyano-4-((2',3'-diclo-6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 37) 3-xyano-4-((4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 38) 3-xyano-4-((4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 39) 3-xyano-4-((6-phenyl-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 40) 3-xyano-4-((6-phenyl-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 41) 3-xyano-4-((4-(2,5-dimetylthiophen-3-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 42) 3-xyano-4-((4-(5-metylthiophen-2-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,
- 43) 3-xyano-4-((4-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-

(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

44) 3-xyano-4-((4-(1-xyklopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-phenylpyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

45) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

46) 3-xyano-4-((4-(furan-3-yl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

47) 3-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

48) 3-flo-4-((6'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

49) 3-xyano-4-((6-flo-[3,2':4',3''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

50) 3-xyano-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

51) 3-xyano-4-((2-flo-[3,2':4',3''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

52) 3-xyano-4-((6'-(2-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

53) 3-xyano-4-((2,6-diflo-[3,2':4',4''-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

54) 4-((4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

55) 4-((4,6-bis(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-3-xyano-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamid,

56) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

57) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

58) 5-clo-4-((2',6'-diflo-4-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-

(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

59) 5-clo-2-flo-4-(((6-(3-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

60) 5-clo-2-flo-4-(((6-(2-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

61) 5-clo-2-flo-4-(((6-(4-flophenyl)-4-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

62) 5-clo-2-flo-4-(((2'-flo-4-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

63) 5-clo-2-flo-4-(((6-(2-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

64) 5-clo-2-flo-4-(((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

65) 5-clo-2-flo-4-(((6-(4-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

66) 5-clo-4-(((6-(2,4-diflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

67) 5-clo-4-(((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

68) 5-clo-2-flo-4-(((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

69) 5-clo-2-flo-4-(((2'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

70) 5-clo-2-flo-4-(((6'-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid 2,2,2-trifloaxetat,

71) 5-clo-2-flo-4-(((6-(3-flophenyl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

72) 5-clo-2-flo-4-(((6-(3-flophenyl)-4-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

73) 5-clo-2-flo-4-(((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-2-

yl)benzensulfonamit,

74) 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

75) 5-clo-2-flo-4-((2"-flo-[3,4':2',4"-terpyridin]-5'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

76) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

77) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-4-(pyrimidin-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

78) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

79) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-6-(3-flophenyl)-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

80) 5-clo-4-((6-(3,4-diflophenyl)-2'-flo-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

81) 5-clo-4-((6'-(5-clo-2-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

82) 5-clo-4-((6'-(3,4-diflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

83) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

84) 3-xyano-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

85) 3-xyano-4-((6'-(3,4-diflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

86) 3-xyano-4-((6'-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

87) 2,5-diflo-4-((6'-(3-flophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

88) 4-((6'-(3,4-diflophenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-2,5-diflo-N-(thiazol-4-

yl)benzensulfonamid,

89) 2,5-diflo-4-((6'-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

90) 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

91) 3-xyano-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

92) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

93) 3-xyano-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

94) 3-xyano-4-((6-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

95) 2,5-diflo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

96) 4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2,5-diflo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

97) 2,5-diflo-4-((6-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-4-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

98) 5-clo-4-((6-(3,4-diflophenyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

99) 5-clo-2-flo-4-((6'-(3-flophenyl)-5-(pyrolidin-1-yl)-[3,4'-bipyridin]-3'-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

100) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-4-(1-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

101) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-2'-morpholino-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

102) 5-clo-2-flo-4-((6-(3-flophenyl)-2'-(piperidin-1-yl)-[4,4'-bipyridin]-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

103) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-

yl)benzensulfonamid,

104) 3-xyano-4-((6'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

105) 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

106) 3-xyano-4-((2-(furan-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

107) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

108) 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

109) 3-xyano-4-((6-(4-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

110) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

111) 3-xyano-4-((6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

112) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

113) 3-xyano-4-((2-(furan-3-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

114) 3-xyano-4-((2,6-di(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

115) 3-xyano-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

116) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

117) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

118) 3-xyano-4-((6-(2-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-

yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

119) 3-xyano-4-((2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

120) 3-xyano-4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

121) 3-xyano-4-((6-(isoxazol-4-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

122) 3-xyano-4-((6-(3-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

123) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

124) 3-xyano-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

125) 3-xyano-4-((2'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

126) 3-xyano-4-((2',6'-diflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

127) 3-xyano-4-((2',6'-diflo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

128) 3-xyano-4-((2',6'-diflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid,

129) 5-clo-4-((2',6'-diflo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

130) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

131) 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

132) 5-clo-2-flo-4-((2'-flo-6-(furan-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamid,

133) 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-

4-yl)benzensulfonamit,

134) 5-clo-4-((2',6'-diflo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

135) 5-clo-2-flo-4-((6-(4-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

136) 5-clo-2-flo-4-((6-(2-flophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

137) 5-clo-2-flo-4-((6'-flo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-[2,3'-bipyridin]-5-yl)oxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

138) 4-((4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

139) 4-((4-clo-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

140) 4-((4-clo-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

141) 4-((2,4-di(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

142) 3-flo-4-(hydroxy(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

143) 4-((4-clo-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

144) 4-((4-clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

145) 4-((4-clo-2-(pyridin-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

146) 4-((4-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-3-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

147) 4-((4-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

148) 4-((4-clo-2-(pyridin-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-

yl)benzensulfonamit,

149) 4-((2,4-di(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

150) 4-((4-(2-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

151) 4-((4-(6-flopyridin-3-yl)-2-(furan-3-yl)phenyl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

152) 4-((2'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

153) 4-((3'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

154) 4-((4'-flo-3-(furan-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

155) 3-flo-4-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

156) 4-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit, và

157) 3-flo-4-(hydroxy(2-phenylpyridin-3-yl)metyl)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit.

11. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh liên quan đến chất phong bế kênh natri được chọn từ nhóm bao gồm cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau thần kinh, cơn đau sau phẫu thuật, bệnh nhức nửa đầu, bệnh khớp, bệnh thần kinh, bệnh tổn thương thần kinh, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh, bệnh động kinh, chứng loạn nhịp tim, bệnh loạn lực cơ, bệnh mất điều hòa, bệnh đa xơ cứng, hội chứng kích thích ruột, chứng mất tự chủ tiểu tiện, cơn đau nội tạng, bệnh trầm cảm, bệnh đau đỏ chi, và rối loạn đau tột cùng bộc phát (PEPD) có chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 để làm hoạt chất.