



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



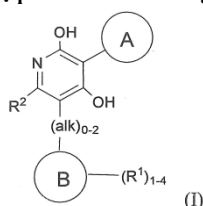
1-0030037

(51)⁸ C07D 413/14; A61P 9/00; C07D 417/14; (13) B
C07D 413/04; A61K 31/4439; C07D
401/04

- (21) 1-2017-04844 (22) 02/06/2016
(86) PCT/US2016/035482 02/06/2016 (87) WO2016/196771 08/12/2016
(30) 62/170,215 03/06/2015 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 25/05/2018 362A
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America
(72) JOHNSON, James A. (US); KIM, Soong-Hoon (US); LAWRENCE, R. Michael (US); MYERS, Michael C. (US); CHAO, Hannguang J. (US); PHILLIPS, Monique (US); JIANG, Ji (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT 4-HYDROXY-3-(HETEROARYL)PYRIDIN-2-ON DÙNG LÀM CHẤT CHỦ VẬN APJ ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TIM MẠCH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó tất cả các biến là như được xác định trong bản mô tả, và dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này. Hợp chất này là chất chủ vận APJ mà có thể được sử dụng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-hydroxyl-3-(heteroaryl)pyridin-2-on, và các chất tương tự của nó, là các chất chủ vận APJ, chế phẩm chứa chúng, và các phương pháp sử dụng chúng, ví dụ, để điều trị hoặc điều trị dự phòng bệnh suy tim, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tim do thiếu máu cục bộ và các rối loạn có liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh suy tim (heart failure - HF) và các biến chứng có liên quan tạo ra gánh nặng lớn về mặt sức khỏe ở các nước phát triển, trong đó chỉ riêng ở Mỹ đã ước tính có 5.700.000 ca mắc bệnh này (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). Mặc dù đã có nhiều tiến bộ đáng kể trong hai thập kỷ gần đây, nhưng các dự đoán về bệnh vẫn còn rất nghèo nàn, với tỷ lệ sống sót chỉ ~50% trong vòng 5 năm sau khi chẩn đoán bệnh (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). Ngoài khả năng sống sót thấp, thì chất lượng cuộc sống giảm sút và quá trình nằm viện tái diễn theo định kỳ rõ ràng cũng đặt ra nhu cầu cần thiết cho việc phát triển các thuốc điều trị mới trong y tế.

HF là hội chứng lâm sàng được đặc trưng bởi việc máu và oxy không được cung cấp đủ cho tim để đáp ứng nhu cầu trao đổi chất của các cơ quan trong cơ thể. Các triệu chứng chính liên quan tới HF bao gồm chứng khó thở do phù phổi, mệt mỏi, giảm khả năng chịu đựng với sự vận động và phù nề chi dưới. Nguyên nhân gây bệnh HF là rất phức tạp kèm theo nhiều yếu tố nguy cơ có liên quan và nguyên nhân tiềm tàng.

Nguyên nhân chủ yếu gây ra bệnh HF là bệnh động mạch vành và bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, chứng nhồi máu cơ tim cấp tính, bệnh tim nội sinh và chứng tăng huyết áp mạn tính không kiểm soát được. HF có thể tiến triển thành bệnh cấp tính (chứng nhồi máu cơ tim sau suy giảm chức năng) hoặc tình trạng bệnh lý mạn tính, được đặc trưng bởi sự tái cấu trúc mô tim đáp ứng kém trong thời gian dài, chứng phì đại tim và loạn

chức năng tim (ví dụ, do chứng tăng huyết áp không kiểm soát được trong thời gian dài). Theo tiêu chuẩn chẩn đoán và loạn chức năng não thất, HF được phân loại thành hai nhóm chính, HF "phân suất tổng máu giảm" (HFrEF) hoặc HF "phân suất tổng máu bảo tồn" (HFpEF). Cả hai loại này đều có các dấu hiệu và triệu chứng tương tự nhau, chỉ khác nhau ở dạng suy giảm chức năng tâm thất (Borlaug, B.A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

Thụ thể APJ (APLNR) và phối tử apelin peptit nội sinh của nó được coi là các chất điều biến quan trọng đối với chức năng tim mạch và các chất dự tuyển đối với việc can thiệp điều trị bệnh HF (xem bài báo: Japp, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008)).

Bằng chứng thu thập được từ các mô hình bệnh tiền lâm sàng và bệnh nhân bị suy tim cho thấy apelin và chất chủ vận APJ có vai trò trong quá trình hình thành bệnh HF. Chuột nhất thiếu hụt apelin và gen APJ có sự suy giảm về tính co rút tế bào cơ (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). Chuột nhất bất hoạt (knockout - KO) apelin bị loạn chức năng tim tiến triển theo độ tuổi và nhạy cảm hơn với HF ở mô hình co thắt xuyên động mạch chủ (trans-aortic constriction - TAC) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). Sự suy giảm chức năng ở HF mạn tính là hệ quả của nhu cầu kéo dài ở tim và liên quan tới việc tái cấu trúc tim đáp ứng kém, được thể hiện bởi chứng phì đại tim, chứng viêm gia tăng và chứng xơ hóa kẽ mà cuối cùng làm giảm hiệu năng tim.

Việc dùng apelin cấp tính làm tăng cung lượng tim ở loài gặm nhấm trong các điều kiện bình thường và cũng ở mô hình bệnh suy tim (Berry, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). Cung lượng tim tăng là do sự gia tăng trực tiếp của tính co rút tim và sự giảm sức kháng của mạch ngoại vi ở động mạch và tĩnh mạch (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). Việc giảm sức kháng của mạch sẽ làm giảm tiền tải (pre-load) và hậu tải (after-load) ở tim và do đó làm giảm tải cho tim (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3):171-175 (2003)). Tương tự như các nghiên cứu ở loài gặm nhấm, việc truyền apelin cho người khỏe mạnh và bệnh nhân bị bệnh suy tim cũng tạo ra các đáp ứng huyết động học tương tự cùng với việc tăng cung lượng tim và tăng

đáp ứng giãn mạch ở động mạch ngoại vi và động mạch vành (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Cơ chế tác dụng hướng cơ tim của apelin chưa được hiểu rõ, nhưng có sự khác biệt so với các chất chủ vận gây tiết adrenalin β_1 (dobutamine) đã được sử dụng trên lâm sàng do nhịp tim không tăng lên. Tác dụng làm giãn mạch của apelin chủ yếu là do synthaza của nitơ oxit nội mô gây ra (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001)). Apelin được tạo ra trong điều kiện giảm oxy huyết, thúc đẩy sự tạo mạch và đã chỉ ra việc hạn chế lượng nhồi máu ở mô hình tái chảy máu ở bệnh thiếu máu cục bộ (Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007)).

Ngoài các nghiên cứu đánh giá việc dùng cấp tính apelin nêu trên, một vài nghiên cứu đã chứng minh một cách rõ ràng là tác dụng có lợi của việc dùng apelin trong thời gian dài ở rất nhiều mô hình gặm nhấm bị HF mạn tính, bao gồm mô hình angiotensin II, mô hình TAC và mô hình nhảy với muối Dahl của chuột (Siddiquee, K. et al., *J. Hypertens.*, 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., *Nature*, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. et al., *Circ. J.*, 76(1):137-144 (2012)). Trong các nghiên cứu này, việc truyền apelin trong thời gian dài sẽ làm giảm chứng phì đại tim và chứng xơ hóa tim, và đồng thời cải thiện được hiệu năng tim.

Bằng chứng về mặt di truyền cũng chứng minh được rằng các dạng đa hình trong gen APJ liên quan tới sự tiến triển HF chậm (Sarazani, R. et al., *J. Card. Fail.*, 13(7):521-529 (2007)). Điều quan trọng là, khi sự biểu hiện APJ và apelin có thể bị giảm xuống hoặc thay đổi đáng kể theo quá trình tiến triển của HF, thì tác dụng huyết động học trên tim mạch của apelin sẽ kéo dài ở các bệnh nhân bị HF tiến triển và tiếp nhận liệu pháp trị liệu chăm sóc sức khỏe tiêu chuẩn (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Tóm lại, nhiều bằng chứng đã chỉ ra rằng chất chủ vận thụ thể APJ đóng vai trò bảo vệ tim ở HF và cũng có thể có lợi đối với các bệnh nhân bị HF. Thời gian bán tồn rất ngắn của apelin trong hệ tuần hoàn sẽ giới hạn lợi ích điều trị của nó, và do đó, vẫn có nhu cầu về chất chủ vận thụ thể APJ có được động học và profin dẫn truyền được cải thiện, đồng thời duy trì hoặc làm tăng tác dụng có lợi của chất chủ vận apelin APJ nội sinh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-hydroxypyridin-2-on, và các chất tương tự của nó, là hữu ích dùng làm các chất chủ vận APJ, bao gồm chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình và hợp chất trung gian dùng để tạo ra hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc các rối loạn liên quan tới APJ, như bệnh suy tim, bệnh động mạch vành, bệnh cơ tim, bệnh đái tháo đường và các rối loạn có liên quan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng động mạch vành cấp tính, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng huyết áp phổi, chứng co thắt động mạch vành, chứng co thắt mạch não, bệnh thiếu máu cục bộ/tổn thương do thiếu máu cục bộ, chứng đau thắt ngực, bệnh thận, hội chứng trao đổi chất và tính kháng insulin.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất thuốc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ.

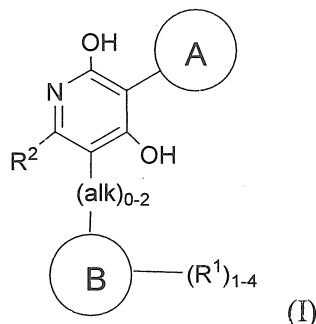
Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất khác.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được thể hiện trong phần mô tả chi tiết và yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Hợp chất theo sáng chế

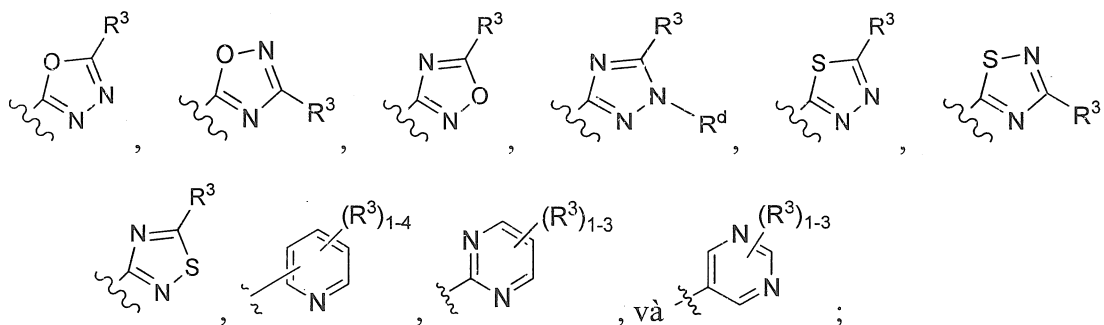
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến, không kể các hợp chất khác, hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng, trong đó:

alk là C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e;

nhân A độc lập được chọn từ:



nhân B độc lập được chọn từ:



R¹ độc lập được chọn từ: halogen, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carboxycycl được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heterocycl được thế bằng 0-3 R^e;

R² độc lập được chọn từ: C₁₋₅ alkyl được thế bằng 0-3 R^e; C₁₋₅ alkenyl được thế bằng 0-3 R^e, và C₁₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e; trong đó nguyên tử cacbon ngoại trừ

nguyên tử được gắn vào nhân của C_{1-5} alkyl và các nhóm này được gắn vào đó có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_nC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_nC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_n-R^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$, và
- (8) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ - vòng cacbon C_{3-10} và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, halogen, $=O$, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^c độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5

R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{3-6} carboxyclyl, và heteroxyclyl;

R^d độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^f , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl,

$-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl,

$-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$,

$C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$,

$OC(=O)NR^fR^f$ và $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và

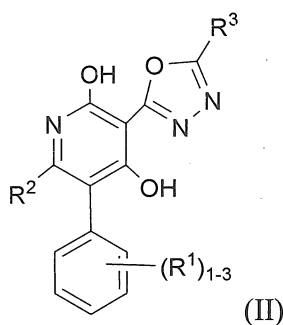
OH), C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl, hoặc R^f và R^f cùng với nguyên tử nitơ mà chúng

đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$,

$-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e và

C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6}

xycloalkyl; trong đó nguyên tử cacbon ngoại trừ nguyên tử được gắn vào nhân

C_{1-5} alkyl và các nhóm này được gắn vào đó được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-R}^5$,
- (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-OR}^5$, và
- (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , $\text{OC}_{1-4}\text{ alkyl}$, và $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{ xycloalkyl}$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{-dị vòng}$, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}_{1-4}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{ carboxyclyl}$ được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $\text{C}_{2-6}\text{ alkenyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $\text{C}_{2-6}\text{ alkynyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

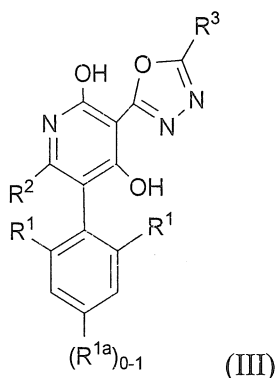
R^e độc lập được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{ alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^f , $\text{C}_{2-6}\text{ alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{ alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{ xycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}\text{ heteroxyclyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và OH), C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất hoặc khía cạnh thứ hai, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_nC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_nC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_n-R^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$, và
- (8) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heteroxycyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ; và

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

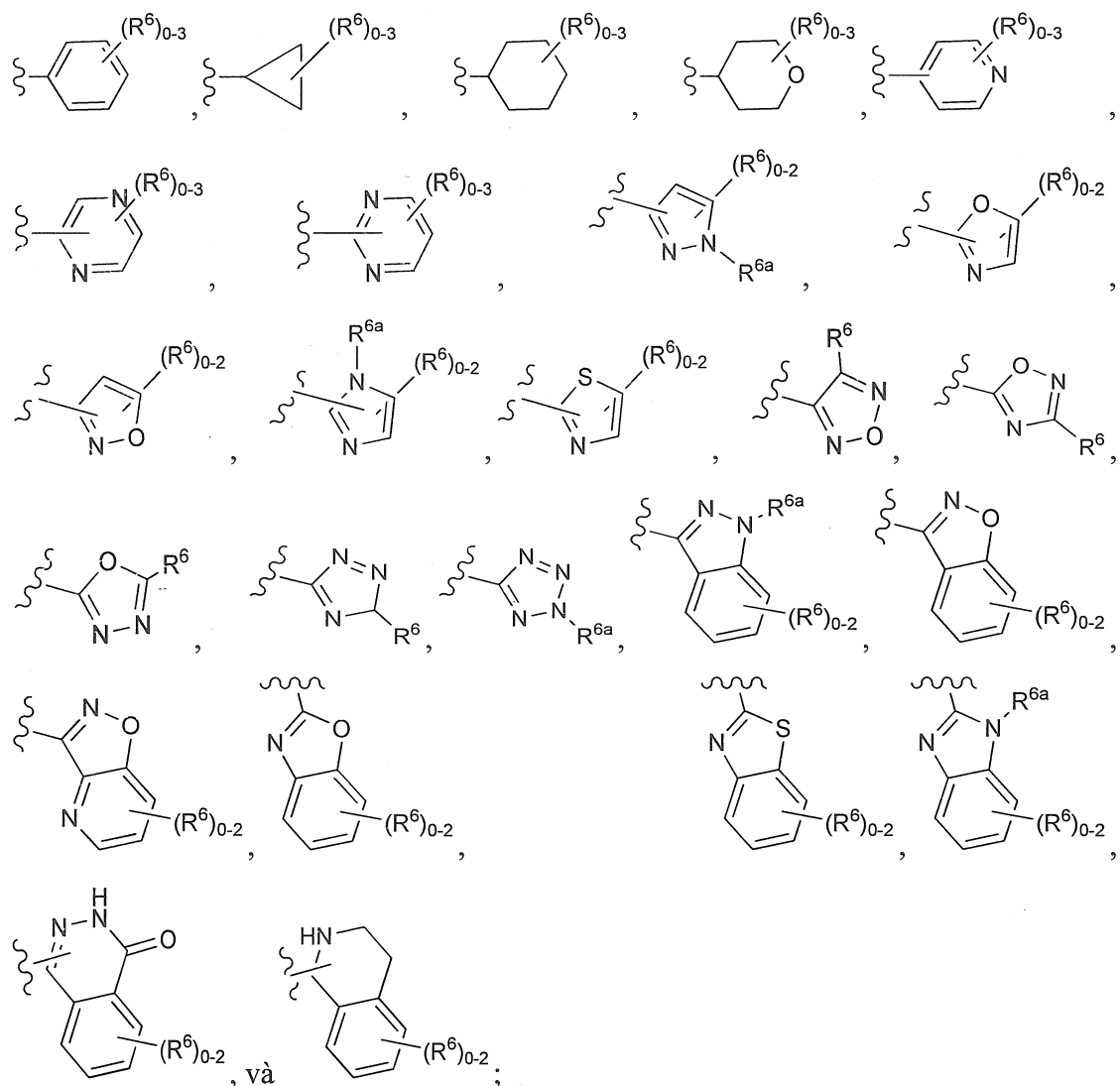
Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và khía cạnh thứ ba, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_n-R^5$,
- (2) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$, và
- (3) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$;

R⁴ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, N(CH₃)₂, OCH₃, và CH₃; hoặc R⁴ và R⁴ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra xyclopropyl;

R^5 độc lập được chọn từ:



R⁶ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e;

R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH₃, aryl được thế bằng 0-3 R^c, và heterocyclyl được thế bằng 0-3 R^c;

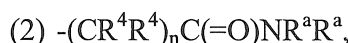
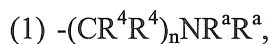
R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ; và

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và khía cạnh thứ ba, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

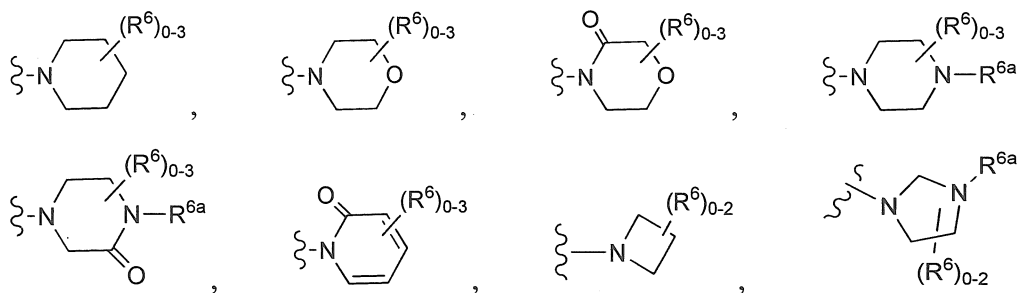


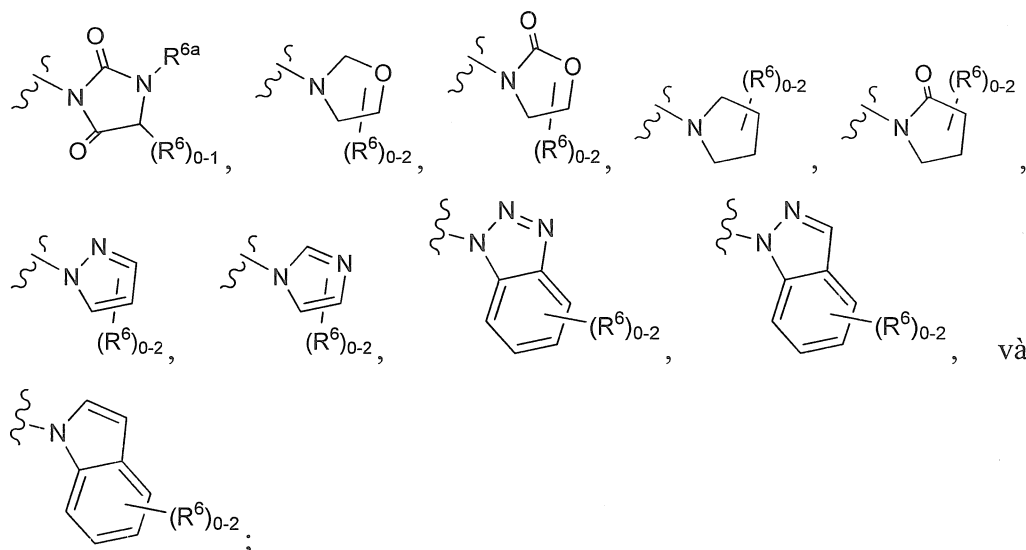
R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 , và CH_3 ; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, =O, CN, CH_3 , CF_3 $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH_3 , aryl được thế bằng 0-3 R^e , và heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e , trong đó nhân dị vòng được chọn từ:





R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ; và n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

Theo khía cạnh thứ sau, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai và khía cạnh thứ ba, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl; và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CH_2)_nC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-(CH_2)_nNR^aR^a$,
- (3) $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CH_2)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e , và
- (5) $-(CH_2)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

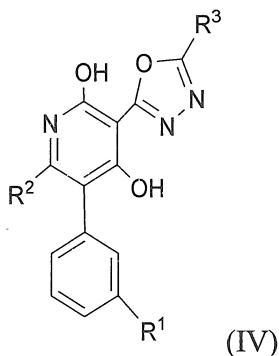
R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ; và

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối dược dụng, hoặc dạng solvat của chúng, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất và khía cạnh thứ hai, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, và xyclopropyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-4} alkenyl, C_{1-6} xycloalkyl, và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_nC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,

- (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ,
- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ,
- (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-R}^5$,
- (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-OR}^5$, và
- (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, và $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

R^5 độc lập được chọn từ: aryl, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$ và dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{carboxycycl}$ được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycycl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycycl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycycl}$ được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

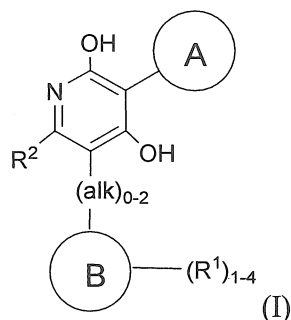
R^b độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycycl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycycl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}\text{heteroxycycl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ; và

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ các ví dụ được minh họa hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

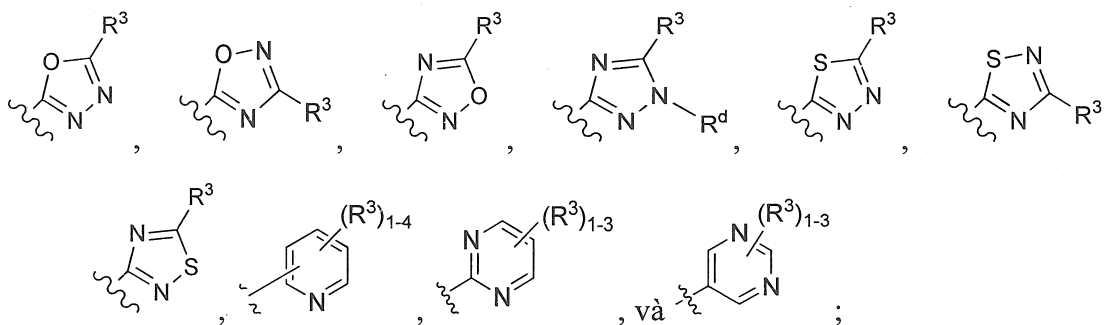
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



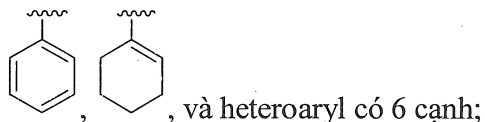
hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, các solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

alk là C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e;

nhân A độc lập được chọn từ:



nhân B độc lập được chọn từ:



R¹ độc lập được chọn từ: H, halogen, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b,
 -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b,
 -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a,
 -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a,
 -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carboxycyl
 được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e;

R² độc lập được chọn từ: C₁₋₅ alkyl được thế bằng 0-3 R^e; C₁₋₅ alkenyl được thế bằng 0-3 R^e, và C₁₋₆ cycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e; với điều kiện khi R² là C₁₋₅ alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$,
- (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$, và
- (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ - vòng cacbon C_{3-10} và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, halogen, $=O$, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carboxyclyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^c độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e, C₂₋₆alkenyl được thế bằng 0-5

R^e, C₂₋₆alkynyl được thế bằng 0-5 R^c, C₃₋₆carboxycyl, và heteroxycyl;

R^d độc lập được chọn từ H và C₁₋₄alkyl được thế bằng 0-5 R^e;

R^e độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R_f, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl,

$-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$,

$$-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO}_2, =\text{O, CO}_2\text{H, }-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_f, \text{S(O)}_p\text{R}^f,$$
$$\text{C(=O)NR}^f\text{R}^f, \quad \text{NR}^f\text{C(=O)R}^f, \quad \text{S(O)}_p\text{NR}^f\text{R}^f, \quad \text{NR}^f\text{S(O)}_p\text{R}^f, \quad \text{NR}^f\text{C(=O)OR}^f,$$
$$\text{OC(=O)NR}^f\text{R}^f \text{ v\`a } -(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f;$$

R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và

OH), C₃₋₆ xycloalkyl, và phenyl, hoặc R^f và R^f cùng với nguyên tử nitơ mà chúng

đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

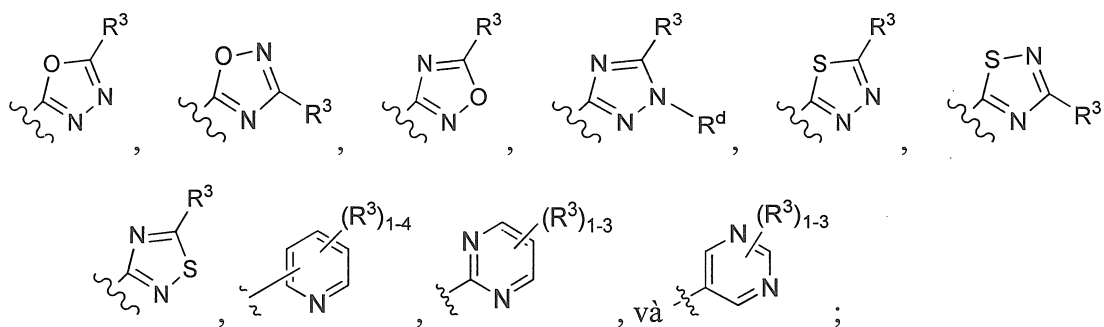
r độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối dược dụng, các solvat, hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó:

alk là C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e;

nhân A độc lập được chọn từ:



nhân B độc lập được chọn từ:



R^1 độc lập được chọn từ: H, halogen, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_p\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{R}^c$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl được thế bằng 0-3 R^e , và C_{1-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e ; với điều kiện khi R^2 là C_{1-5} alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C(=O)OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C(=O)C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C(=O)(CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-R}^5$,
- (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{-OR}^5$,
- (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C(=O)(CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$, và
- (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C(=O)NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

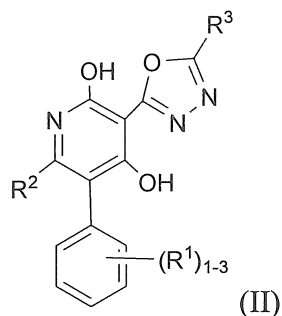
R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ vòng cacbon C_{3-10} và $-(\text{CH}_2)_n\text{-dị vòng}$, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, halogen, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_p\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{S(O)}_p\text{NR}^a\text{R}^a$,

- $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;
- R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;
- R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ;
- R^c độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{3-6} carboxycyl, và heteroxycyl;
- R^d độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-5 R^e ;
- R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxycyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ và $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
- R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và OH), C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl, hoặc R^f và R^f cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl;
- n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;
- r độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và
- p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, các solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e và C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl; với điều kiện khi R^2 là C_{1-5} alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{R}^5$,
- (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{OR}^5$,
- (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$, và
- (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl và $-(\text{CH}_2)_n\text{-dị vòng}$, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ carboxycyclyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyclyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^f , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxycyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ và $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

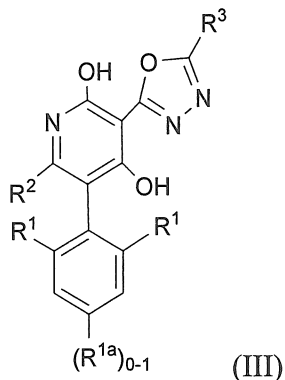
R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và OH), C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

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



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$, và
- (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$, và
- (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carboxycyclyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyclyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

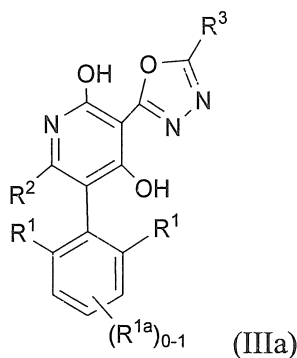
R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heterocyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ; d

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

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



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,

(7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$, và

(8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$, và

(9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heteroxycyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ; d

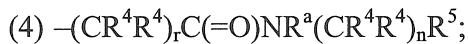
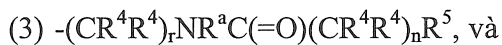
n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

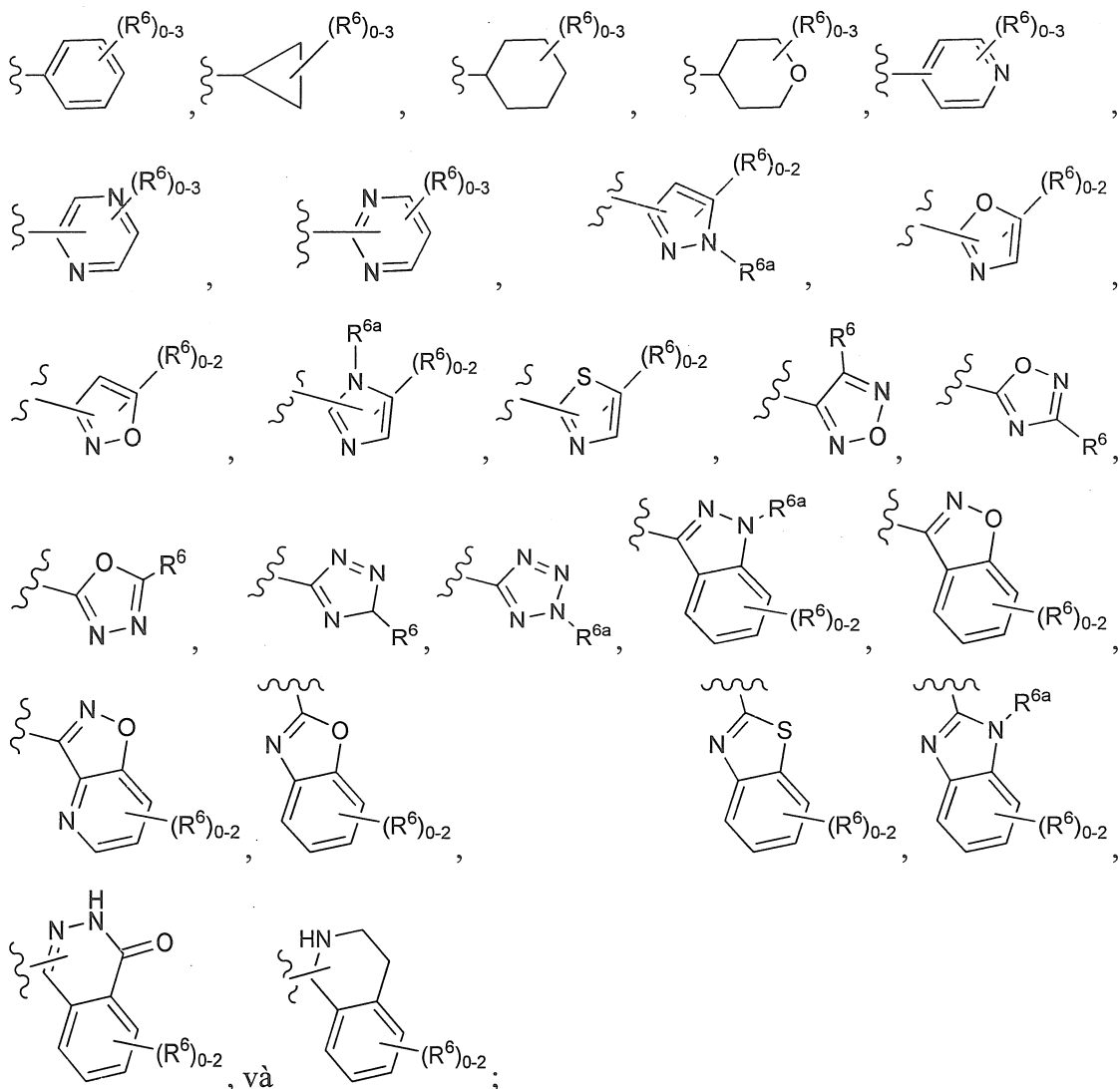
R^3 độc lập được chọn từ:

(1) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,



R⁴ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, N(CH₃)₂, OCH₃, và CH₃; hoặc R⁴ và R⁴ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra xyclopropyl;

R^5 độc lập được chọn từ:



R⁶ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, -NR^aR^a, CN, -S(O)₂NH₂, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyl được thế bằng 0-3 R^c, và -(CH₂)_n-heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^c;

R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH_3 , aryl được thế bằng 0-3 R^e , và heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3; và

các thay đổi khác là như được xác định trong công thức (III).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

(1) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$, và

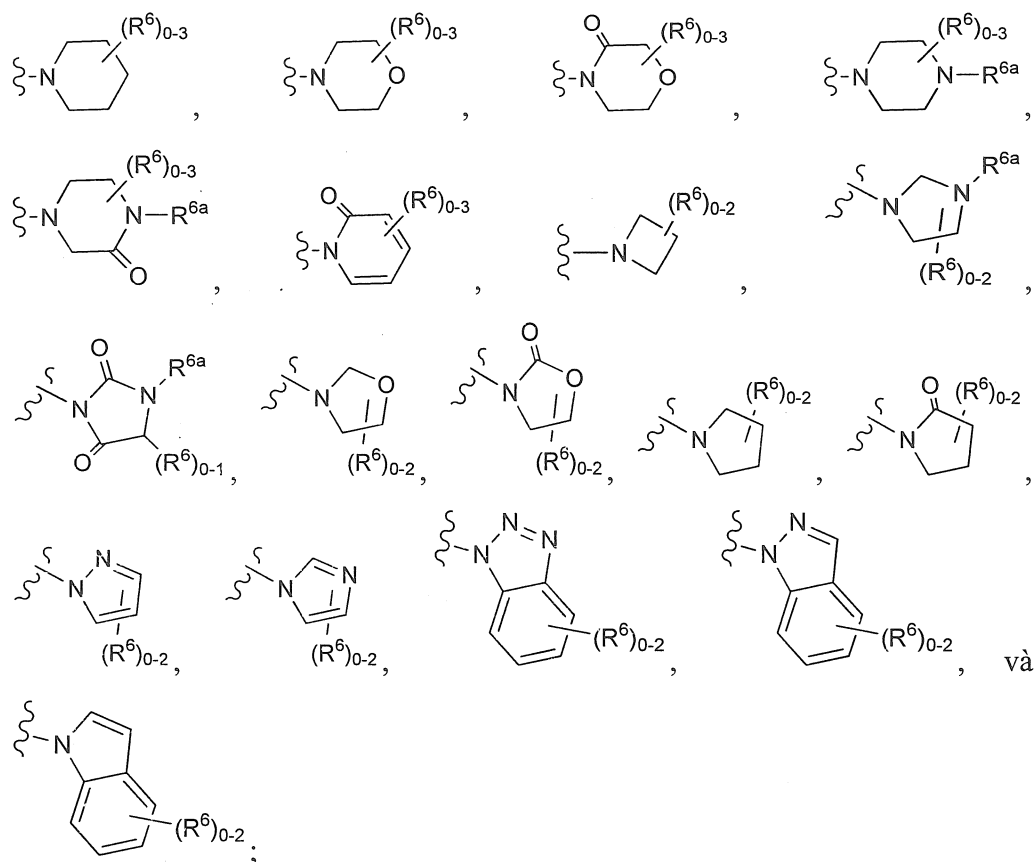
(2) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 , và CH_3 ; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, =O, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-CH_3$, CF_3 , $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH_3 , aryl được thế bằng 0-3 R^e , và heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e , trong đó nhân dị vòng được chọn từ:



R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3, và

các thay đổi khác là như được xác định trong công thức (III).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl; và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CH_2)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-(CH_2)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CH_2)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e , và
- (5) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

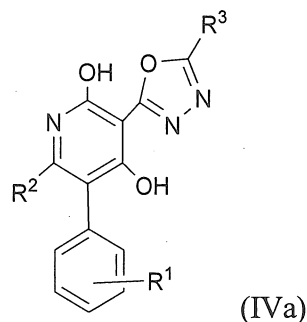
R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3; và

các thay đổi khác là như được xác định trong công thức (III).

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



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn hợp, muối được dụng, solvat, hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, OCH_2Ph , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và xyclopropyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-4} alkenyl, C_{1-6} xycloalkyl, và $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{R}^5$,
- (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{OR}^5$,
- (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$, và
- (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl;

R^5 độc lập được chọn từ: aryl, C_{3-6} xycloalkyl và dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

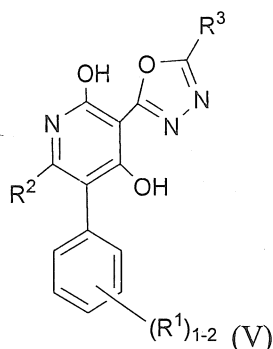
R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 ,
 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl,
 $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;
 n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và
 r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

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



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, và xyclopropyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-4} alkenyl, C_{1-6} xycloalkyl, và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-CH_2C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-CH_2NR^aR^a$,
- (3) $-CH_2C(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-CH_2NHC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (5) $-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_{0-2}OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (6) $-CH_2-R^5$,
- (7) $-CH_2-OR^5$,
- (8) $-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_{0-2}R^5$, và
- (9) $-CH_2C(=O)NR^a(CH_2)_{0-2}R^5$;

R^5 độc lập được chọn từ: aryl, C_{3-6} xycloalkyl và dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxycyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

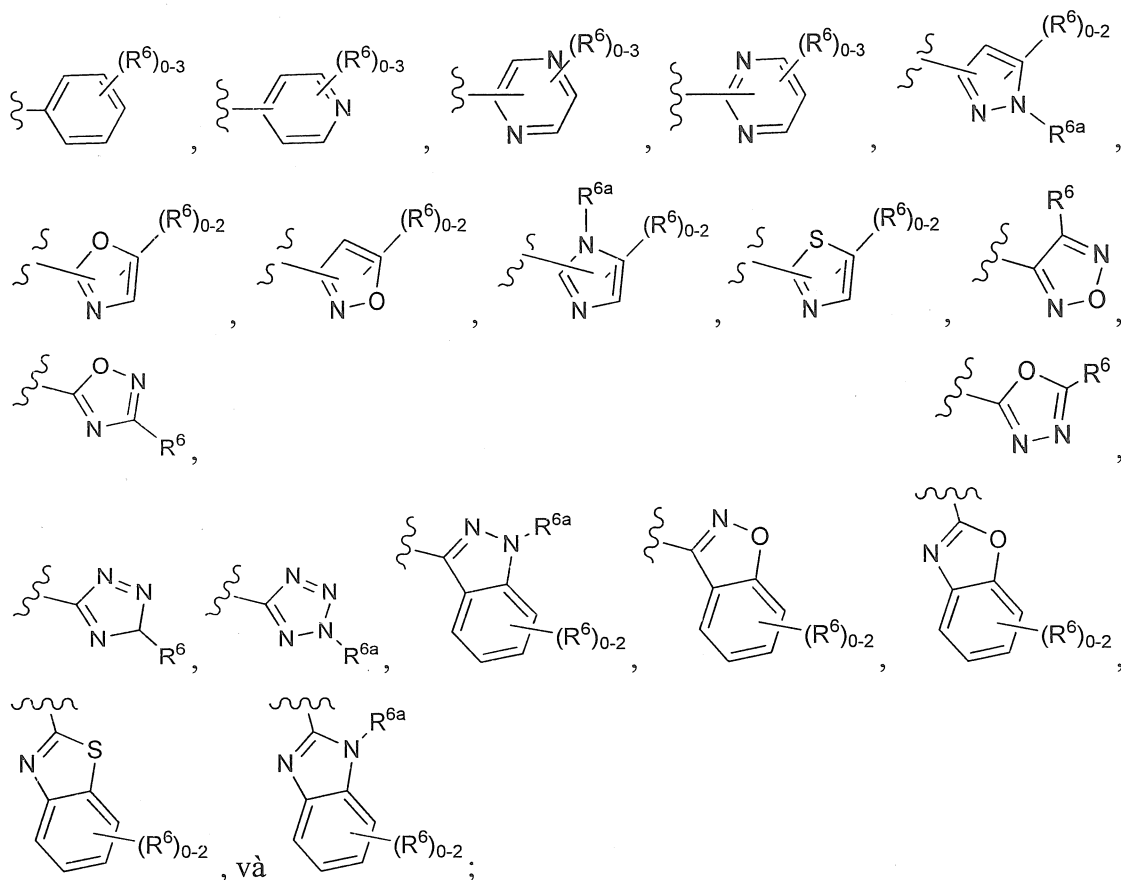
n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V), hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-CH_2-R^5$,
- (2) $-CH_2. OR^5$,
- (3) $-CH_2-NHC(=O)(CH_2)_{0-1}R^5$, và
- (4) $-CH_2-C(=O)NH(CH_2)_{0-1}R^5$;

R^5 độc lập được chọn từ:



R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

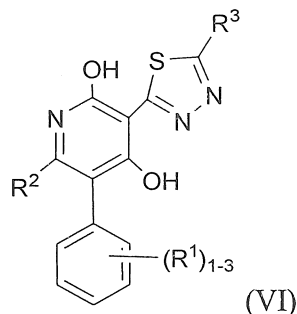
R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH_3 , aryl được thế bằng 0-3 R^e , và heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

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



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, muối được dụng, solvat, hoặc tiền được chất của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e và C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl; trong đó khi R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-\text{CH}_2\text{C(=O)OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-\text{CH}_2\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C(=O)C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C(=O)(CH}_2)_n\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-\text{CH}_2\text{-R}^5$,
- (7) $-\text{CH}_2\text{-OR}^5$,
- (8) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C(=O)(CH}_2)_n\text{R}^5$, và
- (9) $-\text{CH}_2\text{C(=O)NR}^a(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$

R^5 độc lập được chọn từ: $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl và $-(\text{CH}_2)_n\text{-dị vòng}$, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,

$(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

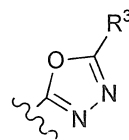
R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^f , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heteroxycyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, $\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$ (tối ưu được thế bằng halogen và OH), $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, và phenyl;

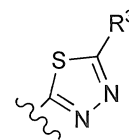
n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

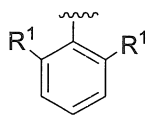
Theo một phương án không giới hạn, nhân A là



hoặc

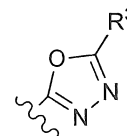


; nhân

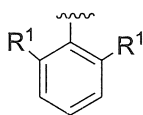


B là ; R^1 là OC_{1-4} alkyl; R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{1-5} alkenyl, và C_{1-6} xycloalkyl; với điều kiện khi R^2 là C_{1-5} alkyl, thì nguyên tử carbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S; R^3 là $\text{CH}_2\text{-R}^5$; R^5 là aryl, C_{3-6} xycloalkyl và heteroaryl, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ; R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$

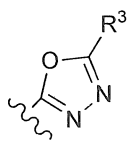
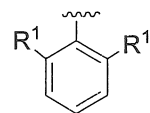
được thế bằng 0-3 R^e; R^a độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e; R^b độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e, C₂₋₆ alkenyl được thế bằng 0-5 R^e, C₂₋₆ alkynyl được thế bằng 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀-carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e; R^e độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ xycloalkyl, -(CH₂)_n-C₄₋₆heteroxycyl, -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

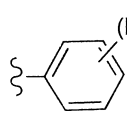
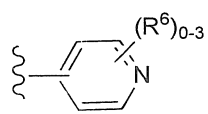
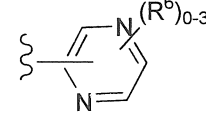
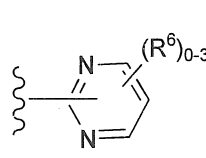
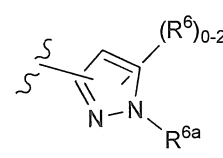
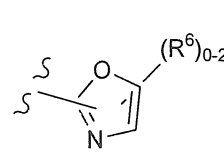
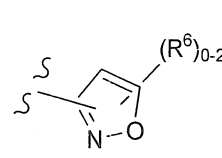
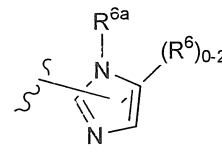
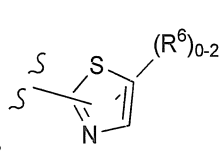
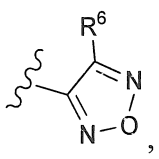
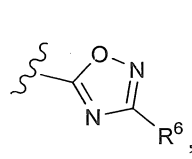
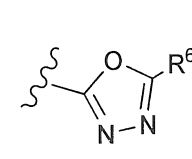
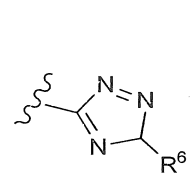
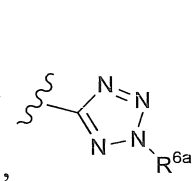
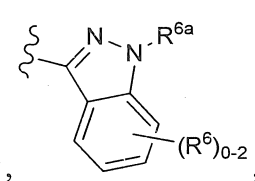
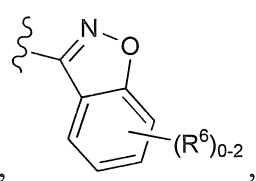
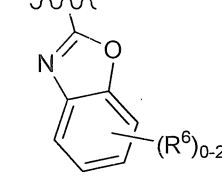
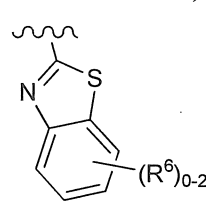
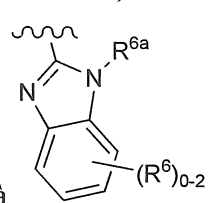


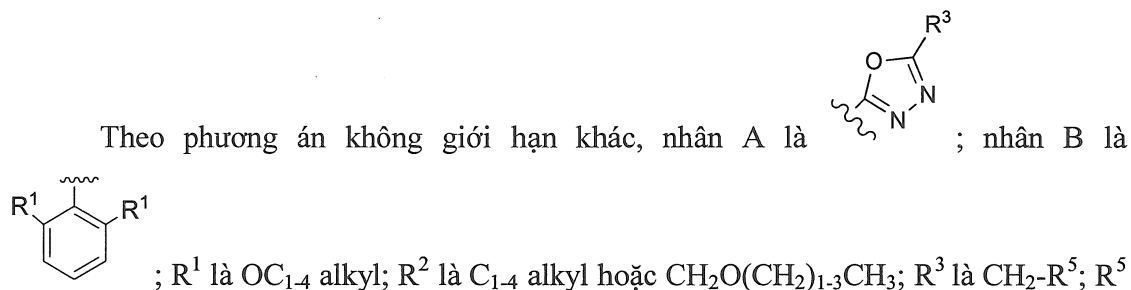
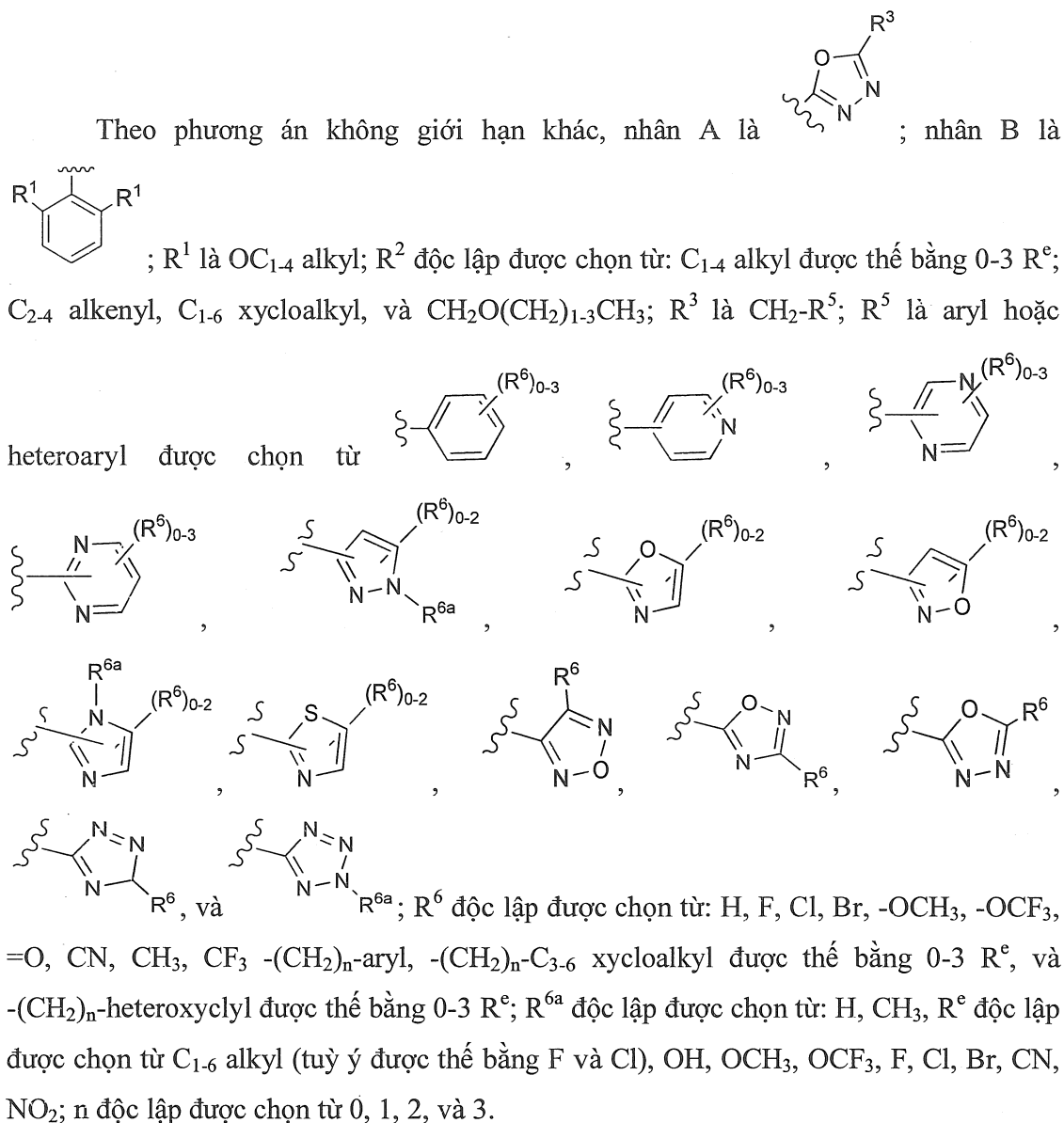
Theo phương án không giới hạn khác, nhân A là

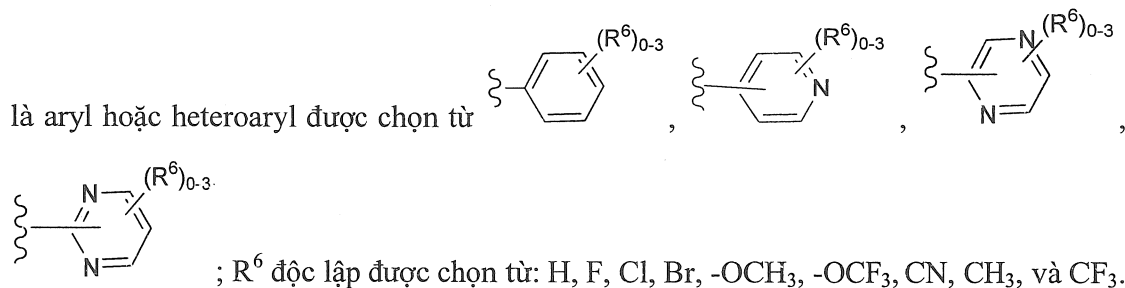


; R¹ là OC₁₋₄ alkyl; R² độc lập được chọn từ C₁₋₅ alkyl được thế bằng 0-3 R^e; và C₁₋₆ xycloalkyl; với điều kiện khi R² là C₁₋₅ alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O; R³ là CH₂-R⁵; R⁵ là aryl, C₃₋₆ xycloalkyl và heteroaryl, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R⁶; R⁶ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e; R^a độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e; R^b độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e, C₂₋₆ alkenyl được thế bằng 0-5 R^e, C₂₋₆ alkynyl được thế bằng 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e; R^e độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ xycloalkyl, -(CH₂)_n-C₄₋₆heteroxycyl, -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

Theo phương án không giới hạn khác, nhân A là ; nhân B là ; R¹ là OC₁₋₄ alkyl; R² độc lập được chọn từ: C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-3 R^e; C₂₋₄ alkenyl, C₁₋₆ xycloalkyl, và CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃; R³ là CH₂-R⁵; R⁵ là aryl hoặc

heteroaryl được chọn từ , , , , , , , , , , , , , , , , , , ; R⁶ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃ -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e; R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH₃, R^e độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH₃, OCF₃, F, Cl, Br, CN, NO₂; n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.





Sáng chế có thể được minh họa ở các phương án cụ thể khác mà không nằm ngoài phạm vi hoặc thuộc tính cơ bản của nó. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các dạng kết hợp của khía cạnh khác theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng các phương án bất kỳ và tất cả các phương án theo sáng chế có thể được kết hợp với phương án khác bất kỳ để mô tả các phương án bổ sung theo sáng chế. Hơn thế nữa, các yếu tố bất kỳ (bao gồm các định nghĩa biến đổi riêng rẽ) của một phương án có nghĩa là kết hợp với các yếu tố bất kỳ và tất cả các yếu tố khác thu được từ phương án bất kỳ trong số các phương án để mô tả các phương án bổ sung. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc muối được dụng, và chất mang được dụng của nó.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có trị số EC₅₀ ≤ 10 μM, bằng cách sử dụng thử nghiệm APJ hcAMP nêu trong bản mô tả này, tốt hơn, nếu trị số EC₅₀ ≤ 5 μM, tốt hơn nữa nếu trị số EC₅₀ ≤ 1 μM, còn tốt hơn nữa nếu trị số EC₅₀ ≤ 0,5 μM, còn tốt hơn nữa nếu trị số EC₅₀ ≤ 0,1 μM, còn tốt hơn nữa nếu trị số EC₅₀ ≤ 0,01 μM.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ danh sách phụ bất kỳ của hợp chất được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ danh sách phụ trong đó khoảng hiệu lực EC₅₀ theo APJ hcAMP là A.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ danh sách phụ trong đó khoảng hiệu lực EC₅₀ theo APJ hcAMP là B.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ danh sách phụ trong đó khoảng hiệu lực EC₅₀ theo APJ hcAMP là C.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ

3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyridin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(2-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(3-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrazin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1-phenylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(phenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(but-3-en-1-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrazin-2-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrimidin-5-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(but-3-en-1-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(4-clophenyl)propan-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(4-flophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diclophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-(5-{[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(2,4-diclophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)benzonitril,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-(5-{[2-(4-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[1-(4-clophenyl)etyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(4-metyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-[5-(4-flophenoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-[5-(1H-indazol-3-ylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,2-dihydrophtalazin-1-on,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[metoxy(phenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(3,4-dichlorophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-methyl-1,2-oxazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(pyrazin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(4-chlorophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(2-chloropyridin-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(3,4-dichlorophenyl)propan-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(cyclohexylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(oxan-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3-chloro-4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(3,4-difluorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(3,4-diflophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(pyrimidin-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-{5-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(dimethylamino)(4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

ethyl 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetate,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1-methylimidazolidin-2-one,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(4-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

1-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-one,

5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-{[5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(6-clopyridin-3-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

1-({5-[5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)pyrolidin-2-on,

3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)imidazolidin-2,4-dion,

1-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-[5-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,3-oxazolidin-2-on,

4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)morpholin-3-on,

tert-butyl 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}axetat,

1-({5-[5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,

tert-butyl N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)carbamat,

tert-butyl N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methylcarbamate,

3-{5-[(4-chloro-3-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-chloro-2-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(5-flopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(3-flo-4-methylphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(6-flopyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(4-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(3-ethylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-phenylpyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-ethylphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(triflometoxy)phenyl]pyridin-2,4-diol,

5-[3-(benzyloxy)phenyl]-6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2,4-diol,

3-(2-butyl-5-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-4,6-dihydroxypyridin-3-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid,

6-butyl-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on,

3-(2-butyl-4-hydroxy-5-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid,

6-butyl-5-(3-xyclopropylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on,

6-butyl-4-hydroxy-5-(3-metoxyphe­nyl)-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on,

6-butyl-4-hydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)phenyl]-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on,

6-butyl-4-hydroxy-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on,

6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-3-{5-[(metylamino)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metyl-2-phenylaxetamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-3-clo-N-metylbenzamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metylpyridin-2-carboxamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-2-metox yaxetamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metylpyridin-4-carboxamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)pyridin-3-carboxamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-2-clo-N-metylbenzamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-3-clobenzamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-4-clobenzamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)pyridin-4-carboxamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe­nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metylpyridin-3-carboxamit,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)-2-phenylacetamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)-2,2-dimethylpropanamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)pyridin-2-carboxamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)-N,2,2-trimethylpropanamid,

3-[5-(aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)benzamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)-N-methylbenzamid,

N-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)benzamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)-3-methylbutanamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)acetamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} methyl)-2,2,2-trifluoroacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N,N-diethylacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methylacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(propan-2-yl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N,N-dimethylacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(4-methoxyphenyl)acetamid,

4-(2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} acetamyl)piperazin-2-on,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(4-methylpiperazin-1-yl)etan-1-on,

N-benzyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl} acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-ethylacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-cyclopropylacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-propylacetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2-fluorethyl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2,2-difluorethyl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2,2,2-trifluorethyl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2-methoxyethyl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(pyrrolidin-1-yl)etan-1-on,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(piperidin-1-yl)etan-1-on,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(morpholin-4-yl)etan-1-on,

N-butyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}axetamit,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-pentylaxetamit,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(3-floazetidin-1-yl)etan-1-on,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(3,3-difloazetidin-1-yl)etan-1-on,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(1,3-thiazol-2-yl)axetamit,

3-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{3-[(4-clophenyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-(5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-(5-{[5-(4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-(5-{[5-(2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-(5-{[5-(3-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

1-({5-[6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

1-({5-[6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-on,

3-{5-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3,5-dimethoxypyridin-4-yl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(3-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,4,6-trimethylphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-diethylphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-[(etylamino)metyl]pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,

N-({5-[5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}metyl)pyridin-2-carboxamit,

6-butyl-3-{5-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-[(2-metoxyetoxy)metyl]pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-[(2-metoxyetoxy)metyl]pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-[(phenylamino)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxoxyphenyl)-6-[(2-metoxyetoxy)metyl]pyridin-2,4-diol,

N-({5-[6-butyl-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid,
 N-[(5-{6-butyl-2,4-dihydroxy-5-[2-methoxy-5-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-3-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzamid,
 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymethyl)-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymethyl)-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid,
 N-({5-[6-(etoxymethyl)-2,4-dihydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(pyridin-3-yl)axetamid,
 2-{5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(1,3-thiazol-2-yl)axetamid,
 N-[(1,3-benzothiazol-2-yl)methyl]-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}axetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(pyridin-3-yl)methyl]axetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(1,3-oxazol-2-yl)methyl]axetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]axetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[2-(2-clophenyl)ethyl]axetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(3-clophenyl)methyl]axetamid,
 N-benzyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methylaxetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methyl-N-(2-phenylethyl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(2-methylphenyl)methyl]acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(2-chlorophenyl)methyl]acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-chlorophenyl)methyl]acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(pyridin-4-yl)methyl]acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-{[4-(dimethylamino)phenyl]methyl} acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]acetamid, 271

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-{[3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl]methyl} acetamid,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-sulfamoylphenyl)methyl]acetamid,

3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol, và

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

II. CÁC PHƯƠNG ÁN KHÁC THEO SÁNG CHẾ

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chất mang được dụng và lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình tạo ra hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian để tạo ra hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc dạng solvat của chúng.

Sáng chế đề cập đến được phẩm còn chứa tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến được phẩm, trong đó tác nhân trị liệu bổ sung là, ví dụ, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), chất phong bế thụ thể β -adrenergic, chất phong bế thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu, chất đối kháng aldosteron và hợp chất chứa mao địa hoàng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ hoặc hoạt tính apelin, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều trị dự phòng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Ví dụ về các bệnh hoặc các rối loạn có liên quan tới hoạt tính APJ và apelin có thể được ngăn ngừa, điều biến, hoặc điều trị theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh suy tim như bệnh suy tim mất bù cấp tính (ADHF), chứng rung nhĩ, bệnh động mạch vành, bệnh mạch ngoại vi, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, hội chứng trao đổi chất, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng huyết áp phổi, chứng rối loạn mạch não và các di chứng của nó, rối loạn tim mạch, chứng đau thắt ngực, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh đột quỵ, chứng nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp tính, tổn thương do thiếu máu cục bộ, chứng tái phát hẹp mạch, biến chứng mạch của bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh suy tim, bệnh động mạch vành, bệnh mạch ngoại vi, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, hội chứng trao đổi chất, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng huyết áp phổi, chứng rung nhĩ, chứng đau thắt ngực, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh đột quỵ, chứng nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp tính, tổn thương do thiếu máu cục bộ, chứng tái phát hẹp mạch, biến chứng mạch của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh suy tim như ADHF, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh tăng huyết áp, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều

trị dự phòng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh tăng huyết áp phổi, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng hội chứng động mạch vành cấp tính và bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị và/hoặc điều trị dự phòng dùng lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ, hoặc, tùy ý, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một một loại tác nhân trị liệu khác.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để dùng trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để dùng trong trị liệu để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ và apelin.

Theo phương án khác, sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ và apelin.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ và apelin, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh dùng lượng hữu hiệu trị liệu của tác nhân trị liệu thứ nhất và tác nhân trị liệu thứ hai, trong đó tác nhân trị liệu thứ nhất này là hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn, nếu tác nhân trị liệu thứ hai này, ví dụ, được chọn tác nhân có tính hướng cơ tim như chất chủ vận β -adrenergic (ví dụ, dobutamine).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp gồm hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu bổ sung để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp gồm hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu bổ sung để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ và apelin.

Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại tác nhân tim mạch khác và/hoặc một hoặc nhiều loại tác nhân trị liệu khác mà có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều tương tự, ở dạng liều riêng rẽ dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm. Loại tác nhân tim mạch khác có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với chất chủ vận APJ của sáng chế có thể là một, hai, ba hoặc nhiều tác nhân tim mạch được dùng qua đường miệng ở dạng liều tương tự, ở dạng liều riêng rẽ dùng qua đường miệng, hoặc bằng cách tiêm để tạo ra tác dụng dược lý có lợi khác.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba trong số các tác nhân trị liệu sau: chất chống tăng huyết áp, chất ức chế ACE, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, chất phong bế thụ thể angiotensin, chất phong bế kênh canxi, chất phong bế thụ thể β -adrenergic, thuốc lợi tiểu, chất giãn mạch như nitrat, chất chống xơ vữa động mạch, chất chống rối loạn mỡ máu, chất chống đái tháo đường, chất chống tăng glycoza huyết, chất chống tăng insulin huyết, chất chống huyết khối, chất chống bệnh vỡng mạc, chất chống bệnh thần kinh, chất chống bệnh thận, chất chống thiếu máu cục bộ, chất phong bế kênh canxi, chất chống béo phì, chất chống tăng lipit huyết, chất chống tăng triglyxerit huyết, chất chống tăng cholesterol huyết, chất chống tái phát hẹp van tim, chất chống bệnh tụy, chất làm giảm lipit, chất gây chán ăn, chất tăng cường trí nhớ, chất chống sa sút trí tuệ, chất tăng cường nhận thức, chất ức chế thèm ăn, chất điều trị bệnh suy tim, chất điều trị bệnh động mạch ngoại vi, chất điều trị khối u ác tính, và chất kháng viêm.

Theo phương án khác, tác nhân trị liệu bổ sung được sử dụng trong dược phẩm kết hợp hoặc phương pháp hoặc sử dụng kết hợp, được chọn từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, trong số các tác nhân trị liệu sau để điều trị bệnh suy tim: chất ức chế ACE, β -chất phong bế, thuốc lợi tiểu, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoits, chất ức chế thận tố, chất phong bế kênh canxi, chất đối kháng thụ thể angiotensin II, nitrat, hợp chất chứa mao địa hoàng, chất hướng cơ tim.

Sáng chế có thể được minh họa ở các phương án cụ thể khác mà không nằm ngoài phạm vi hoặc thuộc tính cơ bản của nó. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng kết hợp của các khía cạnh được ưu tiên theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng phương án bất kỳ và tất cả các phương án theo sáng chế có thể được kết hợp với phương án khác bất kỳ hoặc các phương án để mô tả các phương án bổ sung. Cũng cần phải hiểu rằng mỗi yếu tố riêng rẽ của các phương án chính là phương án độc lập của nó. Hơn thế nữa, yếu tố bất kỳ của một phương án có nghĩa là kết hợp với yếu tố bất kỳ và tất cả các yếu tố khác thu được từ phương án bất kỳ để mô tả phương án bổ sung.

III. HÓA HỌC

Trong toàn bộ bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, công thức hóa học hoặc tên gọi sẽ bao gồm tất cả chất đồng phân lập thể và dị cấu quang học và chất triệt quang của chúng mà tại đó các chất đồng phân như vậy tồn tại. Trừ khi có quy định khác, tất cả các dạng không đối xứng (chất đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang) và các dạng triệt quang đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Nhiều chất đồng phân dị hình chứa các liên kết đôi $C=C$, các liên kết đôi $C=N$, các hệ vòng, và các dạng tương tự cũng có thể có mặt trong hợp chất, và tất cả các chất đồng phân ổn định như vậy cũng được dự định trong phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân dị hình cis- và trans- (hoặc E- và Z-) của hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân hoặc dưới dạng đồng phân riêng rẽ. Hợp chất theo sáng chế có thể được tách ở các dạng quay quang/quang hoạt hoặc triệt quang. Các dạng quay quang/quang hoạt có thể được điều chế bằng cách phân giải các dạng triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu quay quang/quang hoạt. Tất cả các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế và hợp chất trung gian điều chế được từ nó được xem là một phần của sáng chế. Khi các sản phẩm đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang được điều chế, chúng có thể được tách bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Tùy thuộc vào các điều kiện của quy trình, các sản phẩm cuối theo sáng chế thu được hoặc ở dạng tự do (trung tính) hoặc ở dạng muối. Cả dạng tự do lẫn dạng muối của các sản phẩm cuối này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Nếu muốn, một dạng của hợp chất có thể được

chuyển hóa thành dạng khác. Bazo hoặc axit tự do có thể được chuyển hóa thành muối; muối này có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do hoặc muối khác; hỗn hợp chứa hợp chất đồng phân theo sáng chế có thể được tách thành các chất đồng phân riêng lẻ. Hợp chất theo sáng chế, dạng tự do và các muối của chúng, có thể tồn tại ở nhiều dạng hỗn biến, trong đó nguyên tử hydro được chuyển đổi sang các phân khác của các phân tử và các liên kết hóa học giữa các nguyên tử của các phân tử này được sắp xếp lại sau đó. Cần phải hiểu rằng tất cả các dạng hỗn biến, trong chừng mực chúng có thể tồn tại, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" hoặc "alkylen" được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocacbon béo bão hoà mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ, "C₁ đến C₁₂ alkyl" hoặc "C₁₋₁₂ alkyl" (hoặc alkylen), được dự định để bao gồm nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂ alkyl; "C₄ đến C₁₈ alkyl" hoặc "C₄₋₁₈ alkyl" (hoặc alkylen), được dự định để bao gồm nhóm C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, và C₁₈ alkyl. Ngoài ra, ví dụ, "C₁ đến C₆ alkyl" hoặc "C₁₋₆ alkyl" để chỉ alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hóa học khác. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, *t*-butyl), và pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl). Khi "C₀ alkyl" hoặc "C₀ alkylen" được sử dụng, nó được dự định để chỉ liên kết trực tiếp.

"Alkenyl" hoặc "alkenylen" được dự định để bao gồm mạch hydrocacbon có cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon cụ thể và một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến hai, liên kết đôi cacbon-cacbon mà có thể xảy ra tại điểm ổn định bất kỳ dọc theo mạch này. Ví dụ, "C₂ đến C₆ alkenyl" hoặc "C₂₋₆ alkenyl" (hoặc alkenylen), được dự định để bao gồm nhóm C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ alkenyl. Ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-metyl-2-propenyl, và 4-metyl-3-pentenyl.

"Alkynyl" hoặc "alkynylen" được dự định để bao gồm mạch hydrocacbon có cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, liên kết ba

cacbon-cacbon mà có thể xảy ra tại điểm ổn định bất kỳ dọc theo mạch này. Ví dụ, "C₂ đến C₆ alkynyl" hoặc "C₂₋₆ alkynyl" (hoặc alkynylen), được dự định để bao gồm nhóm C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ alkynyl; như etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và hexynyl.

Khi thuật ngữ "mạch hydrocacbon" được sử dụng, nó được dự định để bao gồm "alkyl", "alkenyl" và "alkynyl", trừ khi có quy định cụ thể.

Thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkyloxy" dùng để chỉ nhóm -O-alkyl. Ví dụ, "C₁ đến C₆ alkoxy" hoặc "C₁₋₆ alkoxy" (hoặc alkyloxy), được dự định để bao gồm nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ alkoxy. Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), và *t*-butoxy. Tương tự, "alkylthio" hoặc "thioalkoxy" là nhóm alkyl như được xác định trên đây với số nguyên tử cacbon cụ thể được gắn vào qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ, metyl-S- và etyl-S-.

"Halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iodo. "Haloalkyl" được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocacbon béo bão hoà mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số nguyên tử cacbon cụ thể, được thế bằng 1 hoặc nhiều halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl, pentacloetyl, 2,2,2-trifloetyl, heptaflopropyl, và heptaclopropyl. Ví dụ về haloalkyl cũng bao gồm "floalkyl" được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocacbon béo bão hoà mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số nguyên tử cacbon cụ thể, được thế bằng 1 hoặc nhiều nguyên tử flo.

"Haloalkoxy" hoặc "haloalkyloxy" là nhóm haloalkyl như được xác định trên đây với số nguyên tử cacbon cụ thể được gắn vào qua cầu nối oxy. Ví dụ, "C₁₋₆ haloalkoxy", được dự định để bao gồm nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ haloalkoxy. Ví dụ về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi, và pentaflloetoxi. Tương tự, "haloalkylthio" hoặc "thiohaloalkoxy" là nhóm haloalkyl như được xác định trên đây với số nguyên tử cacbon cụ thể được gắn vào qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ, triflometyl-S-, và pentaflloetyl-S-.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl được đóng mạch vòng, bao gồm một, hai hoặc nhiều hệ nhân vòng. Ví dụ, "C₃ đến C₆ xycloalkyl" hoặc "C₃₋₆ xycloalkyl" được dự định để bao gồm nhóm C₃, C₄, C₅, và C₆ xycloalkyl. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,

và norbornyl. Nhóm xycloalkyl mạch nhánh như 1-metylxcyclopropyl và 2-metylxcyclopropyl cũng nằm trong phạm vi xác định về "xycloalkyl". Thuật ngữ "xycloalkenyl" dùng để chỉ các nhóm alkenyl được đóng mạch vòng. C₄₋₆ xycloalkenyl được dự định để bao gồm các nhóm C₄, C₅, và C₆ xycloalkenyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vòng cacbon", "carboxycl", hoặc "gốc vòng cacbon" được dự định để chỉ nhân hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 cạnh ổn định bất kỳ hoặc nhân hydrocacbon hai vòng hoặc ba vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13 cạnh, nhân hydrocacbon bất kỳ trong số đó có thể là bão hoà, không bão hoà một phần, không bão hoà hoặc thơm. Ví dụ về các vòng cacbon như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, adamantyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, xyclooctadienyl, [3.3.0]bixyclooctan, [4.3.0]bixyclononane, [4.4.0]bixyclodecan (decalin), [2.2.2]bixyclooctan, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, anthraxenyl, và tetrahydronaphthyl (tetralin). Như nêu trên, các vòng được liên kết cầu nối cũng nằm trong phạm vi xác định về vòng cacbon (ví dụ, [2.2.2]bixyclooctan). Các vòng cacbon được ưu tiên, trừ khi có quy định cụ thể, là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, indanyl, và tetrahydronaphthyl. Khi thuật ngữ "vòng cacbon" được sử dụng, nó được dự định để bao gồm "aryl." Vòng được liên kết cầu nối xảy ra khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, nguyên tử cacbon nối hai nguyên tử cacbon không liền kề. Các cầu nối được ưu tiên là một hoặc hai nguyên tử cacbon. Lưu ý rằng cầu nối luôn chuyển hóa nhân một vòng thành nhân ba vòng. Khi nhân được liên kết cầu nối, các phần tử thế được đề cập đối với nhân này cũng có thể có mặt trên cầu nối.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhân cacbon hai vòng" hoặc "nhóm nhân cacbon hai vòng" được dự định để chỉ hệ nhân vòng cacbon có 9 hoặc 10 cạnh chứa hai vòng ngưng tụ và chứa nguyên tử cacbon. Trong số hai vòng ngưng tụ này, một vòng là vòng benzo được ngưng tụ thành vòng thứ hai; và vòng thứ hai này là vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh mà là bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà. Nhóm nhân cacbon

hai vòng có thể được gắn với nhóm mạch nhánh của nó ở nguyên tử cacbon bất kỳ để thu được cấu trúc ổn định. Nhóm nhân cacbon hai vòng được đề cập trong bản mô tả này có thể được thể trên nguyên tử cacbon bất kỳ nếu hợp chất thu được là dạng ổn định. Ví dụ về nhóm nhân cacbon hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, naphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, và indanyl.

Nhóm "aryl" dùng để chỉ hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng bao gồm, ví dụ, phenyl, và naphthyl. Các gốc aryl là đã biết và được mô tả, ví dụ, trong Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007). " C_{6-10} aryl" được dùng để chỉ phenyl và naphthyl.

Thuật ngữ "benzyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ nhóm metyl mà trên đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm phenyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị vòng", "heterocycl", hoặc "nhóm dị vòng" được dự định để chỉ nhân dị vòng đa vòng một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhân dị vòng đa vòng có 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cạnh ổn định mà là bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà hoàn toàn, và chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S; và bao gồm nhóm đa vòng bất kỳ trong đó nhân dị vòng bất kỳ trong số các nhân dị vòng nêu trên được ngưng tụ thành vòng benzen. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, $N \rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thể hoặc không được thể (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thể khác, nếu đã được xác định). Nhân dị vòng có thể được gắn với nhóm mạch nhánh của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ để thu được cấu trúc ổn định. Nhân dị vòng được đề cập trong bản mô tả này có thể được thể trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là dạng ổn định. Nguyên tử nitơ trong dị vòng có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Tốt hơn, nếu tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này sẽ không nằm liền kề với nhau. Tốt hơn, nếu tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng không lớn hơn 1. Khi thuật ngữ "dị vòng" được sử dụng, nó được dự định để bao gồm heteroaryl.

Ví dụ về dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinyl, azetidiny, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl,

benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimitazoliny, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carboliny, chromanyl, chromenyl, xinoliny, decahydroquinoliny, 2H,6H-1,5,2-dithiaziny, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, imidazolopyridiny, indolny, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, isothiazolopyridiny, isoxazolyl, isoxazolopyridiny, metylendioxyphenyl, morpholiny, naphthyridiny, octahydroisoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidiny, oxazolyl, oxazolopyridiny, oxazolidinyperimidiny, oxindolyl, pyrimidiny, phenanthridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, phtalaziny, piperaziny, piperidiny, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridiny, puriny, pyranly, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyrazolopyridiny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyrolidiny, pyroliny, 2-pyrolidonyl, 2H-pyrolly, pyrolly, quinazoliny, quinoliny, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, 6H-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thiazolopyridiny, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triaziny, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, và xantenyl. Dị vòng cũng bao gồm vòng ngưng tụ và hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Ví dụ về dị vòng có 5 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridiny, furanyl, thienyl, pyrolly, pyrazolyl, pyraziny, piperaziny, piperidiny, imidazolyl, imidazolidiny, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholiny, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidiny, tetrahydrofuranyl, thiadiaziny, thiadiazolyl, thiazolyl, triaziny, triazolyl, benzimitazolyl, 1H-indazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoquinoliny, octahydroisoquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, isoxazolopyridiny, quinazoliny,

quinolinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, và pyrazolopyridinyl.

Ví dụ về dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl. Dị vòng có 5 đến 6 cạnh cũng bao gồm vòng ngưng tụ và hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị nhân hai vòng" hoặc "nhóm dị nhân hai vòng" được dự định để chỉ hệ nhân dị vòng có 9 hoặc 10 cạnh ổn định chứa hai vòng ngưng tụ và chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Trong số hai vòng ngưng tụ này, một vòng là nhân thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm vòng heteroaryl có 5 cạnh, vòng heteroaryl có 6 cạnh hoặc vòng benzo, mỗi vòng này được ngưng tụ thành vòng thứ hai. Vòng thứ hai là nhân một vòng có 5 hoặc 6 cạnh mà là bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc không bão hoà, và bao gồm dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (với điều kiện vòng thứ nhất không phải là vòng benzo khi vòng thứ hai là vòng cacbon).

Nhóm dị nhân hai vòng có thể được gắn với nhóm mạch nhánh của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ để thu được cấu trúc ổn định. Nhóm dị nhân hai vòng được đề cập trong bản mô tả này có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là dạng ổn định. Tốt hơn, nếu tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này là không liên kết với nhau. Tốt hơn, nếu tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm dị nhân hai vòng là, nhưng không chỉ giới hạn ở, quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, 1*H*-indazolyl, benzimidazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, chromanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny, và 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" được dự định để chỉ hydrocacbon thơm một vòng và đa vòng ổn định bao gồm ít nhất một thành

viên vòng nguyên tử khác loại như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolyl, benzodioxolanyl, và benzodioxan. Các nhóm heteroaryl được thế hoặc không được thế. Nguyên tử nitơ được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, nếu đã được xác định). Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, $N \rightarrow O$ và $S(O)_p$, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2).

Ví dụ về heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl.

Các vòng được liên kết cầu nối cũng nằm trong phạm vi xác định về dị vòng. Vòng được liên kết cầu nối xảy ra khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, nguyên tử (tức là, C, O, N, hoặc S) nối hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liên kề. Ví dụ về các vòng được liên kết cầu nối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ, và nhóm cacbon-nitơ. Lưu ý rằng cầu nối luôn chuyển hóa nhân một vòng thành nhân ba vòng. Khi một vòng được liên kết cầu nối, các phần tử thế được mô tả cho vòng cũng có thể có mặt trên cầu nối này.

Thuật ngữ "ion trái dấu" được sử dụng để chỉ các loại tích điện âm như clorua, bromua, hydroxit, axetat, và sulfat hoặc các loại tích điện dương như natri (Na^+), kali (K^+), amoni ($R_nNH_m^+$ trong đó $n=0-4$ và $m=0-4$) và các loại tương tự.

Khi vòng có đường chấm được sử dụng trong cấu trúc vòng, thì điều này chỉ ra rằng cấu trúc vòng này có thể là bão hoà, bão hoà một phần hoặc không bão hoà.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm bảo vệ amin" nghĩa là nhóm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ để bảo vệ các nhóm amin mà là ổn định đối với chất khử este, hydrazin được thế đôi, R4-M và R7-M, ái nhân, chất khử hydrazin, chất hoạt hóa, bazơ mạnh, bazơ gây cản trở amin và chất đóng mạch vòng. Các nhóm bảo vệ amin như

vậy phù hợp với các tiêu chí được nêu trong Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) and *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), phần mô tả của tài liệu đó được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn. Ví dụ về các nhóm bảo vệ amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau: (1) dạng axyl như formyl, trifloaxetyl, phtalyl, và p-toluenulfonyl; (2) dạng carbamat thơm như benzyloxycarbonyl (Cbz) và benzyloxycarbonyl được thế, 1-(p-biphenyl)-1-metyloxy carbonyl, và 9-fluorenylmetyloxy carbonyl (Fmoc); (3) dạng carbamat béo như *tert*-butyloxycarbonyl (Boc), etoxy carbonyl, diisopropylmetyloxy carbonyl, và alyloxycarbonyl; (4) dạng alkyl carbamat vòng như xyclopentyloxy carbonyl và adamantyloxy carbonyl; (5) dạng alkyl như triphenylmetyl và benzyl; (6) trialkylsilan như trimetylsilan; (7) dạng chứa thiol như phenylthiocarbonyl và dithiasucxinoyl; và (8) dạng alkyl như triphenylmetyl, metyl, và benzyl; và dạng alkyl được thế như 2,2,2-tricloetyl, 2-phenyletyl, và *t*-butyl; và dạng trialkylsilan như trimetylsilan.

Như được đề cập trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thế" có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm không phải là hydro, với điều kiện các hóa trị bình thường được duy trì và việc thay thế này dẫn đến tạo ra hợp chất ổn định. Các liên kết đôi trong vòng, như được sử dụng trong bản mô tả này, là các liên kết đôi mà được tạo ra giữa hai nguyên tử nhân liền kề (ví dụ, C=C, C=N, hoặc N=N).

Trong các trường hợp trong đó có các nguyên tử nitơ (ví dụ, amin) trên hợp chất theo sáng chế, các nguyên tử này có thể được chuyển hóa thành các N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hóa (ví dụ, mCPBA và/hoặc hydro peroxit) để thu được hợp chất khác theo sáng chế. Do đó, các nguyên tử nitơ đã được thể hiện và yêu cầu bảo hộ được xem là bao gồm cả nguyên tử nitơ đã được thể hiện và dẫn xuất N-oxit (N→O) của nó.

Khi biến bất kỳ xảy ra nhiều hơn một lần trong phần tử hoặc công thức bất kỳ cho hợp chất, định nghĩa của nó ở mỗi trường hợp là độc lập với định nghĩa của nó ở mọi trường hợp khác. Do đó, ví dụ, nếu nhóm này được thể hiện là được thế bằng 0-3 R, thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng tối đa 3 nhóm R, và ở mỗi trường hợp R được chọn độc lập từ phần định nghĩa về R.

Khi liên kết với phần tử thế được thể hiện là bất chéo liên kết nối hai nguyên tử trong vòng, thì phần tử thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng. Khi phần tử thế được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử trong đó phần tử thế này được liên kết với phần còn lại của hợp chất có công thức đã cho, thì phần tử thế này có thể được liên kết qua nguyên tử bất kỳ trong phần tử thế này.

Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến chỉ được chấp nhận nếu các kết hợp đó tạo ra hợp chất ổn định.

Cụm từ "được dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều lượng mà, nằm trong phạm vi của đánh giá trong y học, là thích hợp dùng để tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây ra độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, và/hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "muối được dụng" để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của chúng. Ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của axit hữu cơ và vô cơ của các nhóm bazơ như amin; và kiềm hoặc các muối hữu cơ của các nhóm axit như axit carboxylic. Muối được dụng bao gồm các muối không độc hoặc các muối amoni bậc bốn thông thường của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường như vậy bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ như clohydric, bromhydric, sulfuric, sulfamic, phosphoric, và nitric; và các muối được điều chế từ axit hữu cơ như axetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenulfonic, metansulfonic, etan disulfonic, oxalic, và isethionic, và các axit tương tự.

Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp chứa cả hai; nói chung, môi trường không phải là

nước giống ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được ưu tiên. Danh mục của các muối thích hợp tìm được trong Allen, Jr., L.V., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), phần mô tả của tài liệu đó được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, hợp chất có công thức I có thể có dạng tiền dược chất. Hợp chất bất kỳ mà sẽ được chuyển hóa *in vivo* để thu được hoạt chất sinh học (tức là, hợp chất có công thức I) là tiền dược chất trong phạm vi và nội dung của sáng chế. Các dạng khác nhau của tiền dược chất đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất như vậy, xem trong:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); and
- f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Hợp chất chứa nhóm carboxy có thể tạo ra các este dễ thủy phân về mặt sinh lý học mà dùng làm tiền dược chất bằng cách được thủy phân trong cơ thể để tạo ra bản thân hợp chất có công thức I. Tốt hơn là, tiền dược chất như vậy được dùng qua đường miệng do sự thủy phân trong nhiều trường hợp xảy ra chủ yếu dưới tác động của các enzym tiêu hóa. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được sử dụng tại nơi bản thân este hoạt động, hoặc trong các trường hợp tại đó quá trình thủy phân xảy ra trong máu. Ví dụ về các este dễ thủy phân về mặt sinh lý học của hợp chất có công thức I bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylbenzyl, 4-metoxymethyl, indanyl, phtalyl, metoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxy-C₁₋₆alkyl (ví dụ, axetoxymethyl, pivaloyloxymethyl hoặc propionyloxymethyl), C₁₋₆alkoxycarbonyloxy-C₁₋₆alkyl (ví dụ, metoxycarbonyl-oxymethyl hoặc etoxycarbonyloxymethyl, glyxyloxymethyl, phenylglyxyloxymethyl, (5-metyl-2-oxo-1,3-

dioxolen-4-yl)-metyl), và các este dễ thủy phân về mặt sinh lý học khác đã biết được sử dụng, ví dụ, trong lĩnh vực penixilin và cephalosporin. Các este như vậy có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này.

Quy trình điều chế tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực này và được mô tả trong, ví dụ, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Sáng chế được dự định để bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử xảy ra trong hợp chất theo sáng chế. Chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Thông qua các ví dụ chung và không chỉ giới hạn ở, chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri và triti. Chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được đề cập trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu bằng đồng vị thích hợp thay vào chỗ chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng theo cách khác.

Thuật ngữ "solvat" nghĩa là sự kết hợp về mặt vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi, dù là hữu cơ hoặc vô cơ. Sự kết hợp về mặt vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân tách, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong lưới tinh thể của tinh thể rắn. Phân tử dung môi trong solvat có thể có mặt với sự sắp xếp theo quy tắc và/hoặc sắp xếp không theo trật tự. Solvat có thể chứa lượng theo hệ số tỷ lệ hoặc lượng không theo hệ số tỷ lệ của phân tử dung môi. "Solvat" bao gồm cả pha dung dịch và các solvat dễ phân tách. Các solvat được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrat, etanolat, metanolat, và isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa là đã biết thông thường trong lĩnh vực này.

Các chữ viết tắt như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định như sau: "1 x" cho cho một, "2 x" cho hai lần, "3 x" cho ba lần, "°C" cho độ C, "eq" cho đương

lượng hoặc các đương lượng, "g" cho gam hoặc nhiều gam, "mg" cho miligam hoặc nhiều miligam, "L" cho lít hoặc nhiều lít, "mL" cho millilit hoặc nhiều millilit, "μL" cho microlit hoặc nhiều microlit, "N" cho bình thường, "M" cho mol, "mmol" cho milimol hoặc nhiều millimol, "min" cho phút hoặc nhiều phút, "h" cho giờ hoặc h, "rt" cho nhiệt độ trong phòng, "RT" cho thời gian lưu, "atm" cho khí quyển, "psi" cho pao cho mỗi in² vuông, "conc." cho cô đặc, "aq" cho "nước", "sat" hoặc "sat'd" cho bão hoà, "MW" cho phân tử lượng, "mp" cho điểm nóng chảy, "MS" hoặc "Mass Spec" cho phổ khối, "ESI" cho phổ khối phun điện ion hoá, "HR" cho phân giải cao, "HRMS" cho phổ khối phân giải cao, "LCMS" cho phổ khối sắc ký lỏng, "HPLC" cho sắc ký lỏng cao áp, "RP HPLC" cho HPLC pha đảo, "TLC" hoặc "tlc" cho phương pháp sắc ký bản mỏng, "NMR" cho quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân, "nOe" cho phổ học hạt nhân Overhauser có hiệu lực, "¹H" cho proton, "δ" cho đen-ta, "s" cho vạch đơn, "d" cho vạch đôi, "t" cho vạch ba, "q" cho vạch bốn, "m" cho vạch bội, "br" cho rộng, "Hz" cho hertz, và "α", "β", "R", "S", "E", "Z" và "ee" là các tên gọi hóa học lập thể là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

AcOH hoặc HOAc	Axit axetic
CAN	Axetonitril
Alk	Alkyl
BBr ₃	Bo tribromua
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
chất phản ứng BOP	benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamin)phosphoni hexaflophosphat
Bu	butyl
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol

Cbz	carbobenzyloxy
CDCl ₃	deutero-cloform
CD ₃ OD	deutero-metanol
CDI	1,1'-cacbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂	diclometan
CH ₃ CN	axetonitril
CHCl ₃	cloform
CO ₂	cacbon dioxit
DCM	diclometan
DIEA, DIPEA hoặc bazo Hunig	diisopropyletylamin
DMF	dimetyl formamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
Et	etyl
Et ₃ N hoặc TEA	trietylamin
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
HCl	axit clohydric
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
K ₂ HPO ₄	kali hydrophosphat
LCMS	phổ khối sắc ký lỏng
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
LG	nhóm rời chuyển
Me	metyl
MeOH	metanol
MgSO ₄	magie sulfat
MsOH hoặc MSA	axit metylsulfonic

NaCl	natri clorua
Na ₂ CO ₃	natri cacbonat
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NH ₃	amoniac
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OAc	amoni axetat
Pd(OAc) ₂	paladi(II) axetat
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
PG	nhóm bảo vệ
Ph	phenyl
Pr	propyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>i</i> -PrOH hoặc IPA	isopropanol
Rt	thời gian lưu
SiO ₂	silic oxit
SFC	sắc ký lỏng siêu đến hạn
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TiCl ₄	titan tetracolorua
T3P [®]	anhydrit vòng của axit 1-propanphosphonic

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hoá hữu cơ, hoặc bằng các phương pháp biến thể của chúng như đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi hoặc

hỗn hợp dung môi thích hợp cho các chất phản ứng và các nguyên liệu được sử dụng và thích hợp để chuyển hóa được thực hiện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ cần phải hiểu rằng chức có mặt trên phân tử cần được làm phù hợp với phương pháp chuyển hóa được đề xuất. Điều này đôi khi sẽ đòi hỏi việc đánh giá để cải biến trình tự của các bước tổng hợp hoặc để chọn lọc một sơ đồ quy trình cụ thể trong số các quy trình khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Hợp chất mới theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và kỹ thuật được mô tả trong phần này. Ngoài ra, trong phần mô tả về các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, cần phải hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm việc lựa chọn dung môi, khí quyển phản ứng, nhiệt độ phản ứng, thời gian thử nghiệm và các phương pháp xử lý, được lựa chọn là các chuẩn điều kiện cho phản ứng đó, mà được hiểu một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc giới hạn ở các phân tử thể là tương hợp với các điều kiện phản ứng sẽ được hiểu một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các phương pháp thay thế sau đó cần được sử dụng.

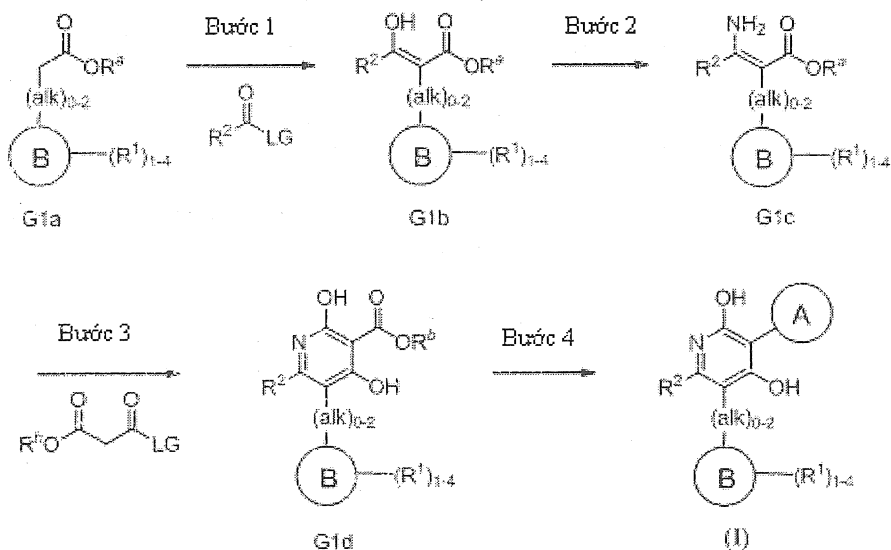
Tổng hợp

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các quy trình được lấy làm ví dụ được mô tả trong các sơ đồ và các ví dụ xử lý sau, cũng như tài liệu đã công bố liên quan các phương pháp mà được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Chất phản ứng và các phương pháp được lấy làm ví dụ cho các phản ứng này xuất hiện dưới đây và trong các ví dụ xử lý. Sự bảo vệ và khử bảo vệ trong các quy trình dưới đây có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết thông thường trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Các phương pháp tổng hợp hữu cơ và biến đổi nhóm chức chung tìm được trong: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al, eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*

II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), và các tài liệu viện dẫn trong đó.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Bước 1 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G1b bằng cách làm ngưng tụ este có công thức G1a với axit $\text{R}^2\text{CO-LG}$, trong đó LG là nhóm dời chuyển (như halogen và các nhóm tương tự). Dung môi được ưu tiên là các ete (như tetrahydrofuran, dioxan và các dung môi tương tự) và các dung môi không proton phân cực (như N,N-dimetylformamit). Bazơ được ưu tiên là các amit kim loại (như lithi bis(trimetylsilyl)amit và lithi diisopropylamit và các amit tương tự) và kim loại hydrua (như natri hydrua và các kim loại hydrua tương tự).

Bước 2 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G1c bằng cách ngưng tụ hợp chất có công thức G1b với amoniac. Nguồn amoniac được ưu tiên là amoniac (khí) hoặc các muối của chúng (như amoni axetat, amoni format và các muối tương tự). Dung môi được ưu tiên là các rượu (như metanol, etanol và các rượu tương tự).

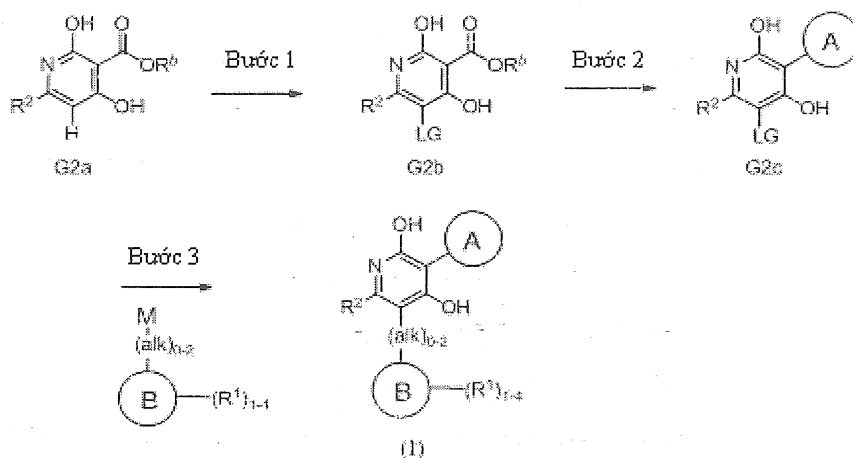
Bước 3 mô tả quy trình điều chế hợp chất pyridin có công thức G1d từ hợp chất có công thức G1c bằng cách ngưng tụ với các dẫn xuất malonat $\text{R}^b\text{OCOCH}_2\text{CO-LG}$, trong đó LG là nhóm dời chuyển (như halogen hoặc alkoxit như etoxit và các nhóm

tương tự) với sự có mặt của bazơ. Quy trình có thể được thực hiện trong một bước, hoặc từng bước. Dung môi được ưu tiên cho bước thứ nhất của quy trình hai bước là dung môi halogen hóa (như DCM và các nhóm tương tự), ete (như tetrahydrofuran, dioxan và các nhóm tương tự) và nước. Bazơ được ưu tiên cho bước đầu tiên của quy trình hai bước là amin bậc ba (như TEA, DIEA và các nhóm tương tự) và cacbonat, bicarbonat của kim loại kiềm, hydroxit (như natri cacbonat, natri bicarbonat, natri hydroxit và các nhóm tương tự). Dung môi được ưu tiên cho bước thứ hai và cho quy trình một bước là rượu (như MeOH và EtOH và các nhóm tương tự). Bazơ được ưu tiên cho bước thứ hai và cho quy trình một bước là alkoxit kim loại kiềm (như natri etoxit và các nhóm tương tự).

Bước 4 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách chuyển hóa este của hợp chất có công thức G1d thành dị vòng. Việc chuyển hóa hợp chất có công thức G1d thành hợp chất có công thức (I) có thể được thực hiện trong một bước hoặc trong vài bước, tùy thuộc vào dị vòng. Este có công thức G1d có thể được ngưng tụ nguyên chất với N'-hydroxy imidamit để tạo ra 1,2,4-oxadiazol trong một bước. Theo cách khác, trong quy trình hai bước este có công thức G1d có thể được ngưng tụ với hydrazin với sự có mặt của dung môi rượu (như metanol và các chất tương tự) để tạo ra hydrazit, sau đó hydrazit được ngưng tụ với axit với sự có mặt của các chất phản ứng loại nước (như T3P®, EDC và các chất tương tự) và dung môi trơ (như dioxan, EtOAc và các chất tương tự) để tạo ra 1,3,4-oxadiazol. Theo cách khác, hydrazit có thể được ngưng tụ với imidat trong dung môi rượu (như isopropanol và các chất tương tự) với sự có mặt của amin bậc ba (như TEA, DIEA và các hợp chất tương tự) để tạo ra 1,3,4-triazol.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



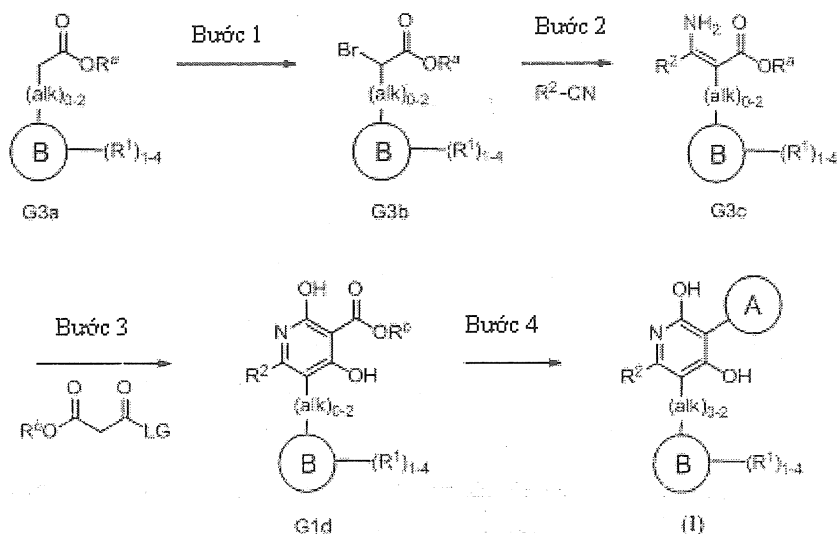
Bước 1 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G2b từ hợp chất có công thức G2a (được điều chế như được mô tả trong W2007/197478), trong đó LG là nhóm rời chuyển (như halogen, tốt hơn là brom). Chất phản ứng được ưu tiên để đưa vào nhóm rời chuyển là các nguồn brom (như nguyên tố brom và NBS và các nguồn tương tự). Dung môi được ưu tiên là các dung môi halogen hóa (như DCM và các dung môi tương tự).

Bước 2 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G2c từ hợp chất có công thức G2b và là tương tự với Bước 4 trong Sơ đồ 1.

Bước 3 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách ngẫu hợp chất phản ứng hữu cơ - kim loại $M-(alk)_{0-2}-\square-(R^1)_{1-4}$ với hợp chất có công thức G2c. Tốt hơn là, chất phản ứng hữu cơ - kim loại $M-(alk)_{0-2}-\square-(R^1)_{1-4}$ được tạo ra bằng cách cho axit alkylboronic hoặc este $B(HO\text{ hoặc }C)_2-(alk)_{0-2}-\square-(R^1)_{1-4}$, $R = H$ hoặc alkyl, phản ứng với chất xúc tác kim loại chuyển tiếp (như $Pd(PPh_3)_4$ và $Pd(OAc)_2$ và các chất xúc tác tương tự). Dung môi được ưu tiên là các ete (như tetrahydrofuran, dioxan và các dung môi tương tự), các dung môi không proton (như toluen và các dung môi tương tự) và nước. Bazơ được ưu tiên là cacbonat, bicacbonat của kim loại kiềm (như natri cacbonat, natri bicacbonat và các bazơ tương tự).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Bước 1 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G3b bằng cách bromua hóa este có công thức G3a. Nguồn brom được ưu tiên là brom nguyên tố và NBS và các nguồn tương tự. Dung môi được ưu tiên là các ete (như tetrahydrofuran, dioxan và các dung môi tương tự). Bazơ được ưu tiên là các amit của kim loại (như lithi bis(trimetylsilyl)amit và lithi diisopropylamit và các bazơ tương tự) và kim loại hydrua (như natri hydrua và các bazơ tương tự).

Bước 2 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G3c từ hợp chất có công thức G3b bằng cách ngưng tụ với nitril $R^2\text{-CN}$ với sự có mặt của kim loại chuyển tiếp. Kim loại chuyển tiếp được ưu tiên là kẽm, và chất đồng xúc tác (kẽm oxit, alkyl sulfonic các axit và các chất tương tự) có thể được sử dụng. Dung môi trơ như các ete (như tetrahydrofuran, dioxan và các dung môi tương tự) và các dung môi không proton (như toluen và các dung môi tương tự) có thể được sử dụng, tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong điều kiện nguyên chất.

Bước 3 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức G3d từ hợp chất có công thức G3c và là tương tự với Bước 3 trong Sơ đồ 1.

Bước 4 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức G3d và là tương tự với Bước 4 trong Sơ đồ 1.

IV. Sinh học

Thụ thể APJ được phát hiện ra năm 1993 dưới dạng thụ thể bắt cặp với G protein (GPCR) độc thân và sau đó nhận thấy rằng peptit apelin là phối tử nội sinh của nó. Nó thuộc lớp A của GPCR và có cấu trúc 7 miền vận chuyển màng, có tính tương đồng trình tự lớn nhất với thụ thể angiotensin AT1 (xem Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010)). APJ được biểu hiện trong nhiều loại mô ngoại vi và CNS khác nhau, và có sự biểu hiện tương đối cao ở tế bào nội mô nhau thai, cơ tim, mạch, các tế bào cơ trơn cũng như tế bào cơ tim (Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211(2005)). Peptit apelin ban đầu được xác định trong dịch chiết dạ dày bò và đến nay vẫn có phối tử nội sinh đã biết duy nhất và chất chủ vận của thụ thể APJ (Tatemoto, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255:471-476 (1998)). Sự biểu hiện của mô của gen apelin phản ánh một cách chặt chẽ kiểu biểu hiện của APJ và đã được giả thiết về tác động theo kiểu tự tiết hoặc cận tiết, thường được lấy làm ví dụ bằng cách tham khảo "hệ apelin-APJ". Gen apelin mã hóa 77 sản phẩm tiền thân peptit của axit amin mà được phân giải để tạo ra peptit tiết trưởng thành đang trải qua quá trình phân giải tiếp bằng protein phân giải tạo ra các mảnh đầu tận cùng C ngắn hơn. Apelin-36, -17 và -13 là các dạng hoạt tính chính với dạng apro-13 được pyroglutamat là dạng ổn định nhất và có nhiều nhất trong mô tim (Maguire, J.J. et al., *Hypertension*, 54(3):598-604 (2009)). Apelin có chu kỳ bán rã rất ngắn, ước tính ít hơn 5 phút (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Việc hoạt hóa thụ thể APJ được biết là ức chế mức AMP vòng (cAMP) do forskolin kích thích theo cách nhạy cảm với độc tố bệnh ho gà, chỉ ra sự bắt cặp với protein Gi. Ái lực gắn kết của apelin và trị số EC₅₀ trong thử nghiệm cAMP được báo cáo là nằm trong khoảng dưới nanomol (xem Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342(2010)). Ngoài việc ức chế cAMP, sự hoạt hóa thụ thể APJ cũng dẫn đến việc phục hồi β -arrestin, tiếp nhận thụ thể và hoạt hóa kinaza được kiểm soát ngoại bào (ERK - extracellular -regulated kinase) (xem Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211 (2005)). Những cơ chế tạo tín hiệu nào góp phần vào việc điều hòa hiệu ứng sinh lý xuôi dòng của apelin hiện nay vẫn không rõ ràng. Thụ thể APJ đã cho thấy tương tác với thụ thể AT1. Mặc dù apelin không gắn kết AT1 và angiotensin II không gắn kết APJ, đã có giả định rằng các tác động sinh lý học nhất định của apelin được gây ra, ít nhất là một

phần, bởi chất đối kháng chức năng của con đường thụ thể angiotensin II và AT1 (Chun, A.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008)).

Cũng mong muốn và tốt hơn là tìm ra hợp chất có đặc điểm có lợi và cải thiện so với các chất điều trị HF đã biết, ở một hoặc nhiều đặc điểm sau được đưa ra dưới dạng ví dụ, và không được dự định giới hạn ở: (a) đặc tính dược động học, bao gồm độ sinh khả dụng qua đường miệng, chu kỳ bán rã, và mức thải trừ; (b) đặc tính dược học; (c) yêu cầu về liều lượng; (d) các yếu tố làm giảm đặc điểm đỉnh đến đáy của nồng độ thuốc trong máu; (e) các yếu tố làm tăng nồng độ của dược chất ở thụ thể; (f) các yếu tố làm giảm khả năng xảy ra sự tương tác thuốc-thuốc lâm sàng; (g) các yếu tố làm giảm khả năng tác dụng phụ bất lợi, bao gồm độ chọn lọc và các đích sinh học khác; và (h) chỉ số điều trị được cải thiện.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh nhân" bao gồm tất cả các loài động vật có vú.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" được dùng để chỉ người hoặc sinh vật không phải là người bất kỳ mà có thể có lợi từ việc điều trị bằng chất chủ vận APJ. Đối tượng được lấy làm ví dụ bao gồm người ở độ tuổi bất kỳ có các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh suy tim và các di chứng của nó, chứng đau thắt ngực, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, chứng nhồi máu cơ tim, tổn thương do thiếu máu cục bộ, chứng tái phát hẹp mạch, bệnh tăng huyết áp, biến chứng mạch của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì hoặc chứng nhiễm nội độc tố huyết, bệnh đột quỵ, cũng như bệnh xơ vữa động mạch, bệnh động mạch vành, hội chứng động mạch vành cấp tính, và/hoặc chứng rối loạn mỡ máu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị" hoặc "việc điều trị" bao gồm việc điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, và bao gồm: (a) ức chế tình trạng bệnh lý, nghĩa là, kìm hãm bệnh lý phát triển; và/hoặc (b) thuyên giảm tình trạng bệnh lý, nghĩa là, làm đẩy lùi tình trạng bệnh lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị dự phòng" hoặc "ngăn ngừa" bao gồm việc điều trị ngăn ngừa tình trạng bệnh lý cận lâm sàng ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, nhằm làm giảm khả năng xuất hiện tình trạng bệnh lý lâm sàng. Các bệnh nhân được chọn để điều trị ngăn ngừa trên cơ sở các yếu tố được biết là làm tăng nguy cơ

mắc tình trạng bệnh lý lâm sàng so với quần thể chung. Các phương pháp "điều trị dự phòng" có thể được chia thành (a) ngăn ngừa nguyên phát và (b) ngăn ngừa thứ phát. Ngăn ngừa nguyên phát được xác định là việc điều trị ở đối tượng vẫn chưa có tình trạng bệnh lý lâm sàng, trong khi đó ngăn ngừa thứ phát được xác định là việc ngăn ngừa sự xuất hiện thứ phát tình trạng bệnh lý lâm sàng giống nhau hoặc tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "làm giảm rủi ro" bao gồm các phương pháp điều trị làm giảm tỷ lệ mắc phải sự phát triển của tình trạng bệnh lý lâm sàng. Như vậy, các phương pháp điều trị ngăn ngừa nguyên phát và thứ phát là ví dụ về việc làm giảm rủi ro.

"Lượng hữu hiệu trị liệu" được dự định để bao gồm lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả khi được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp để điều biến APJ và/hoặc để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn được nêu trong bản mô tả này. Khi được dùng cho hỗn hợp, thuật ngữ này được dùng để chỉ lượng kết hợp của các thành phần hoạt tính mà thu được tác dụng điều trị hoặc ngăn ngừa, cho dù được dùng kết hợp, lần lượt, hoặc đồng thời.

A. PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM

Thử nghiệm sự tích tụ cAMP nội bào

Các tế bào HEK293 biểu hiện ổn định thụ thể APJ của người được sử dụng để đánh giá hoạt tính của hợp chất. Các tế bào đã nuôi cấy được tách ra và tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm thử nghiệm sự phát huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất cAMP (HTRF) (Cisbio cat; #62AM4PEJ). Thử nghiệm này được thực hiện trong các đĩa thử nghiệm có 384 lỗ (Perkin-Elmer; cat #6008289) theo quy trình thử nghiệm do nhà sản xuất cung cấp. Dung dịch pha loãng theo chuỗi chứa hợp chất cùng với dung dịch đệm thử nghiệm chứa 0,2nM IBMX và 2 μ M forskolin được bổ sung vào mỗi lỗ chứa 5.000 tế bào và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, chất phản ứng cAMP D2 được bổ sung trong dung dịch đệm ly giải tiếp đó là kháng thể EuK (Cisbio; cat #62AM4PEJ) và được ủ trong 60 phút. Tỷ lệ phát huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng huỳnh quang kế. Nồng độ cAMP nội bào (sự ức chế được kích thích bởi hợp chất sự tạo ra cAMP do forskolin gây ra) được tính toán bằng cách ngoại suy từ đường cong chuẩn bằng cách sử dụng các nồng độ cAMP đã biết. Các trị số EC_{50} thu được bằng cách

làm phù hợp dữ liệu vào đường cong nồng độ-đáp ứng sigma với độ dốc biến đổi. Sự ức chế có thể đạt được tối đa của mức cAMP do forskolin gây ra ($Y_{\max}$) cho mỗi hợp chất được biểu hiện dưới dạng phần trăm tương đối của mức ức chế đạt được bằng cách sử dụng apelin-13 ((Pyr1)apelin-13) peptit được pyroglutamat hóa, mà đã được thiết lập đến 100%.

Hợp chất trong ví dụ được đề cập dưới đây được thử nghiệm trong thử nghiệm APJ *in vitro* nêu trên và đã phát hiện có hoạt tính AMP vòng APJ của người (hcAMP). Trị số EC_{50} của mỗi hợp chất được thể hiện trong đoạn cuối của phần mô tả về ví dụ.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính như chất chủ vận của thụ thể APJ, và, do đó, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh có liên quan tới hoạt tính APJ. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú, tốt hơn là người, để điều trị nhiều tình trạng bệnh lý và các rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh suy tim, bệnh động mạch vành, bệnh mạch ngoại vi, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, hội chứng trao đổi chất và các di chứng của nó, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng huyết áp phổi, chứng rối loạn mạch não, chứng rung nhĩ, chứng đau thắt ngực, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh đột quỵ, chứng nhồi máu cơ tim, hội chứng động mạch vành cấp tính, tổn thương do thiếu máu cục bộ, chứng tái phát hẹp mạch, biến chứng mạch của bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì.

Hoạt tính sinh học của hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế được xác định bằng thử nghiệm đã mô tả ở trên được thể hiện ở phần cuối của mỗi ví dụ. Khoảng hiệu lực của EC_{50} theo APJ cAMP là như sau: A = 0,01 - 10 nM; B = 10,01 - 100 nM; C = 100,01 - 300 nM.

V. DƯỢC PHẨM, CHẾ PHẨM VÀ HỖN HỢP

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho mục đích bất kỳ trong số các mục đích được đề cập trong bản mô tả này bằng cách thích hợp bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng, như viên nén, viên nang (mỗi dạng này bao gồm chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc chế phẩm giải phóng theo thời gian), viên tròn, bột, hạt, cốm ngọt, cốm thuốc, huyền phù (bao gồm huyền phù có kích thước nano, vi huyền phù, dạng phân tán sấy phun), sirô, và nhũ tương; dùng dưới lưỡi; trong miệng; ngoài đường tiêu hóa, như tiêm dưới da,

trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc trong khớp, hoặc truyền (ví dụ, ở dạng dung dịch hoặc huyền phù tiêm nước hoặc không nước vô trùng); dùng bằng mũi, bao gồm dùng cho màng (nhày) của mũi, như bằng cách xịt hít; khu trú, như ở dạng kem hoặc thuốc mỡ; hoặc dùng qua trực tràng như ở dạng thuốc đạn. Chúng có thể được dùng riêng lẻ, nhưng nói chung sẽ được dùng với chất mang được dụng được chọn trên cơ sở đường dùng đã chọn và thực hành được phẩm tiêu chuẩn.

Thuật ngữ "dược phẩm" có nghĩa là dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một chất mang được dụng bổ sung. "Chất mang được dụng" được dùng để chỉ môi trường thường được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối hoạt chất sinh học đến các động vật, cụ thể là động vật có vú, bao gồm, nghĩa là, chất hỗ trợ, tá dược hoặc chất dẫn thuốc, như chất pha loãng, chất bảo quản, chất đệm, chất điều chỉnh dòng chảy, chất gây rã, chất gây ẩm, chất tạo nhũ tương, chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, hương liệu, chất điều hương, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất làm trơn và chất phân tán, tùy thuộc vào bản chất của cách dùng và dạng liều lượng.

Chất mang được dụng được pha chế theo một số yếu tố đã biết trong phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các yếu tố này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: dạng và bản chất của hoạt chất được bào chế; đối tượng mà dược phẩm chứa chất này được dùng; đường dùng được phẩm được dự định; và chỉ định điều trị được hướng đến. Chất mang được dụng bao gồm cả môi trường lỏng chứa nước và không chứa nước, cũng như các dạng liều lượng rắn và bán rắn. Các chất mang như vậy có thể bao gồm một số thành phần và chất phụ gia khác nhau ngoài hoạt chất, như các thành phần bổ sung được chứa trong dược phẩm vì nhiều lý do, ví dụ, làm ổn định hoạt chất, kết dính, v.v., đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phân mô tả về các chất mang được dụng thích hợp, và các yếu tố liên quan đến việc chọn lọc chúng, tìm được trong các nguồn sẵn có một cách dễ dàng như, ví dụ, Allen, Jr., L.V. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012),

Phác đồ liều lượng đối với hợp chất theo sáng chế, tất nhiên, sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố đã biết như đặc điểm dược động học của chất cụ thể và kiểu và đường dùng của nó; loài, độ tuổi, giới tính, sức khỏe, điều kiện y tế, và thể trọng của đối tượng

tiếp nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng; phương pháp điều trị đồng thời; tần suất điều trị; đường dùng, chức năng gan và thận của bệnh nhân và hiệu quả mong muốn.

Theo hướng dẫn chung, liều lượng dùng qua đường miệng hằng ngày của mỗi hoạt chất, khi được sử dụng cho hiệu quả đã chỉ định, sẽ nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 5000 mg cho mỗi ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 1000 mg cho mỗi ngày, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 250 mg cho mỗi ngày. Trong tĩnh mạch, liều được ưu tiên nhất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 10 mg/kg/phút trong quá trình truyền với tốc độ không đổi. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng đơn liều hằng ngày, hoặc tổng liều lượng hằng ngày có thể được dùng dưới dạng liều chia nhỏ hai, ba, hoặc bốn lần hằng ngày.

Hợp chất thường được dùng kết hợp với chất pha loãng, tá dược, hoặc chất mang được dùng thích hợp (được gọi chung trong bản mô tả này là chất mang dược dụng) được chọn thích hợp cho dạng dùng được dự định, ví dụ, viên nén, viên nang, cốm ngọt, và si rô dùng qua đường miệng, và phù hợp với ứng dụng thực tế dược thông thường.

Dạng liều lượng (dược phẩm) thích hợp để dùng có thể chứa trong khoảng từ 1 miligam đến khoảng 2000 miligam hoạt chất cho mỗi đơn vị liều lượng. Trong các dược phẩm này, hoạt chất thường sẽ có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng 0,1-95% tính theo tổng trọng lượng của dược phẩm.

Viên nang thông thường để dùng qua đường miệng chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế (250 mg), lactoza (75 mg), và magie stearat (15 mg). Hỗn hợp này được cho đi qua rây Mỹ cỡ số 60 và được đóng kiện thành viên nang gelatin số 1.

Chế phẩm tiêm thông thường được bào chế bằng cách đặt vô trùng ít nhất một hợp chất theo sáng chế (250 mg) vào lọ nhỏ, làm đông khô vô trùng và gắn kín. Khi sử dụng, các thành phần trong lọ nhỏ này được trộn với 2mL nước muối sinh lý để tạo ra chế phẩm tiêm.

Phạm vi của sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa, dưới dạng hoạt chất, lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất mang dược dụng. Tùy ý, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ, kết hợp với hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, ví dụ, tác nhân được sử dụng để điều trị bệnh suy tim hoặc hoạt chất dược dụng khác.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các chất chủ vận APJ hoặc một hoặc nhiều tác nhân trị liệu thích hợp khác hữu ích để điều trị các rối loạn trên đây bao gồm: chất điều trị bệnh suy tim, chất chống tăng huyết áp, chất chống xơ vữa động mạch, chất chống rối loạn mỡ máu, chất chống đái tháo đường, chất chống tăng glycoza huyết, chất chống tăng insulin huyết, chất chống huyết khối, chất chống bệnh vồng mạc, chất chống bệnh thần kinh, chất chống bệnh thận, chất chống thiếu máu cục bộ, chất chống béo phì, chất chống tăng lipit huyết, chất chống tăng triglycerit huyết, chất chống tăng cholesterol huyết, chất chống tái phát hẹp van tim, chất chống bệnh tụy, chất làm giảm lipit, chất gây chán ăn, chất tăng cường trí nhớ, chất chống sa sút trí tuệ, chất tăng cường nhận thức, chất ức chế thèm ăn, và chất điều trị bệnh động mạch ngoại vi.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, trong số các tác nhân trị liệu sau để điều trị bệnh suy tim và bệnh động mạch vành: chất ức chế ACE, chất phong bế β , thuốc lợi tiểu, chất đối kháng thụ thể khoáng-corticoit, chất ức chế thận tố, chất phong bế kênh canxi, chất đối kháng thụ thể angiotensin II, nitrat, hợp chất chứa mao địa hoàng, chất hướng cơ tim và chất chủ vận thụ thể β , chất chống tăng lipit huyết, chất làm tăng HDL huyết tương, chất chống tăng cholesterol huyết, chất ức chế sinh tổng hợp cholesterol (như chất ức chế HMG CoA reductaza), chất chủ vận LXR, probucol, raloxifene, axit nicotinic, niacinamit, chất ức chế hấp thu cholesterol, chất kìm hãm axit mật (như nhựa trao đổi ion, hoặc các amin bậc bốn (ví dụ, cholestyramin hoặc colestipol), chất gây cảm ứng thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp, clofibrat, fenofibrat, benzofibrat, ciprofibrat, gemfibrizol, vitamin B₆, vitamin B₁₂, chất chống oxy hóa, vitamin, chất chống đái tháo đường, chất ức chế ngưng tụ tiểu cầu, chất đối kháng thụ thể fibrinogen, các dẫn xuất aspirin và axit fibric.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, chất chống đái tháo đường sau tùy thuộc vào việc trị liệu đích mong muốn. Các nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh đái tháo đường và chứng tăng lipit huyết quá trình điều biến có thể được cải thiện tiếp bằng cách bổ sung tác nhân thứ hai vào phác đồ điều trị. Ví dụ về chất chống đái tháo đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sulfonylure (như chlorpropamit, tolbutamit, axetohexamit, tolazamit, glyburit, gliclazit, glynaza,

glimepirit, và glipizit), biguanidua (như metformin), thiazolidinedion (như ciglitazone, pioglitazon, troglitazone, và rosiglitazon), và chất nhạy insulin liên quan, như chất hoạt hóa chọn lọc và không chọn lọc PPAR α , PPAR β và PPAR γ ; dehydroepiandrosteron (cũng được gọi là DHEA hoặc sulphat este liên hợp của nó, DHEA-SO $_4$); chất chống glucocorticoit; chất ức chế TNF α ; chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DPP4) (như sitagliptin, saxagliptin), chất chủ vận GLP-1 hoặc các chất tương tự (như exenatide), chất ức chế α -glucosidaza (như acarboza, miglitol, và vogliboza), pramlintide (chất tương tự hormon amylin của người dạng tổng hợp), chất kích thích bài tiết insulin khác (như repaglinide, gliquidone, và nateglinide), insulin, cũng như các tác nhân trị liệu được mô tả trên đây để điều trị bệnh suy tim và bệnh xơ vữa động mạch.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, chất chống béo phì sau được chọn từ phenylpropanolamin, phentermine, diethylpropion, mazindol, fenfluramine, dexfenfluramine, phentiramine, chất chủ vận thụ thể β_3 -adrenalin; sibutramin, các chất ức chế lipaza dải dạ dày-ruột non (như orlistat), và leptin. Các tác nhân khác được sử dụng để điều trị bệnh béo phì hoặc các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì bao gồm neuropeptit Y, enterostatin, cholexytokinin, bombesin, amylin, các thụ thể histamin H $_3$, chất điều biến thụ thể dopamin D $_2$, hormon kích thích tế bào melanin, yếu tố giải phóng corticotrophin, galanin và axit gamma amino butyric (GABA).

Các tác nhân trị liệu khác nêu trên, khi được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, theo lượng của chúng được chỉ định trong *Physicians' Desk Reference*, như trong các patent nêu trên, hoặc theo cách khác là được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Đặc biệt là khi được tạo ra dưới dạng một đơn vị liều lượng, có khả năng tồn tại sự tương tác hóa học giữa các thành phần hoạt tính kết hợp. Vì lý do này, khi hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu thứ hai được kết hợp ở dạng một đơn vị liều lượng chúng được bào chế sao cho mặc dù các thành phần hoạt tính được kết hợp ở dạng một đơn vị liều lượng, sự tiếp xúc về mặt vật lý giữa các thành phần hoạt tính được giảm đến mức tối thiểu (tức là, làm giảm). Ví dụ, một hoạt chất có thể được phủ bằng lớp bao trong ruột. Bằng cách bao trong ruột, một trong số các thành phần hoạt tính, có thể không

những làm giảm thiểu sự tiếp xúc giữa các thành phần hoạt tính kết hợp mà còn kiểm soát được sự giải phóng của một trong số các thành phần này trong đường ruột-dạ dày sao cho một trong số các thành phần này không được giải phóng trong dạ dày mà được giải phóng trong ruột. Một trong số các thành phần hoạt tính cũng có thể được phủ bằng nguyên liệu mà tác động đến sự giải phóng kéo dài trong toàn bộ đường ruột-dạ dày và cũng đáp ứng để làm giảm thiểu sự tiếp xúc về mặt vật lý giữa các thành phần hoạt tính kết hợp. Hơn thế nữa, thành phần giải phóng kéo dài có thể được bao trong ruột bổ sung sao cho việc giải phóng thành phần này chỉ xảy ra trong ruột. Phương pháp khác nữa bao gồm bào chế sản phẩm kết hợp trong đó một thành phần được phủ bằng polyme giải phóng trong ruột và/hoặc giải phóng kéo dài, và thành phần kia cũng được phủ bằng polyme như hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) có độ nhớt thấp hoặc các nguyên liệu thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này, để tách tiếp các thành phần hoạt tính. Lớp phủ polyme đáp ứng nhằm tạo ra hàng rào cản bổ sung để tương tác với thành phần khác.

Các phương pháp này cũng như các phương pháp khác nhằm làm giảm thiểu sự tiếp xúc giữa các thành phần của sản phẩm kết hợp theo sáng chế, dù được dùng ở dạng đơn liều hoặc được dùng ở dạng liều riêng rẽ nhưng đồng thời bằng cách tương tự, sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, khi được dùng theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Các cụm từ "được dùng kết hợp" hoặc "trị liệu kết hợp" có nghĩa là hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được dùng đồng thời cho động vật có vú được điều trị. Khi được dùng kết hợp, mỗi thành phần có thể được dùng đồng thời hoặc liên tiếp theo trình tự bất kỳ ở các thời điểm khác nhau. Do đó, mỗi thành phần có thể được dùng riêng rẽ nhưng trong khoảng thời gian đủ gần để tạo ra được tác dụng điều trị mong muốn.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích làm hợp chất chuẩn hoặc hợp chất tham chiếu, ví dụ, dưới dạng hợp chất chuẩn hoặc hợp chất kiểm chứng về chất lượng, trong các kiểm tra hoặc thử nghiệm liên quan đến thụ thể APJ và hoạt tính apelin. Các hợp chất như vậy có thể được dùng trong kit thương phẩm, ví dụ, để dùng trong nghiên cứu về được phẩm liên quan đến APJ và hoạt tính apelin hoặc chống suy tim. Ví dụ, hợp chất

theo sáng chế có thể được dùng làm hợp chất tham chiếu trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết của nó với hợp chất có hoạt tính chưa biết. Điều này sẽ đảm bảo cho người thực hiện thử nghiệm rằng thử nghiệm này đã được thực hiện đúng và cung cấp cơ sở để so sánh, đặc biệt là nếu hợp chất thử nghiệm là dẫn xuất của các hợp chất tham chiếu. Khi phát triển các thử nghiệm hoặc quy trình mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để thử nghiệm hiệu lực của chúng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến APJ và apelin.

Sáng chế cũng bao gồm vật phẩm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, vật phẩm được dự định để bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kit và bao gói. Vật phẩm theo sáng chế, bao gồm: (a) đồ chứa thứ nhất; (b) dược phẩm được đặt trong đồ chứa thứ nhất, trong đó dược phẩm, chứa tác nhân trị liệu thứ nhất, bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc dạng muối dược dụng của nó; và, (c) tờ rơi trong bao gói chỉ ra rằng dược phẩm có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ và apelin (như được xác định trước đó). Theo phương án khác, tờ rơi trong bao gói chỉ ra rằng dược phẩm có thể được sử dụng kết hợp (như được xác định trước đó) với tác nhân trị liệu thứ hai để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan tới APJ và apelin. Vật phẩm có thể còn bao gồm: (d) đồ chứa thứ hai, trong đó các thành phần (a) và (b) được đặt trong đồ chứa thứ hai và thành phần (c) nằm bên trong hoặc bên ngoài đồ chứa thứ hai. Được đặt trong đồ chứa thứ nhất và thứ hai có nghĩa là đồ chứa tương ứng giữ đồ trong phạm vi của nó.

Đồ chứa thứ nhất là vật đựng được sử dụng để giữ dược phẩm. Đồ chứa này có thể dùng cho việc sản xuất, lưu trữ, vận chuyển, và/hoặc bán buôn/bán lẻ. Đồ chứa thứ nhất được dự định bao gồm chai, bình, lọ nhỏ, bình cầu, ống tiêm, ống (ví dụ, đối với chế phẩm dạng kem) hoặc đồ chứa khác bất kỳ được sử dụng để sản xuất, giữ, lưu trữ hoặc phân phối sản phẩm dược.

Đồ chứa thứ hai là đồ chứa được sử dụng để giữ đồ chứa thứ nhất và, tùy ý, tờ rơi trong bao gói. Ví dụ về đồ chứa thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hộp (ví dụ, bìa cứng hoặc nhựa), thùng, hộp, túi (ví dụ, túi giấy hoặc túi nhựa), túi nhỏ và bao tải. Tờ rơi trong bao gói có thể được gắn bằng vật lý bên ngoài đồ chứa thứ nhất bằng băng, keo,

ghim dập hoặc các phương tiện gắn khác, hoặc nó có thể nằm bên trong đồ chứa thứ hai mà không cần phương tiện gắn bất kỳ nào với đồ chứa thứ nhất. Theo cách khác, tờ rơi trong bao gói được đặt bên ngoài đồ chứa thứ hai. Khi được đặt bên ngoài đồ chứa thứ hai, tốt hơn là tờ rơi trong bao gói được gắn trực tiếp bằng băng, keo, ghim dập hoặc các phương tiện gắn khác. Theo cách khác, nó có thể được tiếp giáp hoặc chạm vào bên ngoài đồ chứa thứ hai mà không cần phải gắn vào. Tờ rơi trong bao gói là nhãn dán, thẻ, vật đánh dấu, v.v... mà chỉ ra thông tin liên quan đến được phẩm được đặt trong đồ chứa thứ nhất. Thông tin được chỉ ra này thường sẽ được xác định bởi cơ quan quản lý điều hành khu vực mà sản phẩm được bán (ví dụ, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ). Tốt hơn là, tờ rơi trong bao gói đề cập cụ thể đến các hướng dẫn mà được phẩm đã được chấp thuận. Tờ rơi trong bao gói có thể được làm bằng chất liệu bất kỳ mà người đọc có thể đọc được thông tin có trong đó hoặc trên đó. Tốt hơn là, tờ rơi trong bao gói là chất liệu có thể in được (ví dụ: giấy, nhựa, bìa cứng, giấy bạc, giấy dính hoặc nhựa, v.v...) mà thông tin mong muốn được tạo ra (ví dụ, được in hoặc được dùng).

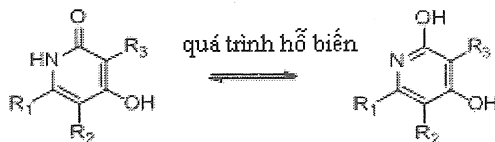
Các dấu hiệu khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với phần mô tả dưới đây về các phương án được lấy làm ví dụ được đưa ra nhằm minh họa sáng chế và không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra dưới dạng minh họa, như một phần phạm vi của sáng chế và các phương án cụ thể của sáng chế và không có nghĩa là giới hạn phạm vi của sáng chế. Các chữ viết tắt và các ký hiệu hoá học có nghĩa thông thường và theo truyền thống của chúng, trừ khi có quy định khác. Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này được điều chế, tách và xác định đặc điểm bằng cách sử dụng các sơ đồ và các phương pháp khác được đề cập trong bản mô tả này hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các sơ đồ và các phương pháp này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể hiểu rằng pyridon trong phân tử có thể hỗ biến với các dạng keto và enol của nó như được thể hiện trong phương trình sau, trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định trên đây, phần mô tả

này được dự định để bao gồm tất cả các chất hỗ biến sẵn có ngay cả khi cấu trúc chỉ mô tả một chất trong số chúng.



Mô tả về phương pháp LCMS phân tích:

Phương pháp A: Cột: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, hạt có kích thước 1,7 μ m; pha động A: 5:95 ACN:nước với 10 mM NH_4OAc ; pha động B: 95:5 ACN:nước với 10 mM NH_4OAc ; nhiệt độ: 50°C; gradien: 0-100% B trong hơn 3 phút, sau đó giữ 0,75 phút ở 100% B; tốc độ dòng: 1,1 mL/phút; dò: UV ở 220 nm.

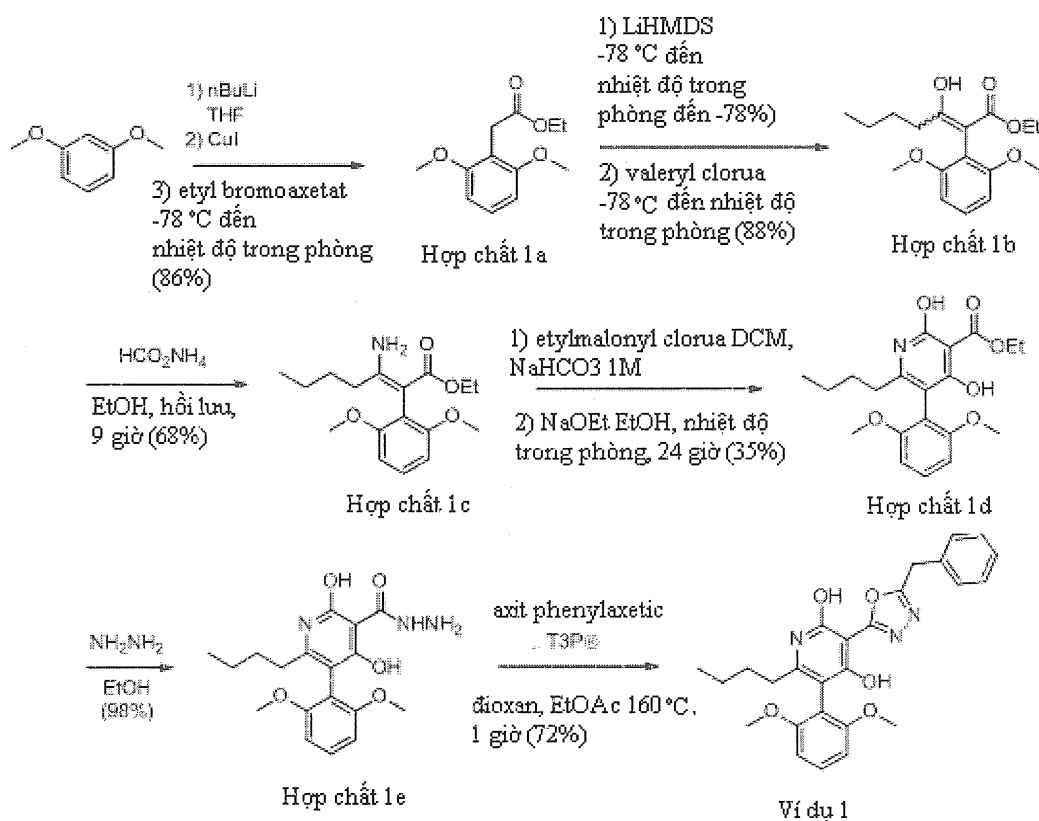
Phương pháp B: Cột: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, hạt có kích thước 1,7 μ m; pha động A: 5:95 ACN:nước với 0,1% TFA; pha động B: 95:5 ACN:nước với 0,1% TFA; nhiệt độ: 50°C; gradien: 0-100% B trong hơn 3 phút, sau đó giữ 0,75 phút ở 100% B; tốc độ dòng: 1,1 mL/phút; dò: UV ở 220 nm.

Phương pháp C: Cột: PHENOMENEX[®] Luna 3 μ m C18 (2,0 x 30 mm); pha động A: 10:90 MeOH:nước với 0,1% TFA; pha động B: 90:10 MeOH:nước với 0,1% TFA; gradien: 0-100% B trong hơn 2 phút, sau đó giữ 1 phút ở 100% B; tốc độ dòng: 1 mL/phút; dò: UV ở 220 nm.

Phương pháp D: Cột: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, hạt có kích thước 1,7 μ m; pha động A: nước với 0,1% TFA; pha động B: ACN với 0,1% TFA; gradien: 2-98% B trong hơn 1 phút, sau đó giữ 0,5 phút ở 98% B; tốc độ dòng: 0,8 mL/phút; dò: UV ở 220 nm.

Phương pháp E: Cột: Phenomenex Luna 3u C18(2) 2,0 x 30 mm; pha động A: 10:90 MeOH:nước với 10 mM NH_4OAc ; pha động B: 90:10 MeOH:nước với 10 mM NH_4OAc ; gradien: 0-100% B trong hơn 2 phút, sau đó giữ 1 phút ở 100% B; nhiệt độ: 40°C; tốc độ dòng: 1,00 mL/phút; dò: UV ở 220 nm.

Ví dụ 1. 3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol



Hợp chất 1a. Ethyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)acetat

Dung dịch chứa 1,3-dimethoxybenzen (3,3mL, 25mmol) trong THF (40mL) được bổ sung từng giọt 2,5M $n\text{BuLi}$ trong hexan (10mL, 25mmol) trong thời gian hơn 10 phút, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 2h. Đồng(I) iodua nghiền (2,38 g, 12,5mmol) được bổ sung từ từ. Sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 1h, trở nên đồng nhất. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C , sau đó ethyl bromoacetat (2,8mL, 25mmol) được bổ sung từng giọt trong hơn 20 phút. Bể lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung nước, sau đó Et_2O được bổ sung và hỗn hợp này được lọc qua xelit. Phần lọc được pha loãng bằng K_2HPO_4 1,5N và được chiết bằng Et_2O (2x). Dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO_4) được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 15% EtOAc /hexan để tạo ra hợp chất 1a (4,8 g, hiệu suất 86%) ở dạng dầu màu nâu nhạt mà hóa rắn khi để yên. MS $m/z = 225,1$ ($\text{M}+\text{H}$). ^1H NMR

(500MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Hợp chất 1b. Ethyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-hydroxyhept-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất 1a (1,50 g, 6,70mmol) trong THF (14mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt LiHMDS 1,0M trong THF (16,7mL, 16,7mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C , sau đó valeryl clorua (1,34mL, 11,0mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được để ấm lên đến 0°C và được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được làm nguội bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 30% EtOAc/hexan để tạo ra hỗn hợp đồng phân chứa hợp chất 1b (1,81 g, hiệu suất 88%) ở dạng dầu trong không màu. MS m/z = 309,1 (M+H). ^1H NMR của chất đồng phân chính (400MHz, CDCl_3) δ 13,22 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,56 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 4,14 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 5H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,22 - 1,17 (m, 2H), 1,14 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,77 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Hợp chất 1c. Ethyl 3-amino-2-(2,6-dimethoxyphenyl)hept-2-enoat

Hỗn hợp chất đồng phân chứa hợp chất 1b (1,8 g, 5,9mmol) và amoni format (1,9 g, 29mmol) trong etanol nguyên chất (35mL) được bổ sung qua sàng phân tử, sau đó hỗn hợp được đun hồi lưu trong 10h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được hoà tan trong nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4) được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 35% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất 1c (1,2 g, hiệu suất 68%) ở dạng dầu trong không màu. MS m/z = 308,1 (M+H). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,05 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (dt, $J=15,0, 7,5$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Hợp chất 1d. Ethyl 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxynicotinat

Dung dịch chứa hợp chất 1c (1,23 g, 4,00mmol) trong hỗn hợp chứa DCM (20mL) và NaHCO₃ 1N (24mL, 24mmol) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa ethyl malonyl clorua (1,54mL, 12,0mmol) trong DCM (5mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng DCM (2x). Các phần chiết gom lại được rửa bằng NH₄Cl bão hòa và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được hoà tan trong EtOH nguyên chất (20mL), sau đó natri etoxit 2,5M trong etanol (6,4mL, 16mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 24h, tạo ra kết tủa. Hỗn hợp này được hoá hơi đến khô, sau đó được pha loãng bằng NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng DCM (3x). Các phần chiết gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lắng gạn và được cô trong điều kiện áp suất thấp trên xelit. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 5 đến 75% EtOAc/DCM để tạo ra hợp chất 1d (0,52 g, hiệu suất 35%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z = 376,1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (t, J =8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J =8,4 Hz, 2H), 4,30 (q, J =6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,09 (t, J =7,2 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 5H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J =7,4 Hz, 3H).

Hợp chất 1e. 6-Butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxynicotinohydrazit

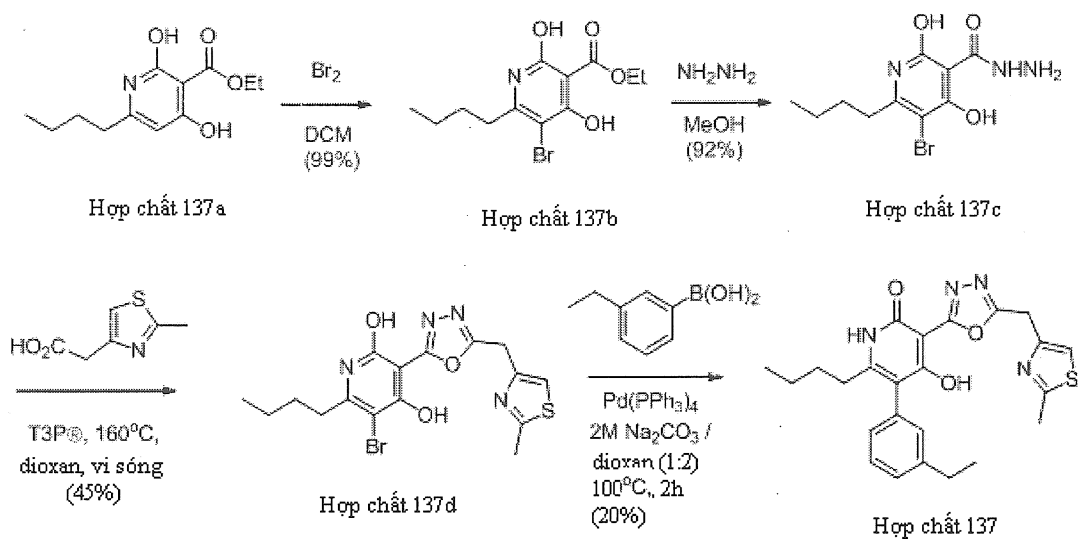
Huyền phù chứa hợp chất 1d (50 mg, 0,13mmol) trong etanol (0,75mL) được bổ sung hydrazin (0,084mL, 2,6mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 0,5h. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất 1e (47 mg, hiệu suất 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z = 362,1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 15,52 (s, 1H), 11,78 (br. s., 1H), 10,89 (t, J =4,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J =8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J =8,4 Hz, 2H), 4,72 (d, J =4,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,32 (quin, J =7,5 Hz, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J =7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 1. 3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol

Dung dịch chứa hợp chất 1e (15 mg, 0,042mmol) trong dioxan (0,4mL) được bổ sung axit phenylaxetic (6,2 mg, 0,046mmol), tiếp đó là dung dịch 50% chứa T3P® trong ethyl axetat (0,075mL, 0,13mmol) và hỗn hợp được làm nóng bằng cách chiếu xạ bằng vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 1 (14 mg, hiệu suất 72%). LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,83 phút, m/z = 462,1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 - 7,23 (m, 6H), 6,73 (d, J =8,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,15 (t, J =7,3 Hz, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người B.

Hợp chất của Ví dụ 2 đến Ví dụ 136 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1.

Ví dụ 137. 6-butyl-5-(3-ethylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on



Hợp chất 137b. Ethyl 5-bromo-6-butyl-2,4-dihydroxynicotinat

Brom (0,55mL, 11mmol) được bổ sung vào hợp chất 137a (1,7 g, 7,1mmol; được điều chế như được mô tả trong W2007/197478) trong DCM (40mL). Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 5% metanol/DCM để tạo ra hợp chất 137b (2,2 g, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp D) Rt = 0,90 phút, m/z = 320,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz,

CDCl_3) δ 14,28 (s, 1H), 12,09 - 11,75 (m, 1H), 4,45 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,95 - 2,71 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 5H), 0,98 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Hợp chất 137c. 5-bromo-6-butyl-2,4-dihydroxynicotinohydrazit

Hydrazin (0,77mL, 25mmol) được bổ sung vào hợp chất 137b (750 mg, 2,47mmol) trong MeOH (20mL). Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, treo lơ lửng trong metanol (10mL), và chất rắn được thu gom qua bộ lọc Buchner để tạo ra hợp chất 137c (690 mg, hiệu suất 92%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp D) $R_t = 0,74$ phút, $m/z = 305,9$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 3,30 (s, 2H), 2,58 (br. s., 2H), 1,53 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Hợp chất 137d. 5-bromo-6-butyl-3-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol

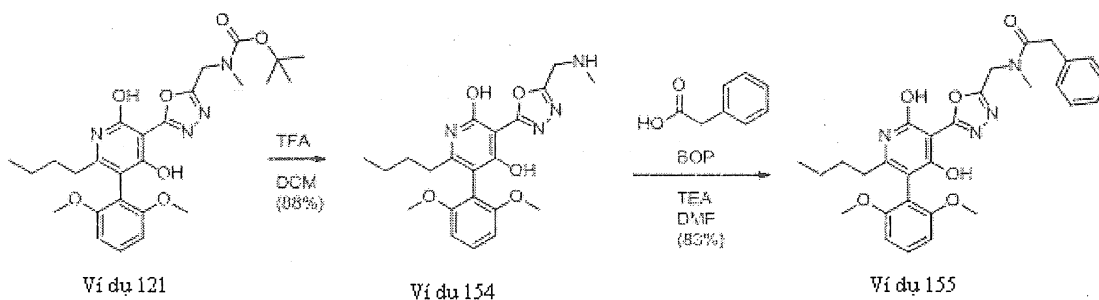
Hợp chất 137d (190 mg, hiệu suất 45%) được điều chế từ hợp chất 137c như được mô tả trong Ví dụ 1. LCMS (Phương pháp D) $R_t = 0,87$, $m/z = 426,9$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 - 11,87 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 137. 6-butyl-5-(3-etylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on

Hợp chất 137d (15 mg, 0,035mmol), axit (3-etylphenyl)boronic (7,9 mg, 0,053mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12,2 mg, 10,6 μmol) trong dioxan (1mL)/ Na_2CO_3 2M (0,5mL) được xúc khí argon và sau đó được làm nóng ở 100°C . Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô, được hòa tan trong DMF/metanol và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 137 (3,2 mg, hiệu suất 20%). LCMS (Phương pháp A) $R_t = 1,88$ phút, $m/z = 451,0$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,21 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 5H), 2,28 (br. s., 2H), 1,50 - 1,34 (m, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 3H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC_{50} theo APJ cAMP của người B.

Hợp chất của Ví dụ 138 đến Ví dụ 153 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 137.

Ví dụ 154 và Ví dụ 155. 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(methylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol và N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methyl-2-phenylacetamid



Ví dụ 154. 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(methylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol

Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 121 (450 mg, 0,88mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung TFA (3mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất của Ví dụ 154 (330 mg, hiệu suất 88%). LCMS (Phương pháp C) $R_t = 1,59$ phút, $m/z = 415,1$ (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,45 - 2,36 (m, 3H), 2,17 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,68 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC₅₀ của APJ cAMP của người B.

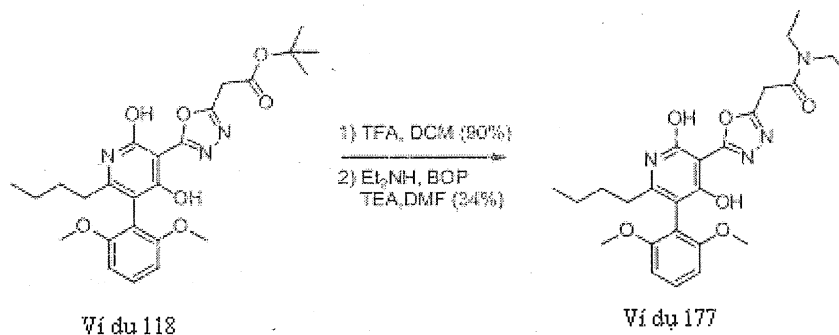
Ví dụ 155. N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methyl-2-phenylacetamid

Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 154 (12 mg, 0,029mmol) và axit 2-phenylacetic (4,7 mg, 0,035mmol) trong DMF (0,5mL) được bổ sung chất phản ứng BOP (15 mg, 0,035mmol), tiếp đó là triethylamin (0,020mL, 0,15mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 155 (13 mg, hiệu suất 83%).

LCMS (Phương pháp C) $R_t = 2,07$ phút, $m/z = 533,2$ (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 - 7,16 (m, 6H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,52 (br. s., 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 theo APJ cAMP của người là A.

Hợp chất của Ví dụ 156 đến Ví dụ 176 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 155.

Ví dụ 177. 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N,N-diethylacetamit



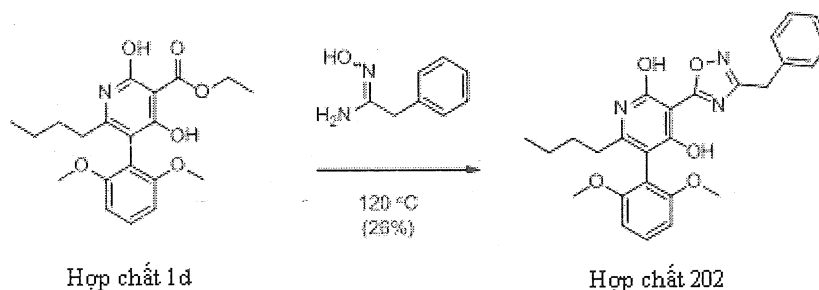
Ví dụ 177. 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N,N-diethylacetamit

Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 118 (122 mg, 0,250mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung TFA (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất trung gian axit (120 mg, hiệu suất 90%). Một phần hợp chất trung gian axit (10 mg, 0,023mmol) trong DMF (0,5mL) được bổ sung diethylamin (0,003mL, 0,05mmol), tiếp đó là chất phản ứng BOP (12 mg, 0,028mmol) và triethylamin (0,016mL, 0,12mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 177 (4,0 mg, hiệu suất 34%). LCMS (Phương pháp C) $R_t = 1,90$ phút, $m/z = 485,1$ (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,70

(s, 6H), 2,56 (s, 6H), 2,17 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 4H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC₅₀ theo APJ cAMP của người là A.

Hợp chất của Ví dụ 178 đến Ví dụ 201 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 177.

Ví dụ 202. 3-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol

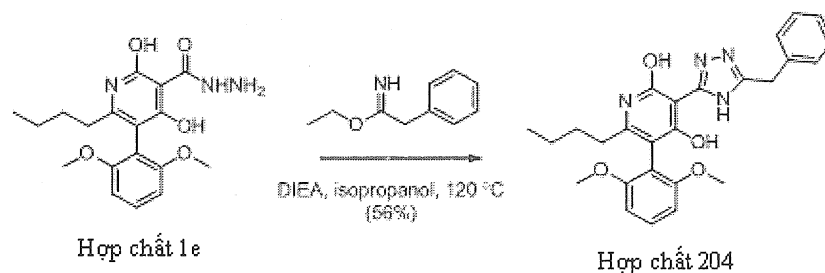


Ví dụ 202. 3-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol

Lọ nhỏ chứa hợp chất 1d (25 mg, 0,067mmol) và N'-hydroxy-2-phenylacetimidamit (50 mg, 0,33mmol) được đậy kín, sau đó khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 202 (8,0 mg, hiệu suất 26%). LCMS (Phương pháp C) Rt = 2,17 phút, m/z = 462,1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 - 7,32 (m, 5H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,17 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC₅₀ theo APJ cAMP của người B.

Ví dụ 203 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 202.

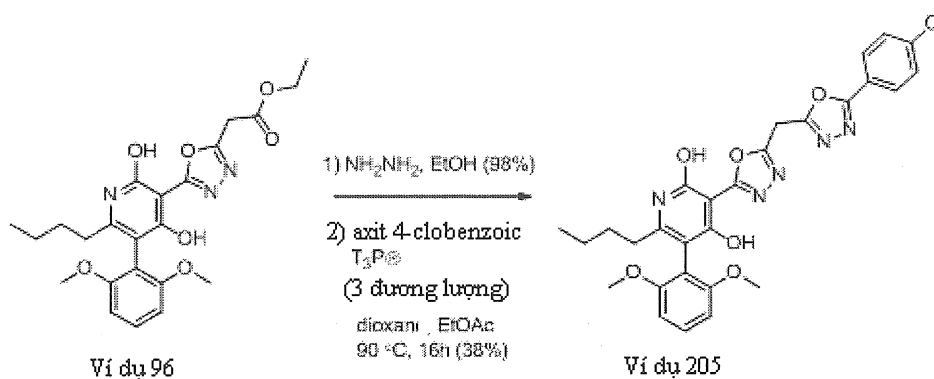
Ví dụ 204. 3-(5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol



Ví dụ 204. 3-(5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol

Dung dịch chứa hợp chất 1e (6,0 mg, 0,017mmol) và etyl 2-phenylacetimidat (2,7 mg, 0,017mmol) trong 2-propanol (0,3mL) được bổ sung DIEA (0,10mL, 0,57mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 120°C bằng cách chiếu xạ bằng vi sóng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 204 (5,3 mg, hiệu suất 56%). LCMS (Phương pháp C) $R_t = 2,21$ phút, $m/z = 461,2$ (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 7,34 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,73 - 3,59 (m, 6H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,33 (dt, $J=15,3, 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (sxt, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,66 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người C.

Ví dụ 205. 6-butyl-3-(5-{[5-(4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol

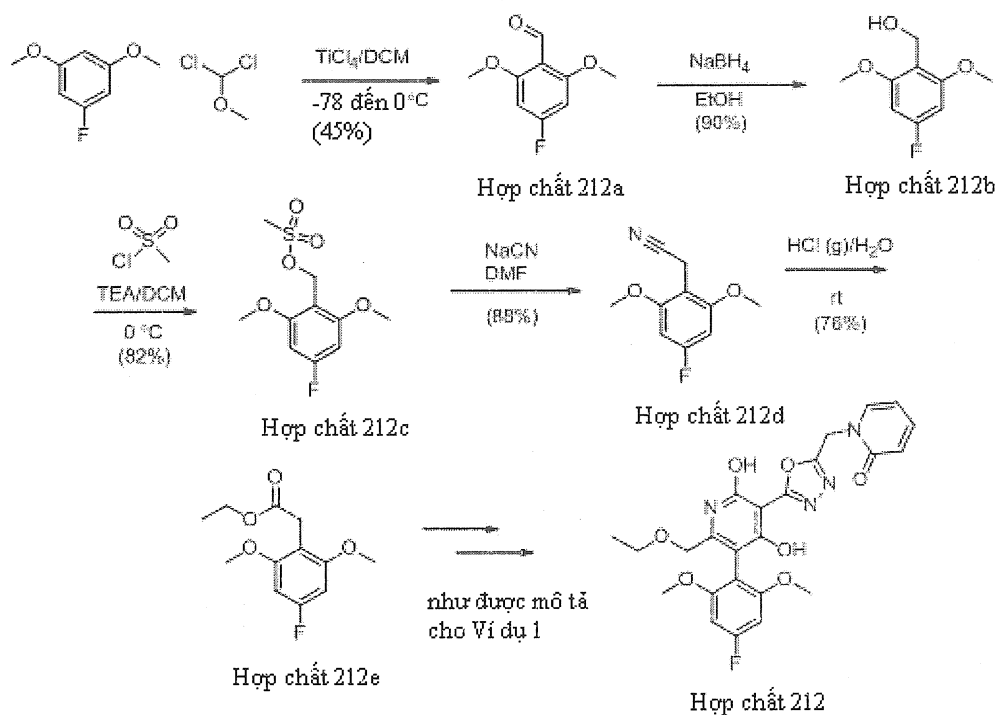


Ví dụ 205. 6-butyl-3-(5-{[5-(4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol.

Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 96 (500 mg, 1,1mmol) trong etanol (5mL) được bổ sung hydrazin (0,35mL, 11mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất trung gian hydrazit (480 mg, hiệu suất 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS m/z = 441,1 (M+H). Một phần hợp chất trung gian hydrazit (20 mg, 0,045mmol) và axit 4-clobenzoic (8,5 mg, 0,054mmol) được hòa tan trong dioxan (1mL), sau đó DIEA (0,020mL, 0,11mmol) được bổ sung, tiếp đó là dung dịch 50% chứa T3P® trong ethyl axetat (0,067mL, 0,11mmol) và hỗn hợp được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung DIEA (0,020mL, 0,11mmol) và dung dịch 50% chứa T3P® trong ethyl axetat (0,067mL, 0,11mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp, sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 205 (9,7 mg, hiệu suất 38%). LCMS (Phương pháp D) R_t = 0,97 phút, m/z = 564,3 (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,14 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).). Khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người B.

Hợp chất của Ví dụ 206 đến Ví dụ 211 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 205.

Ví dụ 212. 1-({5-[6-(etoxymetyl)-5-(4-flo-2,6-dimetoxyphe-nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,2-dihydropyridin-2-on



Hợp chất 212a. 4-Flo-2,6-dimetoxybenzaldehyt

Dung dịch khuấy chứa 1-flo-3,5-dimetoxybenzen (3,00 g, 19,2mmol) trong DCM (45mL) được bổ sung từ từ dung dịch 1,0 M chứa TiCl_4 trong DCM (38,4mL, 38,4mmol) ở 0°C trong hơn 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C và được xử lý bằng diclo(metoxy)metan (2,26mL, 25,0mmol) từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút và được để ấm lên đến 0°C . Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl loãng và được chiết bằng etyl axetat (2X). Các phân đoạn hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế trên sắc ký silicagel rửa giải với 0% đến 30% ACN/DCM để thu được hợp chất 212a (1,60 g, hiệu suất 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS $m/z = 184,9$ ($\text{M}+\text{H}$). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,91 (s, 6H)

Hợp chất 212b. (4-Flo-2,6-dimetoxyphenyl)metanol

Huyền phù chứa hợp chất 212a (2,52 g, 13,7mmol) trong ethanol (60mL) ở 0°C được bổ sung natri borohyđrit (0,35 g, 9,1mmol). Bể đá được loại bỏ và khuấy liên tục

trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa. Huyền phù thu được được cô và được tái hòa tan trong EtOAc/nước hỗn hợp. Các lớp được tách và phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất 212b (2,3 g, hiệu suất 90%) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp C) Rt = 1,38 phút. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,33 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,85 (s, 6H)

Hợp chất 212c. 4-Flo-2,6-dimetoxibenzyl metansulfonat

Dung dịch chứa hợp chất 212b (2,3 g, 13mmol) trong DCM (80mL) được bổ sung TEA (3,5mL, 25mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng mesyl clorua (7,4mL, 0,095 mol) trong DCM (25mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL) và được rửa bằng nước (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất 212c (2,7 g, hiệu suất 82%) mà được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp C) Rt = 1,64 phút. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,23 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,78 (s, 6H)

Hợp chất 212d. 2-(4-Flo-2,6-dimetoxyphenyl)axetonitril

Dung dịch chứa hợp chất 212c (2,7 g, 10mmol) trong DMF (40mL) được bổ sung natri xyanua (1,0 g, 20mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (800mL) và được chiết bằng etyl axetat 30% trong hexan (3 x 200mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 5% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất 212d (1,8 g, hiệu suất 88%). MS *m/z* = 196,0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,65 (s, 2H)

Hợp chất 212e. Etyl 2-(4-flo-2,6-dimetoxiphenyl)axetat

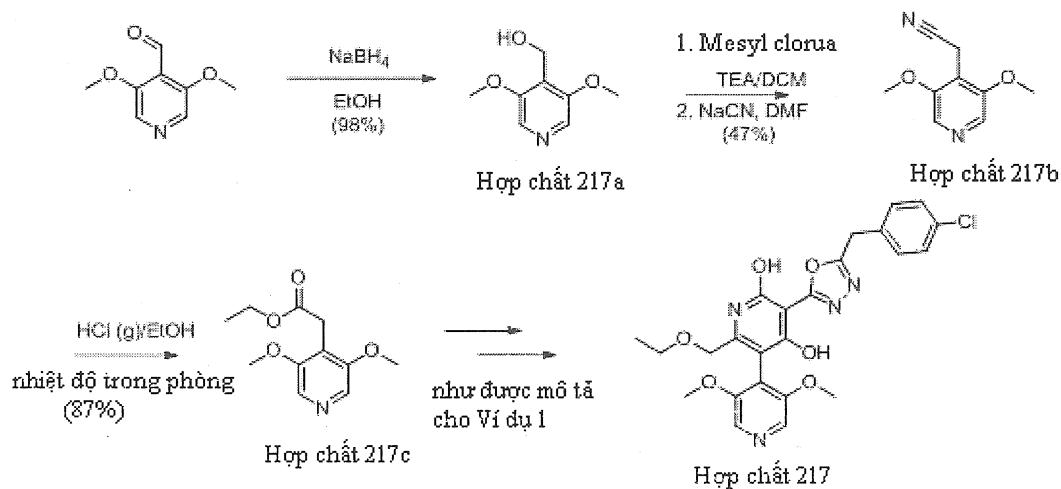
Dung dịch chứa hợp chất 212d (1,75 g, 8,97mmol) trong EtOH (40mL) được sục khí HCl trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp và phân cận lắng được pha loãng bằng nước (50mL) và được làm nóng ở 40°C qua đêm. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất 212e (1,6 g, hiệu suất 76%). MS m/z = 243,1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6,58 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,05 (q, J =7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 1,17 (t, J =7,2 Hz, 3H)

Ví dụ 212. 1-({5-[6-(etoxymetyl)-5-(4-flo-2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,2-dihydropyridin-2-on

Ví dụ 212 được điều chế từ hợp chất 212e như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1 với hiệu suất 5%. LCMS (Phương pháp C) Rt = 1,66 phút, m/z = 499,1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,51 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,72 (d, J =9,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,57 (m, 2H), 1,28 (t, J =6,9 Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người B.

Hợp chất của Ví dụ 213 đến Ví dụ 216 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 212.

Ví dụ 217. 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3,5-dimetoxypyridin-4-yl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol



Hợp chất 217a. (3,5-Dimetoxypyridin-4-yl)metanol

Huyền phù chứa 3,5-dimethoxyisonicotinaldehyt (300 mg, 1,80mmol) trong ethanol (12mL) ở 0°C được bổ sung natri borohydrit (45,2 mg, 1,20mmol). Bề đá được loại bỏ và khuấy liên tục trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa. Huyền phù thu được được cô và được tái hòa tan trong EtOAc/nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và các phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, và được cô để tạo ra hợp chất 217a (0,30 g, hiệu suất 98%) ở dạng dầu trong. MS *m/z* = 170,0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 6H)

Hợp chất 217b. 2-(3,5-Dimetoxypyridin-4-yl)axetonitril

Dung dịch chứa hợp chất 217a (400 mg, 2,3mmol) trong DCM (14mL) và TEA (0,49mL, 3,6mmol) ở 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa mesyl clorua (7,4mL, 0,095 mol) trong DCM (25mL). Sau 0,5h, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (100mL) và được rửa bằng nước (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được dầu màu nâu nhạt mà được hoà tan trong DMF (10mL) và được xử lý bằng natri xyanua (0,23 g, 4,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 0,5 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước (80mL) và được chiết bằng etyl axetat 30% trong hexan (3 x 200mL). Phần chiết hữu cơ gom lại

được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-65% ethyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất 217b (200 mg, hiệu suất 47%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS $m/z = 179,0$ (M+H).

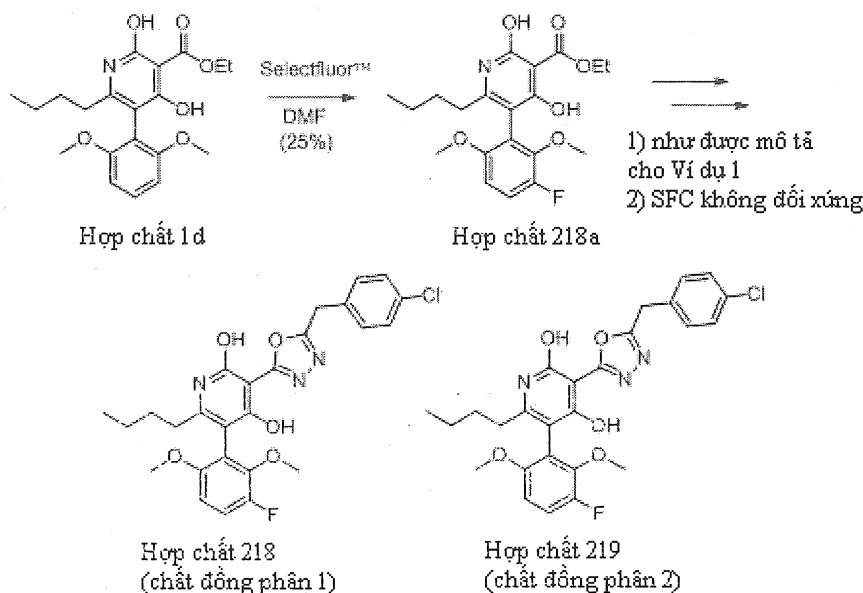
Hợp chất 217c. Ethyl 2-(3,5-dimetoxypyridin-4-yl)axetat

Dung dịch chứa hợp chất 217b (200 mg, 1,12mmol) trong EtOH (8mL) được sục khí HCl trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp và phần lỏng còn lại được pha loãng bằng nước (15mL) và được làm nóng ở 40°C trong 14 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50mL). Lỏng hữu cơ gom lại được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% ethyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất 217c (220 mg, hiệu suất 87%) ở dạng dầu trong. MS $m/z = 226,0$ (M+H). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,02 (br. s., 2H), 4,15 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 217. 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3,5-dimetoxypyridin-4-yl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol

Hợp chất của Ví dụ 217 được điều chế từ hợp chất 217c như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1 với hiệu suất 1%. LCMS (Phương pháp C) Rt = 1,67 phút, $m/z = 499,0$ (M+H). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 2H), 7,33 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC_{50} của APJ cAMP của người B.

Ví dụ 218. 6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-flo-2,6-dimetoxypyridin-2,4-diol (chất đồng phân 1) và Ví dụ 219. 6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-flo-2,6-dimetoxypyridin-2,4-diol (chất đồng phân 2)



Hợp chất 218a. Ethyl 6-butyl-5-(3-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxynicotinat

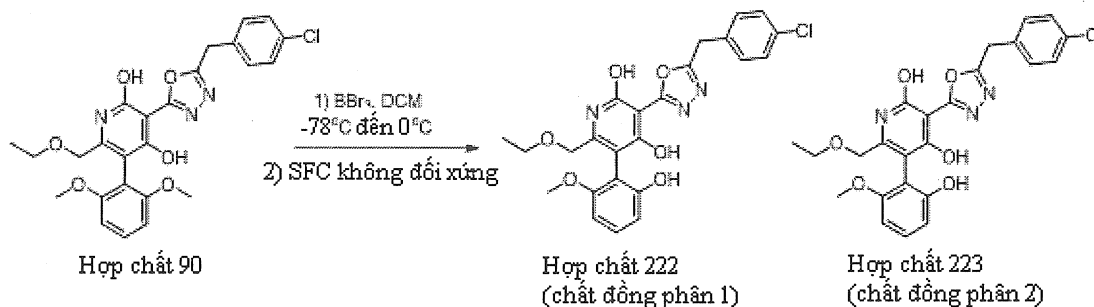
Dung dịch chứa hợp chất 1d (650 mg, 1,73mmol) trong DMF (7,5mL) ở 0°C được bổ sung từ từ Selectfluor™ (613 mg, 1,73mmol). Sau khi khuấy trong một phút ở 0°C, bể đá được loại bỏ và khuấy liên tục ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3X), tiếp đó là nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Chất rắn thu được được nghiền bằng EtOAc (3X). Bột nghiền được hoá hơi trong điều kiện áp suất thấp và phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0-100% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất 218a (170 mg, hiệu suất 25%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS $m/z = 394,1,0$ (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,10 (dd, $J=11,2, 9,2$ Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 4,41 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,35 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,52 (td, $J=7,5, 2,5$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

Ví dụ 218. 6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-flo-2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol (chất đồng phân 1) và Ví dụ 219. 6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-flo-2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol (chất đồng phân 2)

Hợp chất của Ví dụ 218 và Ví dụ 219 được điều chế từ hợp chất 218a như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1. Chất đồng phân atropy được tách bằng cách sử dụng SFC không đối xứng sau bước cuối (thiết bị: Berger Multigram II SFC; cột: Chirapak AD-H, 21 x 250 mm ID, 5 micron; tốc độ chảy: 45mL/phút, 100 ba ($100 \times 10^{+2}$ kPa), 40°C; pha động: 20% isopropanol/80% CO₂; bước sóng: 220 nm) để tạo ra sản phẩm rửa giải đầu tiên của Ví dụ 218 (3 mg, hiệu suất 7%) ở dạng chất rắn màu trắng, Rt SFC phân tích = 4,0 phút (thiết bị: Aurora SFC phân tích; cột: Chirapak AD-H, 4,6 x 250 mm ID, 5 micron; tốc độ chảy: 2mL/phút, 150 bar, 35°C; pha động: 25% isopropanol/75% CO₂; 220 nm), LCMS (Phương pháp C) Rt = 2,20 phút, m/z = 514,0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,2 Hz, 3H), khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người B; và sản phẩm rửa giải thứ hai của Ví dụ 219 (3 mg, hiệu suất 7%) ở dạng chất rắn màu trắng, Rt SFC phân tích = 5,2 phút, LCMS (Phương pháp C) Rt = 2,20 phút, m/z = 514,0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,2 Hz, 3H), khoảng hiệu lực của EC50 theo APJ cAMP của người là A.

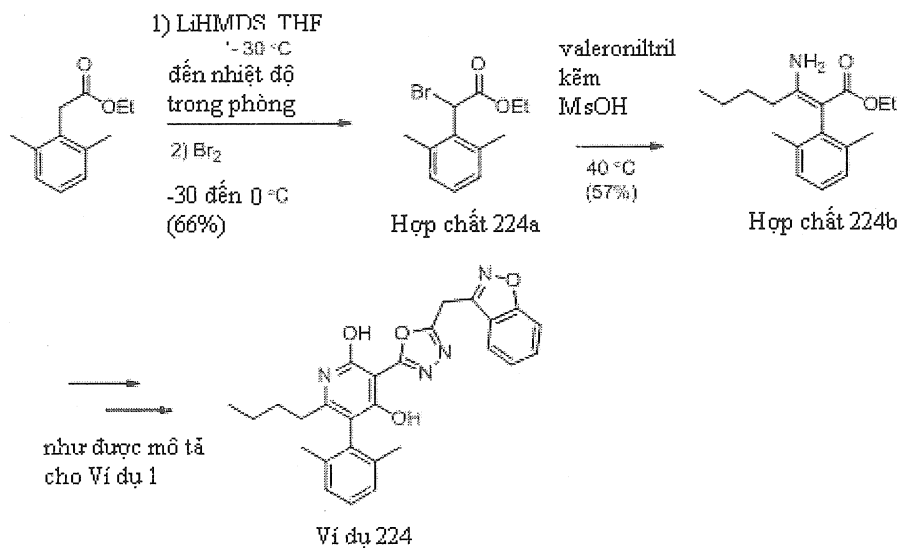
Hợp chất của Ví dụ 220 đến Ví dụ 221 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 218 và Ví dụ 219.

Ví dụ 222 và Ví dụ 223. 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymetyl)-5-(2-hydroxy-6-metoxypheynil)pyridin-2,4-diol (Chất đồng phân 1) và 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymetyl)-5-(2-hydroxy-6-metoxypheynil)pyridin-2,4-diol (Chất đồng phân 2)



Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 90 (66 mg, 0,13mmol) trong DCM (2mL) ở -78°C được bổ sung BBr₃ (1M trong hexan) (0,13mL, 0,13mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được khuấy trong 15 phút. Bổ sung BBr₃ (1M trong hexan) (0,07mL, 0,07mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5mL), được chiết bằng DCM (3 X 5mL) và các phần hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, sau đó chất đồng phân atropy được tách bằng SFC không đối xứng (thiết bị: Berger Multigram II SFC; cột: Chirapak AD-H, 21 x 250 mm ID, 5 micron; tốc độ chảy: 45mL/phút, 100ba (100x10⁺²kPa), 40°C; pha động: 35% isopropanol/65% CO₂; bước sóng: 220 nm) để tạo ra hợp chất của Ví dụ 222 (11 mg, hiệu suất 16%) ở dạng chất đồng phân 1, Rt SFC phân tích = 7,2 phút (thiết bị: SFC phân tích Aurora; cột: Chirapak AD-H, 4,6 x 250 mm ID, 5 micron; tốc độ chảy: 2mL/phút, 150 ba (150x10⁺² kPa), 35°C; pha động: 35% isopropanol/65% CO₂; 220 nm): LCMS (Phương pháp D) Rt = 0,90 phút, *m/z* = 484,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,47 - 7,31 (m, 4H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 6,61 - 6,44 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 3H); Khoảng hiệu lực của EC50 theo APJ cAMP của người là A; và Ví dụ 223 (11 mg, hiệu suất 16%) ở dạng chất đồng phân 2, Rt SFC phân tích = 12,6 phút: LCMS (Phương pháp D) Rt = 0,90 phút, *m/z* = 484,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,47 - 7,31 (m, 4H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 6,61 - 6,44 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 3H); Khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người B.

Ví dụ 224. 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2,4-diol



Hợp chất 224a. etyl 2-bromo-2-(2,6-dimetylphenyl)axetat

Dung dịch chứa LiHMDS 1N trong THF (4,4mL, 4,4mmol) trong THF (7mL) ở -30°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa etyl 2-(2,6-dimetylphenyl)axetat (800 mg, 4,2mmol) trong THF (7mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Dung dịch chứa brom (0,21mL, 4,2mmol) trong THF (7mL) được bổ sung từng giọt, sau đó nhiệt độ được để ấm lên đến -5°C trong hơn 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat, sau đó được chiết bằng EtOAc. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng NH₄Cl bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 1 đến 4% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất 224a (740 mg, 2,7mmol, hiệu suất 66%) ở dạng dầu trong không màu mà hóa rắn khi để yên. MS m/z = 271,0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Hợp chất 224b. (Z)-etyl 3-amino-2-(2,6-dimetylphenyl)hept-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất 224a (130 mg, 0,47mmol) trong valeronitril (0,50mL, 4,7mmol) được bổ sung kẽm hoạt tính (46 mg, 0,71mmol), tiếp đó là axit metanesulfonic (0,61 μl, 9,4 μmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và

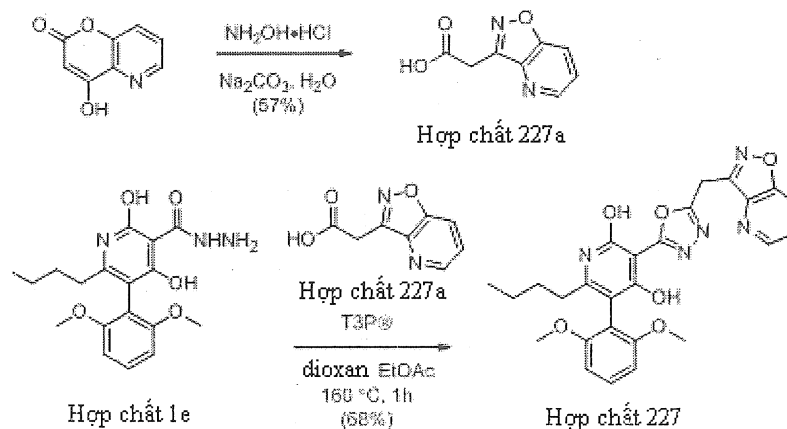
được lọc. Phần lọc được rót vào NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 15% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất 224b (74 mg, 0,27mmol, hiệu suất 57%) ở dạng dầu trong. MS m/z = 276,5 (M+H). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,11 - 6,99 (m, 3H), 4,06 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,13 (m, 2H), 1,10 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,75 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 224. 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimetylphenyl)pyridin-2,4-diol

Hợp chất của Ví dụ 224 được điều chế từ hợp chất 224b như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1 với hiệu suất 33%. LCMS (Phương pháp A) R_t = 2,12 phút, m/z = 471,1 (M+H). ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,52 (br. s., 5H), 2,15 (br. s., 1H), 1,36 (br. s., 2H), 1,12 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 0,69 (t, $J=6,9$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 theo APJ cAMP của người là A.

Hợp chất của Ví dụ 225 và Ví dụ 226 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 224.

Ví dụ 227. 6-butyl-5-(2,6-dimetoxypheyl)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmetyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol



Hợp chất 227a. Axit 2-(isoxazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)axetic

Bình cầu chứa hydroxylamin hydroclorua (280 mg, 4,0mmol) được bổ sung 10% dung dịch nước natri cacbonat (1,5mL, 1,5mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Dung dịch này được bổ sung vào bình cầu chứa 4-hydroxy-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-2-on (130 mg, 0,79mmol; được điều chế như được mô tả trong DE2442666A1, 1975) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 10°C, sau đó được axit hóa đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl loãng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 0,5 giờ, sau đó được lọc. Phần lọc được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất 227a (80 mg, 0,45mmol, hiệu suất 57%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS m/z = 179,0 (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,92 (br. s., 1H), 8,80 - 8,72 (m, 1H), 8,28 (dd, J =8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J =8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H).

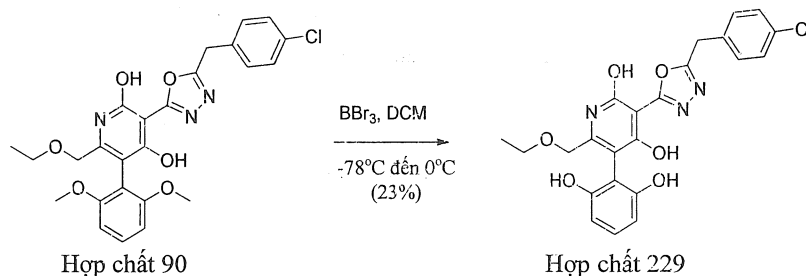
Ví dụ 227. 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmetyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol

Hợp chất của Ví dụ 227 được điều chế từ hợp chất 227a và Hợp chất 1e như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1 với hiệu suất 68%. LCMS (Phương pháp A) R_t = 1,56 phút, m/z = 504,2 (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, J =4,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J =8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J =8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J =8,5 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J =7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,27

(m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 theo APJ cAMP của người là A.

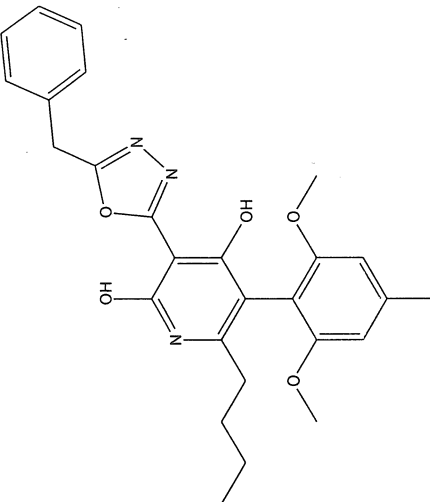
Hợp chất của Ví dụ 228 được điều chế như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 227.

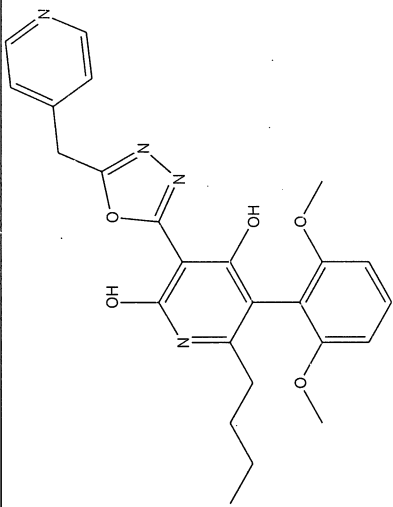
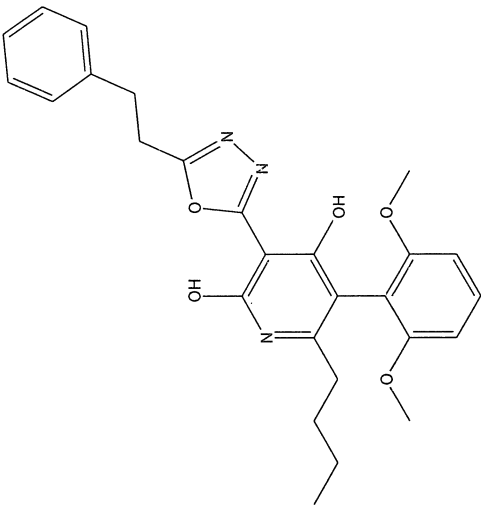
Ví dụ 229. 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol

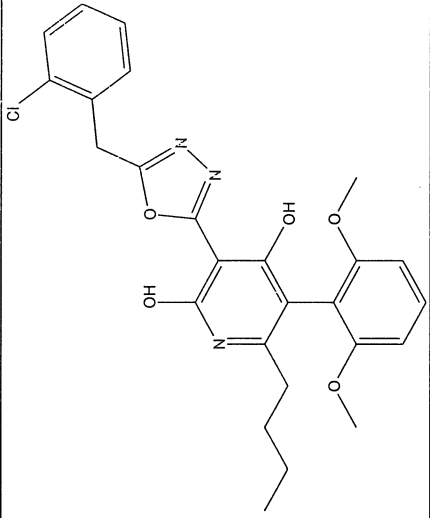
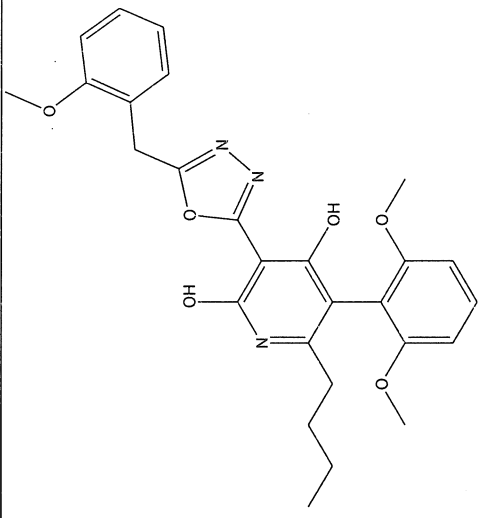


Ví dụ 229. 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol

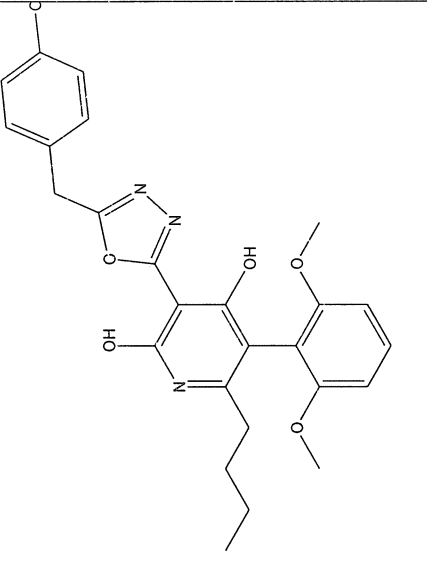
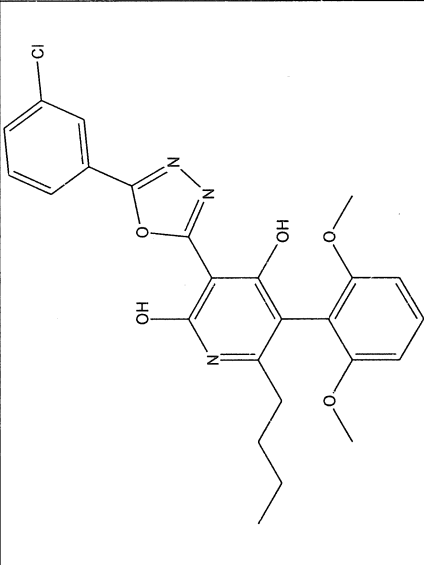
Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 90 (86 mg, 0,17mmol) trong DCM (2mL) ở -78°C được bổ sung BBr₃ (1,0M trong hexan) (0,17mL, 0,17mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được đặt trong bể đá và được khuấy trong 15 phút. Bổ sung BBr₃ (1,0M trong hexan) (0,09mL, 0,09mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó được pha loãng bằng nước (5mL), được chiết bằng DCM (2 X 15mL), được làm khô trên Na₂SO₄, sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 229 (19 mg, 23% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp D) Rt = 0,81 phút, $m/z = 470,0$ [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,13 - 6,97 (m, 1H), 6,50 - 6,32 (m, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 3H).; Khoảng hiệu lực EC₅₀ của APJ cAP của người là B.

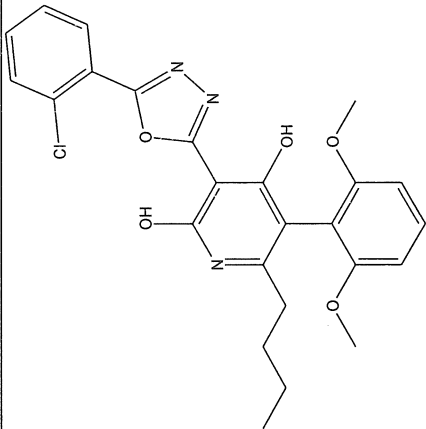
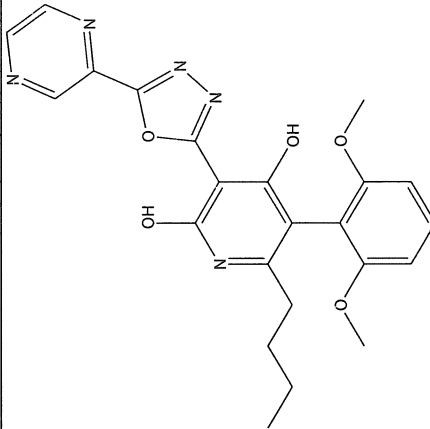
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	¹ H NMR	LC/MS Rt (phút) Phương pháp M+H	Khoảng hiệu lực EC ₅₀ của hAPJ cAMP (nM)
2		3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,00 A 476,3	C

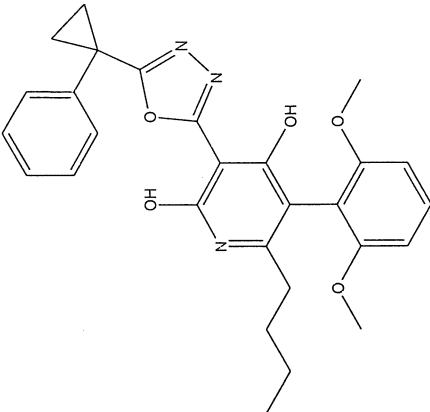
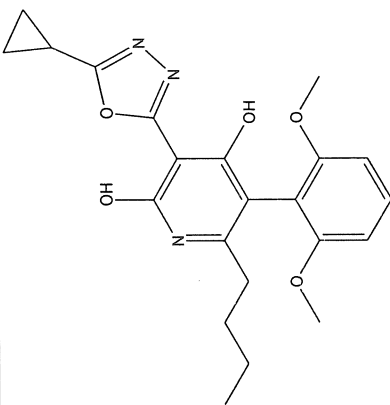
3		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyridin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=5,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,32 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,37 A 463,2	B
4		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,26 (m, 5H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,11 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,87 A 476,2	B

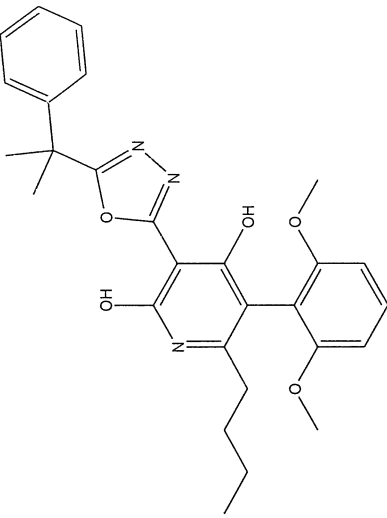
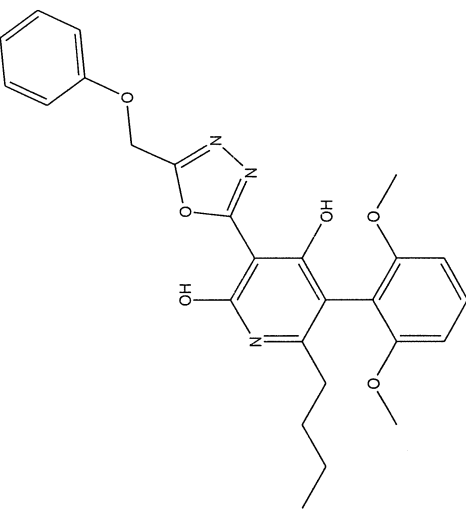
5		6-butyl-3-{5-[(2-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,50 (dd, J=15,7, 4,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,87 A 496,2	B
6		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,95 A 492,2	B

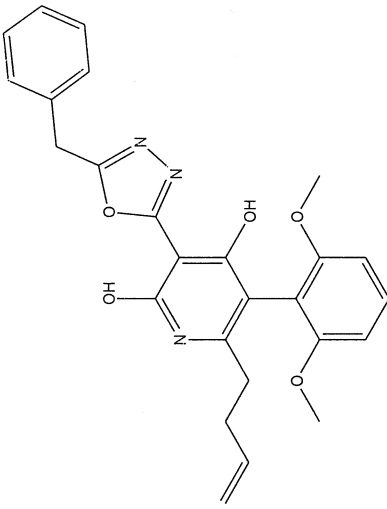
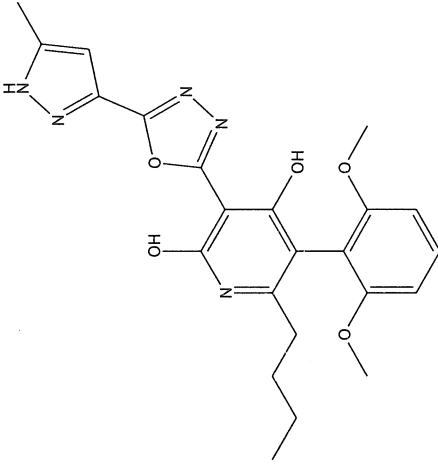
7		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,96 (br. s., 1H), 6,88 (dd, J=16,7, 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,78 A 492,2	A
8		6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10,41 (br. s., 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 4H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 1,49 (dt, J=15,3, 7,5 Hz, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,19 C 496,1	A

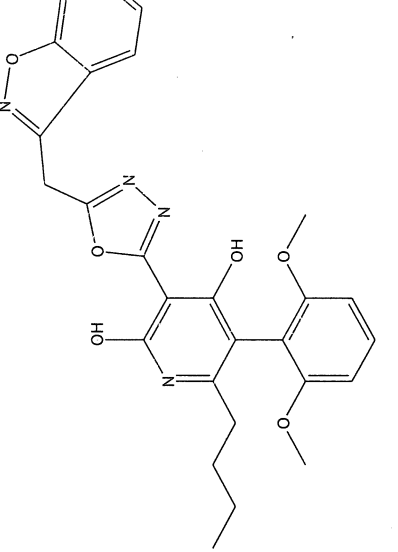
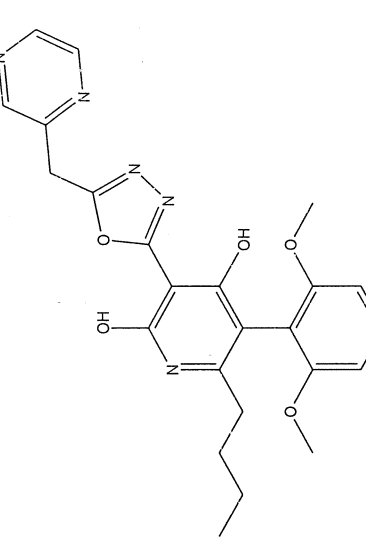
9		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,30 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,78 A 492,2	A
10		6-butyl-3-[5-(3-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (br. s., 2H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,34 (br. s., 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,96 A 482,1	B

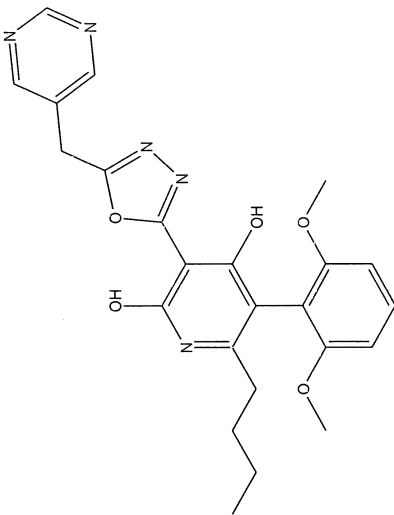
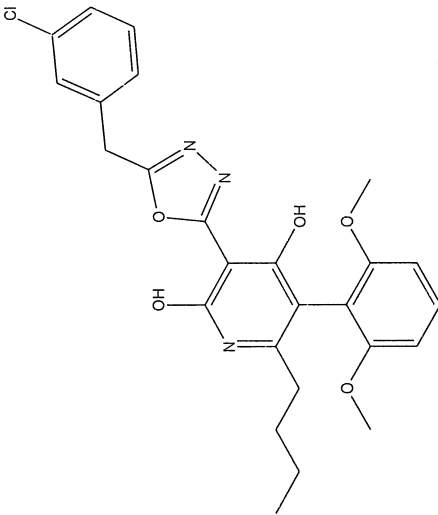
11		6-butyl-3-[5-(2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,56 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,85 A 482,1	C
12		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrazin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,30 A 450,2	C

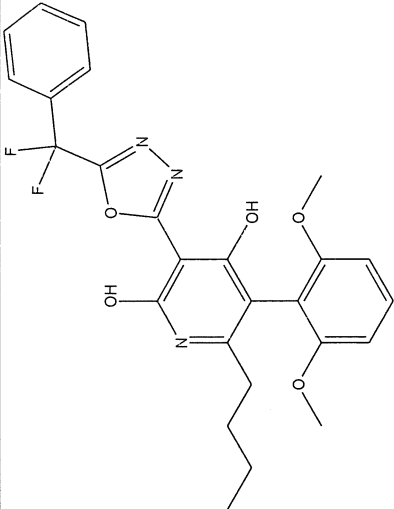
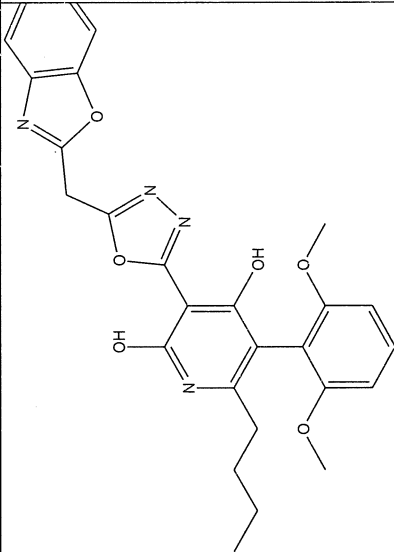
13		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol]diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 - 7,22 (m, 6H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	B 1,92 A 488,2
14		6-butyl-3-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,31 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 4H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	C 1,65 A 412,2

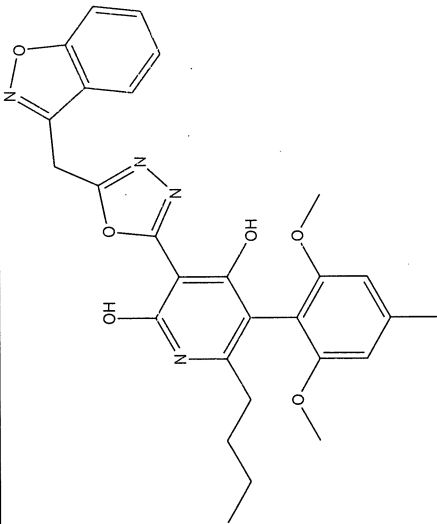
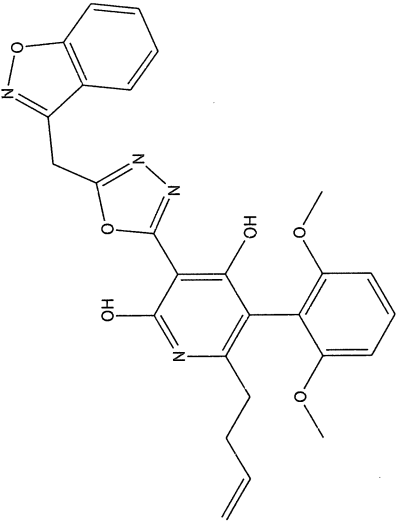
15		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,78 (s, 6H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J=7,3 Hz, 3H)	A 2,00 A 490,3
17		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	B 1,75 A 478,2

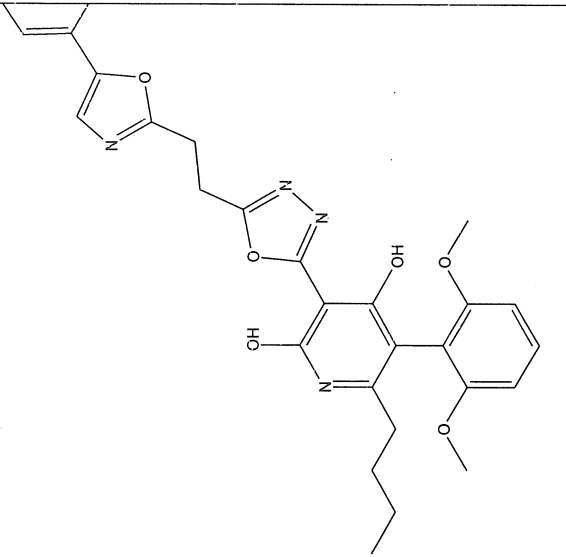
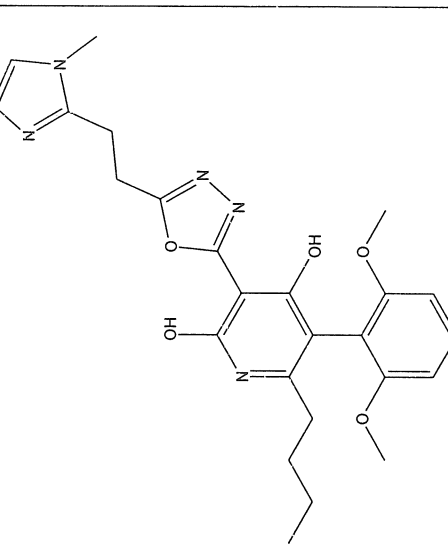
18		3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(but-3-en-1-yl)-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 11,10 (br. s., 1H), 7,41 - 7,25 (m, 6H), 6,66 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,69 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,28 (q, J=7,0 Hz, 2H)	2,05 C 460,1	B
19		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,67 (br. s., 1H), 3,70 (s, 6H), 2,34 (br. s., 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,34 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 1,10 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,76 A 452,3	C

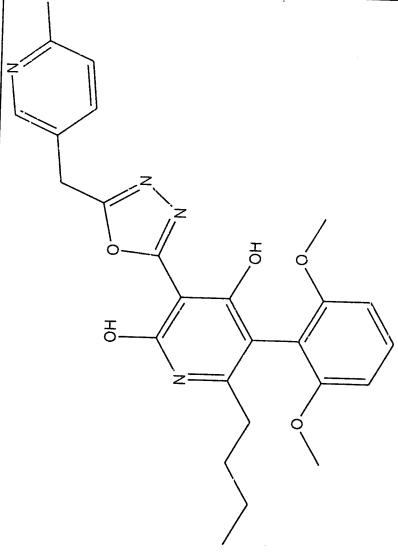
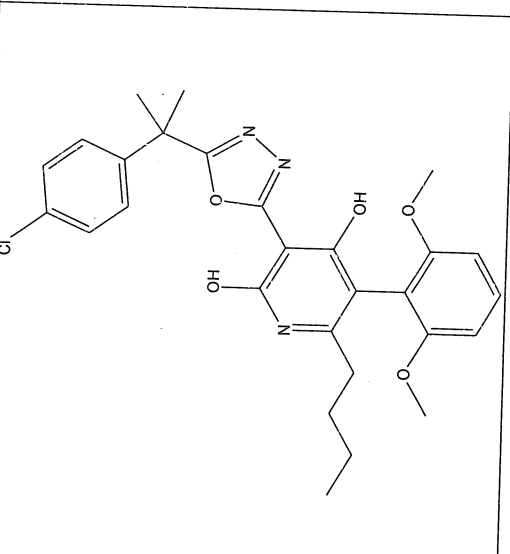
20		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11,48 (br. s., 1H), 7,86 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 1,50 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 2H), 0,74 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,06 C 503,1 A
21		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrazin-2-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,63 - 8,53 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 1,91 (d, J=7,9 Hz, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,34 A 464,2 A

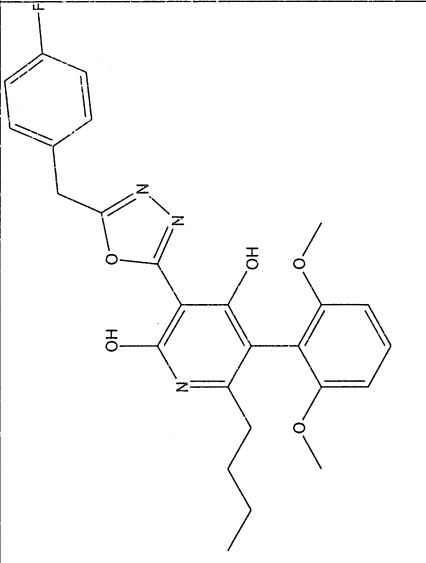
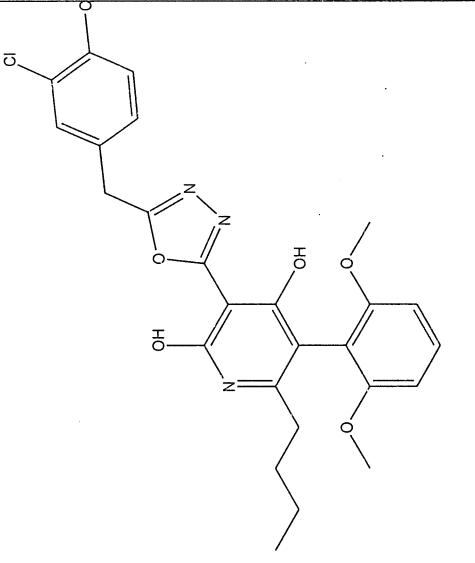
22		6-butyl-5-{2,6-dimethoxyphenyl}-3-[5-(pyrimidin-5-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,29 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,42 (br. s., 2H), 3,66 (s, 6H), 2,07 (br. s., 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,57 B 464,3	B
23		6-butyl-3-{5-[3-(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,32 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,92 A 496,2	A

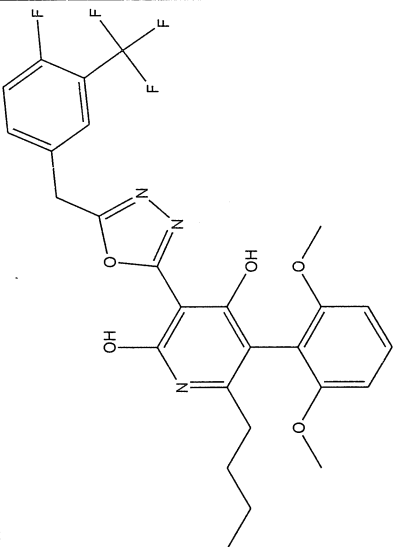
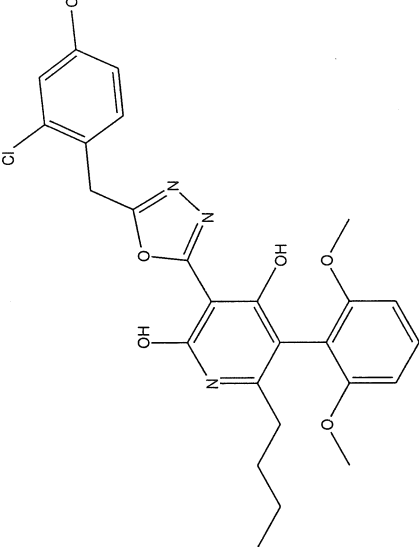
24		6-butyl-3-{5-[difluoro(phenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,97 A 498,4	B
25		3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,71 A 503,4	A

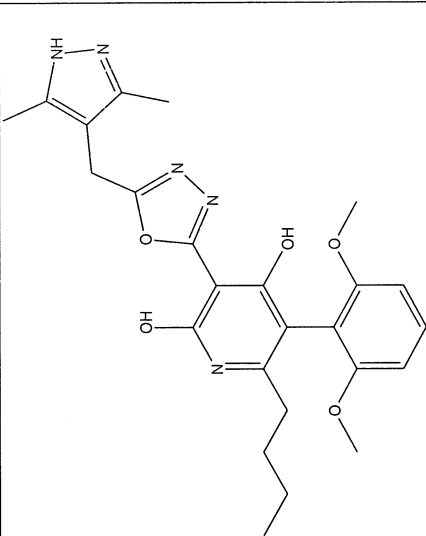
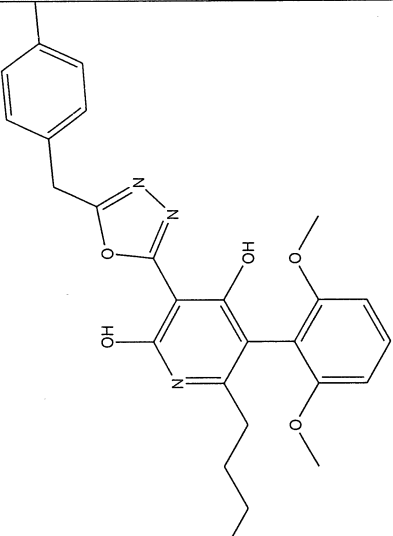
26		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (m, J=7,2 Hz, 3H)	1,96 A 517,4	A
27		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(but-3-en-1-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (br. s., 1H), 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,69 - 5,57 (m, 1H), 4,93 (br. s., 2H), 4,90 - 4,81 (m, 2H), 3,35 (br. s., 6H), 2,24 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,11 (d, J=6,4 Hz, 2H)	1,75 A 501,4	A

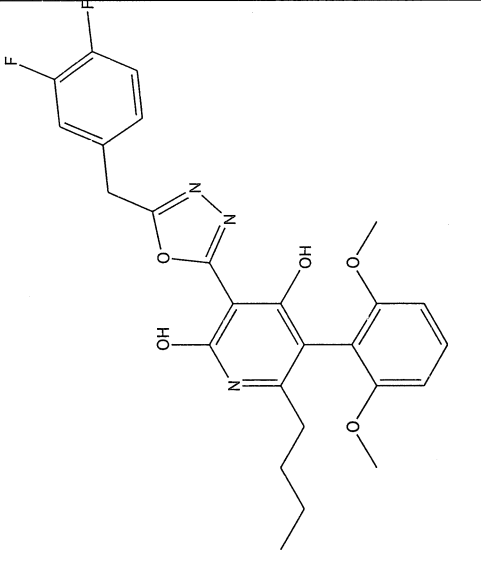
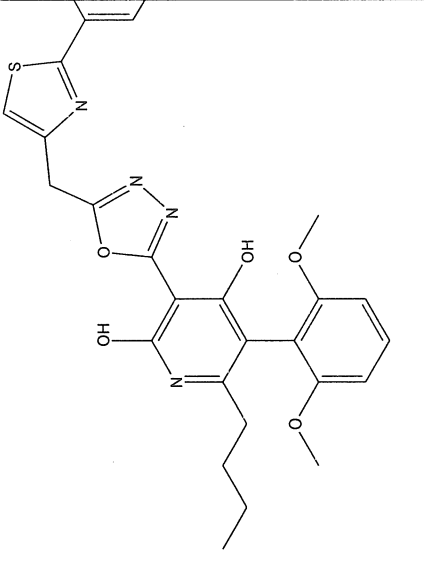
28		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,66 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,56 (br. s., 1H), 7,45 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,35 (br. s., 2H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,70 (br. s., 6H), 3,47 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,37 (br. s., 2H), 2,16 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,10 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,67 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,91 A 543,4	B
29		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56 (br. s., 1H), 7,50 (br. s., 1H), 7,36 (br. s., 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,83 (br. s., 3H), 3,69 (br. s., 6H), 3,47 (br. s., 4H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (br. s., 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,34 A 480,4	A

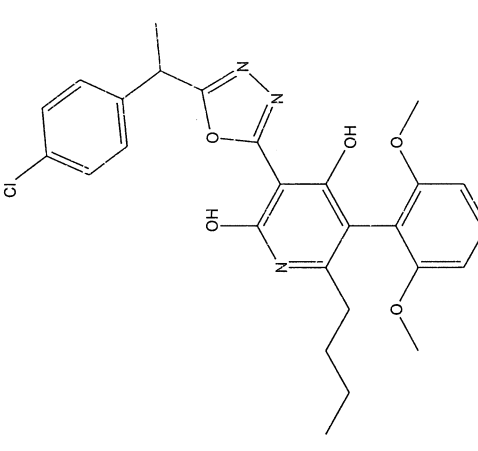
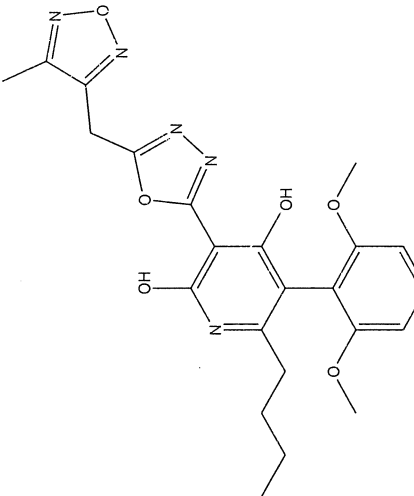
30		6-butyl-3-{5-[(6-clopyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.46 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.66 (t, J=6.6 Hz, 3H)	1,62 A 497,3	A
31		6-butyl-3-{5-[2-(4-clophenyl)propan-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 3H), 6.73 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.79 (br. s., 6H), 1.32 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2,16 A 524,4	A

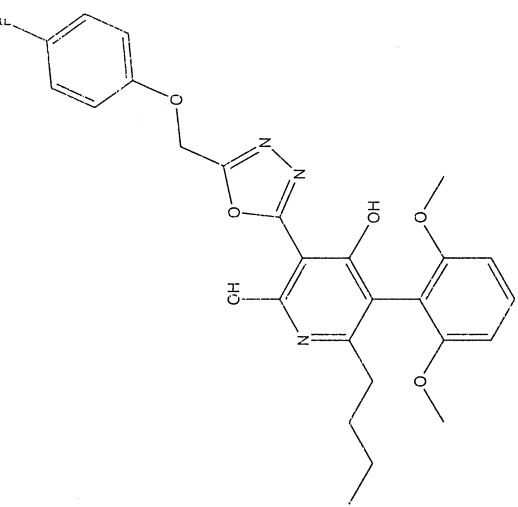
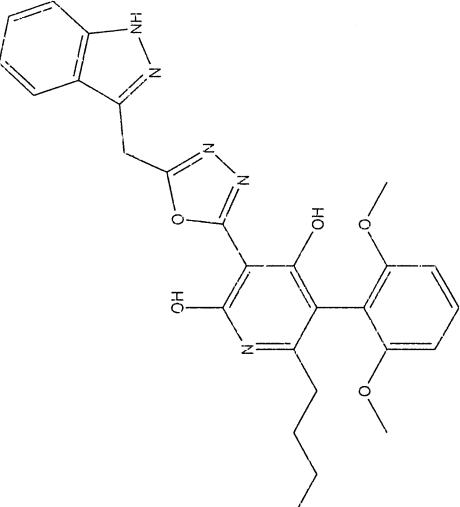
32		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (br. s., 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,38 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 0,66 (t, $J=6,4$ Hz, 3H)	1,83 A 480,4	A
33		6-butyl-3-{5-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,64 (br. s., 1H), 7,57 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 2H), 6,65 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,35 (br. s., 2H), 3,62 (br. s., 6H), 2,07 (br. s., 2H), 1,26 (br. s., 2H), 1,01 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 0,59 (t, $J=6,7$ Hz, 3H)	2,07 A 530,3	A

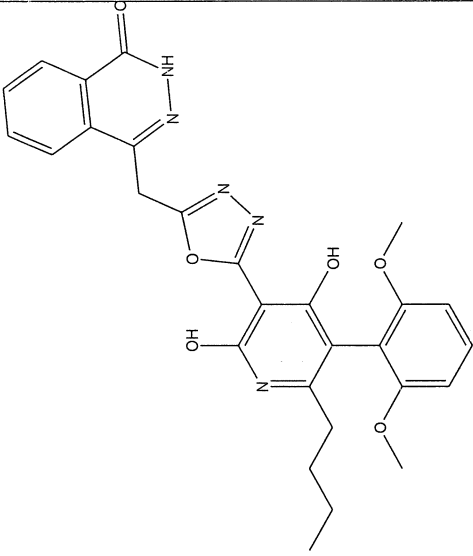
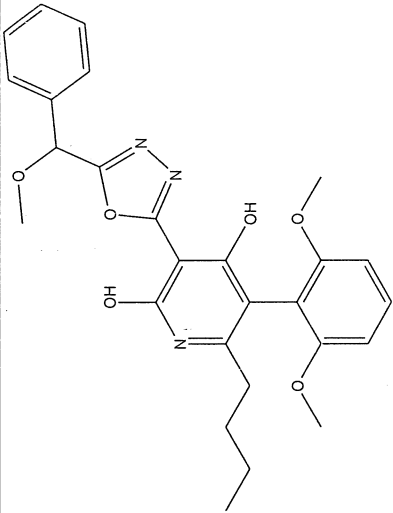
34		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,78 (br. s., 1H), 7,53 (t, J=9,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,50 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,73 - 0,60 (m, 3H)	2,03 A 548,3	B
35		6-butyl-3-{5-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (br. s., 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,47 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,71 - 0,61 (m, 3H)	2,07 A 530,3	A

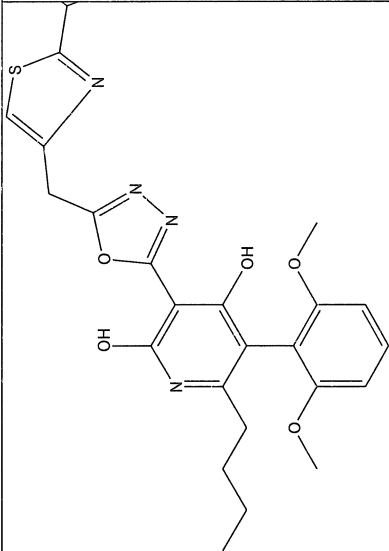
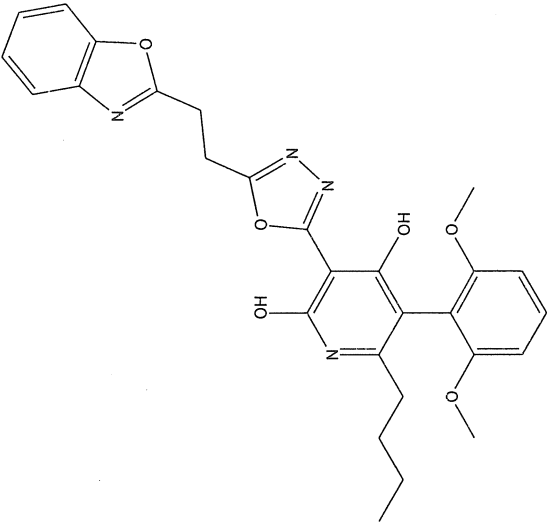
36		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,06 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,20 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,3 Hz, 3H)	1,47 A 480,4	B
37		4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzonitril	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,51 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,13 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,73 A 487,4	A

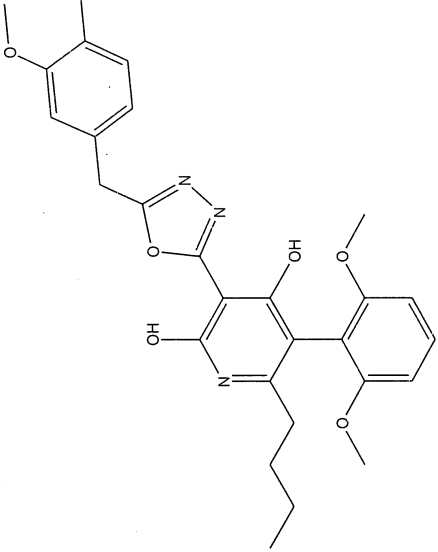
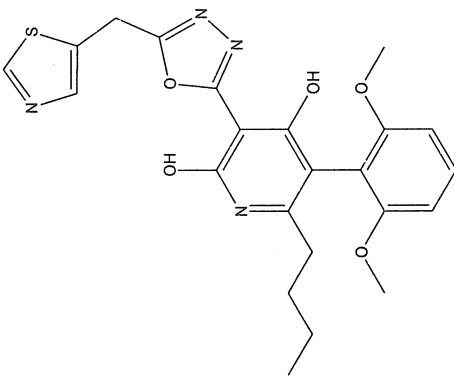
38		6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,33 (br. s., 2H), 3,62 (br. s., 6H), 2,07 (br. s., 2H), 1,26 (br. s., 2H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,59 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,86 A 498,4	A
39		6-butyl-3-{5-[[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,72 (br. s., 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,58 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,3 Hz, 3H)	2,12 A 579,3	B

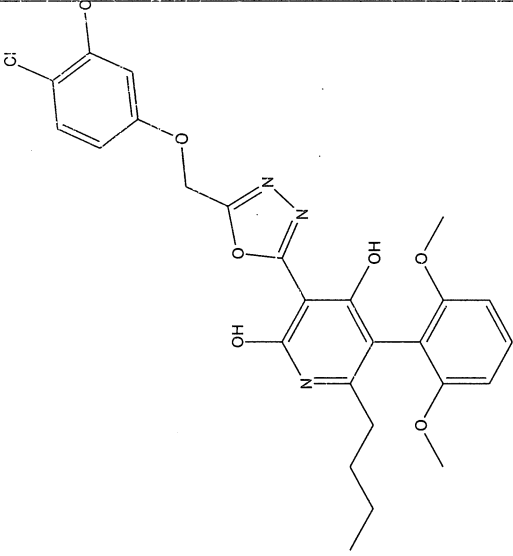
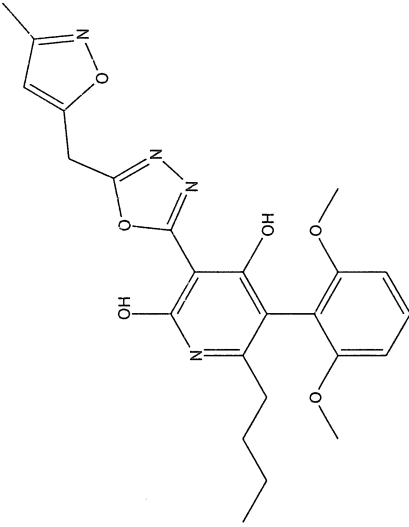
40		6-butyl-3-{5-[1-(4-clophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,62 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,69 (br. s., 6H), 2,13 (br. s., 2H), 1,67 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,32 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	2,07 A 510,3	A
41		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (br. s., 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,73 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,42 (br. s., 3H), 2,14 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,57 A 468,4	A

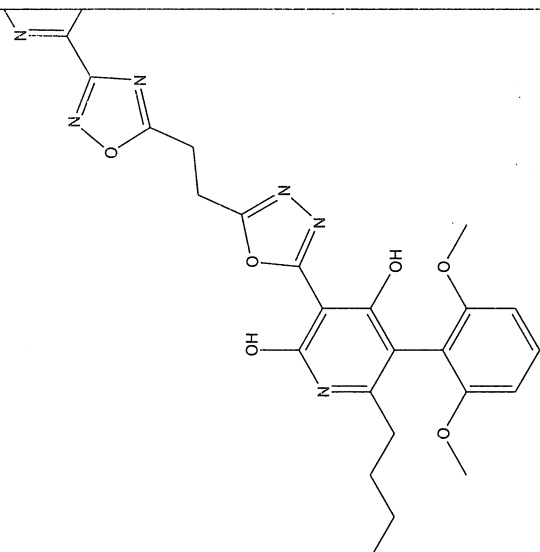
42		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(4-florophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 4H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,47 (br. s., 2H), 3,70 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,84 A 496,4	B
43		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,12 (br. s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,71 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,65 (br. s., 3H)	1,68 A 502,4	A

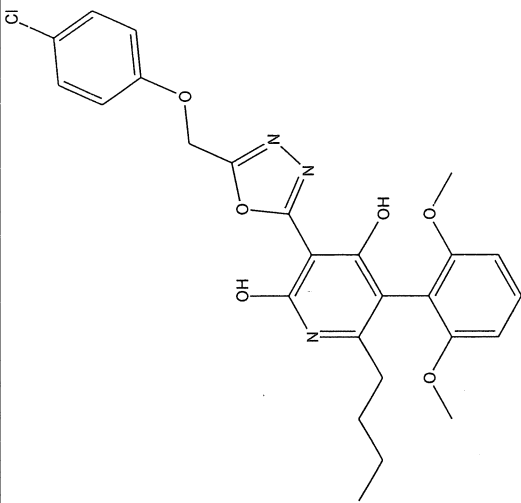
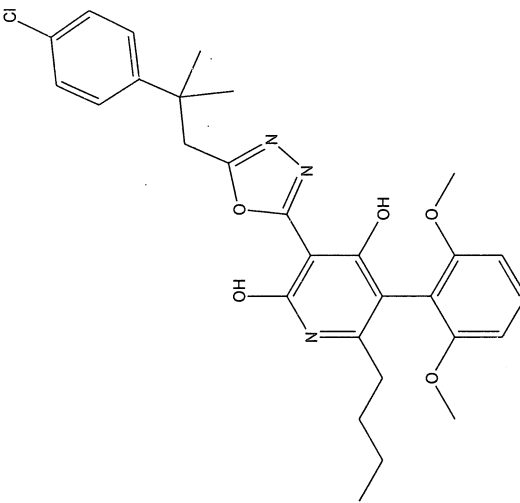
44		4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1,2-dihydrophthalazin-1-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J=6,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,78 (br. s., 2H), 3,34 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,46 A 530,4	B
45		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[methoxy(phenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 3H), 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,86 (br. s., 1H), 3,69 (br. s., 6H), 3,41 (br. s., 3H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,81 A 492,4	B

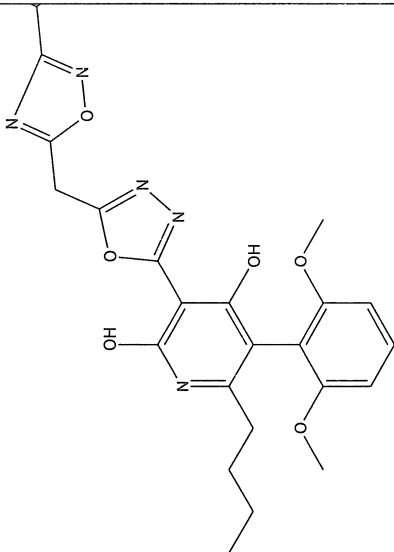
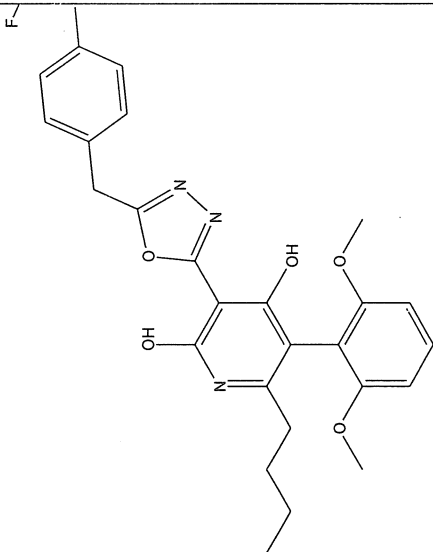
46		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (d, J=3,7 Hz, 2H), 7,69 (br. s., 1H), 7,50 (br. s., 3H), 7,36 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,59 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,71 - 0,60 (m, 3H)	1,95 A 545,3	A
47		3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,36 (br. s., 3H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 6H), 3,53 (d, J=10,7 Hz, 4H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,77 A 517,4	A

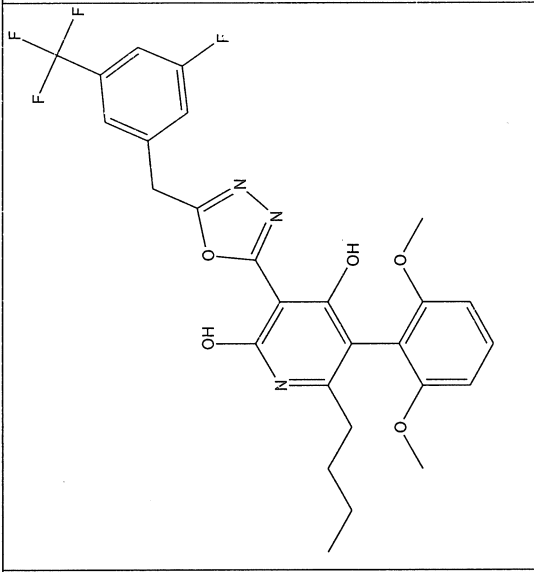
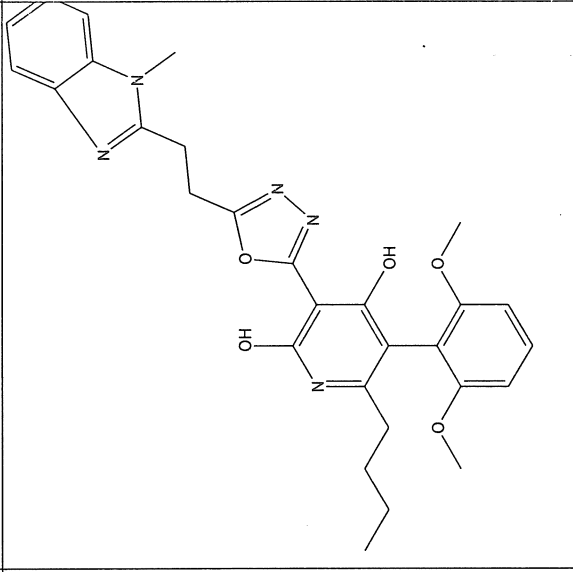
48	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,36 (br. s., 2H), 3,86 (br. s., 3H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,84 A 510,4	A
49	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (br. s., 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,72 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,44 A 469,3	C

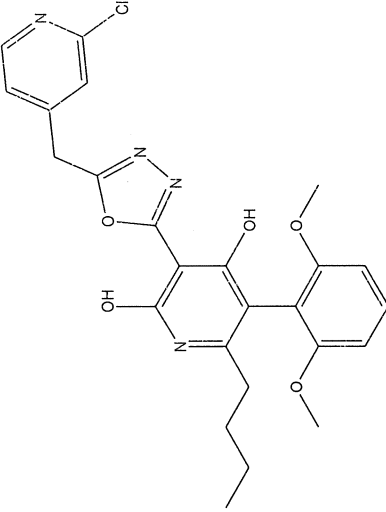
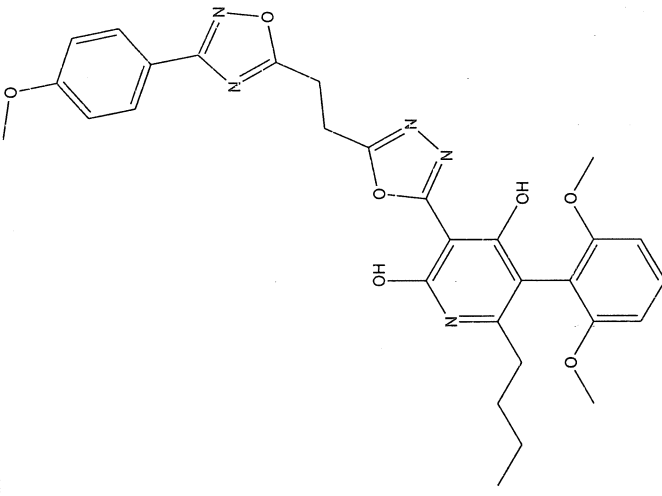
50	 6-butyl-3-[5-(3,4-diclophenoxyethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br. s., 1H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,56 (br. s., 2H), 3,79 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	2,08 A 546,3 B
51	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-methyl-1,2-oxazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,40 (br. s., 1H), 4,66 (br. s., 2H), 3,70 (br. s., 6H), 2,24 (br. s., 3H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,51 A 467,4 A

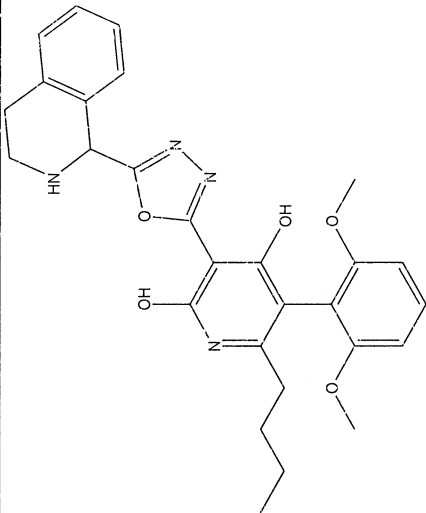
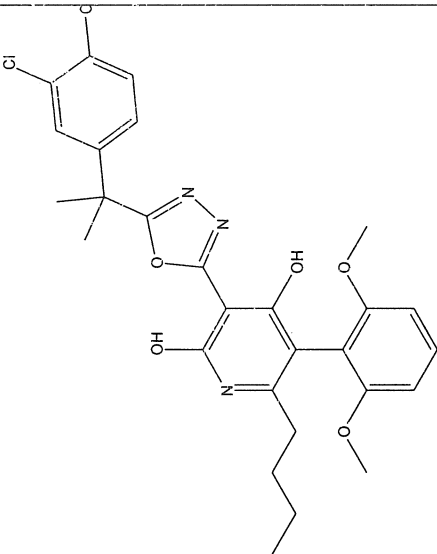
52		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(pyrazin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,26 (br. s., 1H), 8,87 (br. s., 2H), 7,34 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 6H), 3,60 (d, J=14,6 Hz, 4H), 2,14 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 3H)	1,52 A 546,4	A
----	---	---	---	--------------------	---

53		6-butyl-3-[5-(4-clophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,50 (br. s., 2H), 3,70 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,94 A 512,3	B
54		6-butyl-3-{5-[2-(4-clophenyl)-2-methylpropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 (br. s., 4H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,68 (br. s., 6H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 2,14 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,98 (br. s., 3H), 0,83 (br. s., 3H), 0,66 (br. s., 3H)	2,35 A 538,4	A

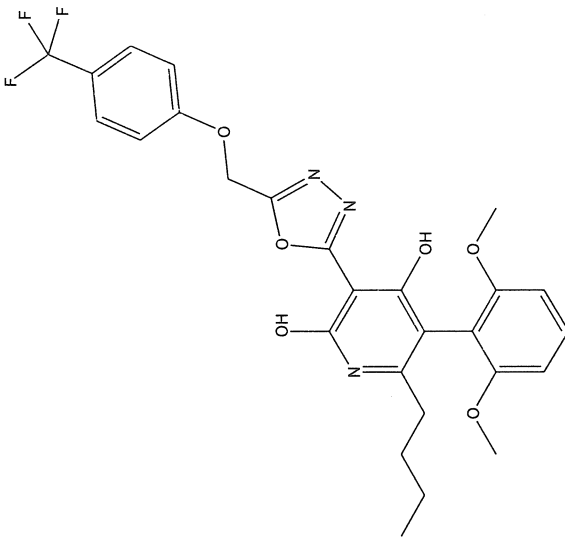
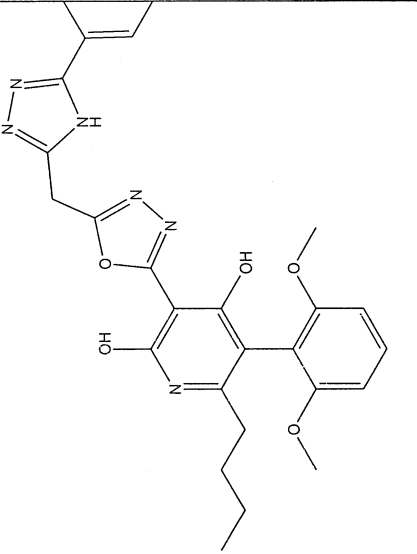
55		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-([3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 - 8,75 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,63 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,70 (s, 7H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 1H)	0,93 D 531,2	A
56		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-([4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 6,65 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,37 (br. s., 2H), 3,62 (br. s., 6H), 2,07 (br. s., 2H), 1,26 (br. s., 2H), 1,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br. s., 3H)	2,09 A 546,4	A

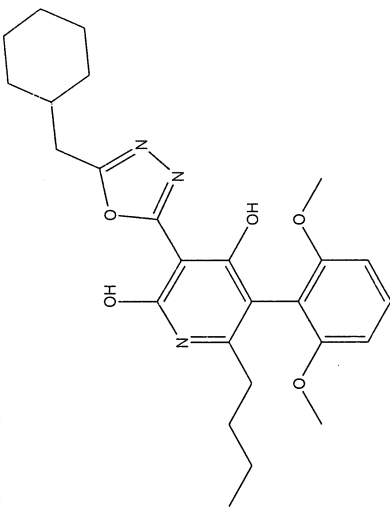
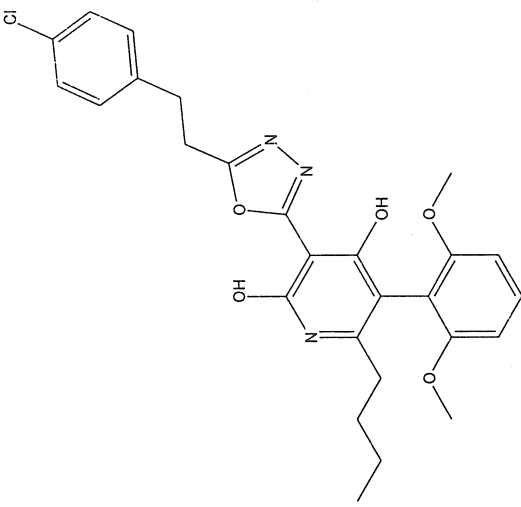
57	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,72 (br. s., 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,56 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	2,07 A 548,3	B
58	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1-methyl-1H-1,3-benzotriazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,81 (br. s., 3H), 3,69 (br. s., 6H), 3,55 (br. s., 2H), 3,44 (br. s., 2H), 2,16 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,67 (br. s., 3H)	1,67 A 530,4	A

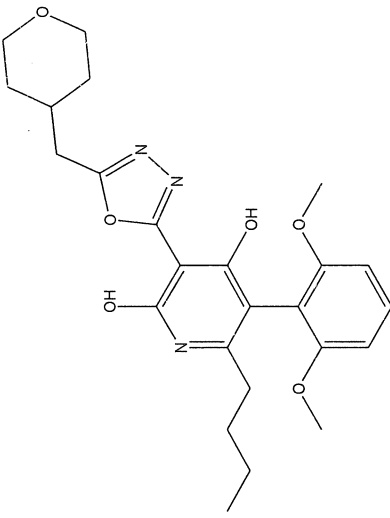
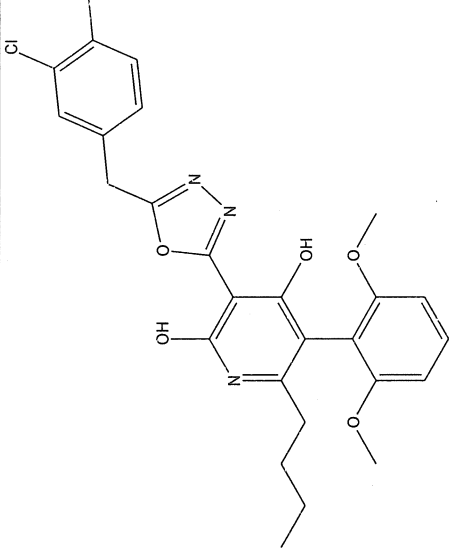
59		6-butyl-3-{5-[(2-clopyridin-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (br. s., 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,51 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	A 1,62 497,4
60		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,76 (br. s., 3H), 3,62 (br. s., 6H), 3,47 (br. s., 4H), 2,08 (br. s., 2H), 1,27 (br. s., 2H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br. s., 3H)	B 1,92 574,4

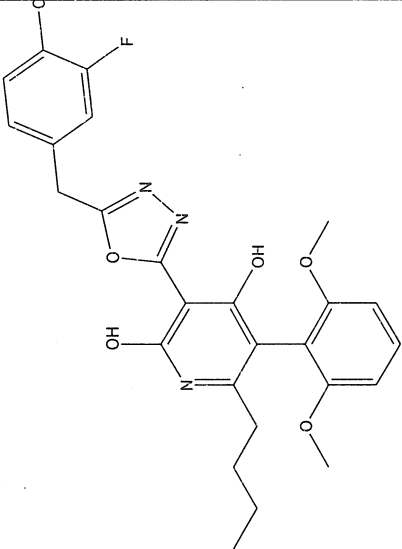
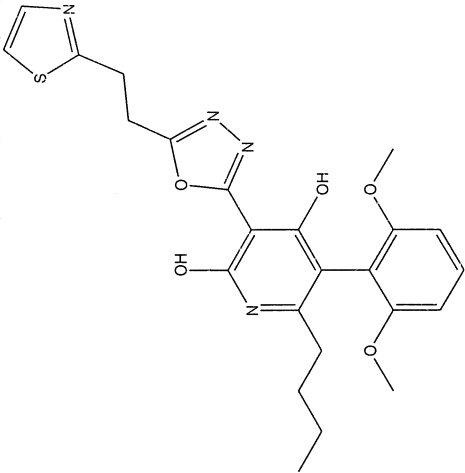
61		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J=12,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,29 (br. s., 1H), 3,62 (br. s., 6H), 3,49 (br. s., 2H), 3,05 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,26 (br. s., 2H), 1,02 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,59 (br. s., 3H)	1,69 A 503,4	A
62		6-butyl-3-{5-[2-(3,4-dichlorophenyl)propan-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,80 (br. s., 6H), 1,32 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	2,30 A 558,3	A

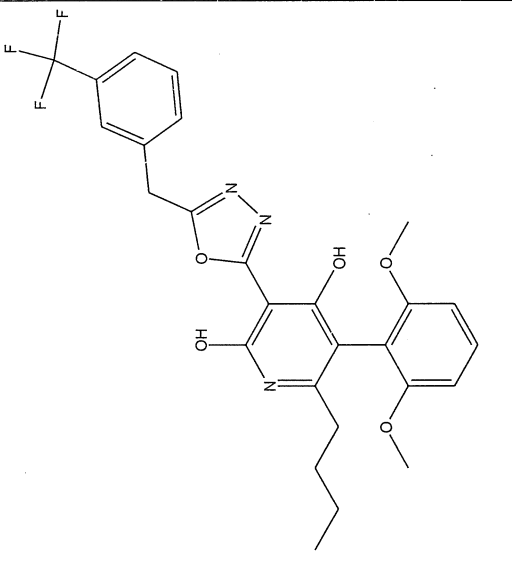
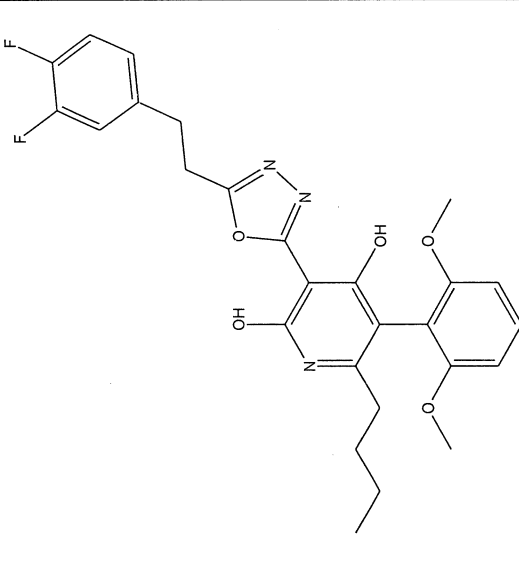
63		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,86 (br. s., 2H), 4,05 (br. s., 3H), 3,62 (br. s., 6H), 2,08 (br. s., 2H), 1,27 (br. s., 2H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br. s., 3H)	1,32 A 468,4	A
64		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-methyl-1-phenylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, J=5,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,71 (br. s., 6H), 3,05 (br. s., 2H), 2,17 (br. s., 2H), 1,40 (br. s., 6H), 1,35 (br. s., 2H), 1,11 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,68 (br. s., 3H)	2,12 A 504,4	A

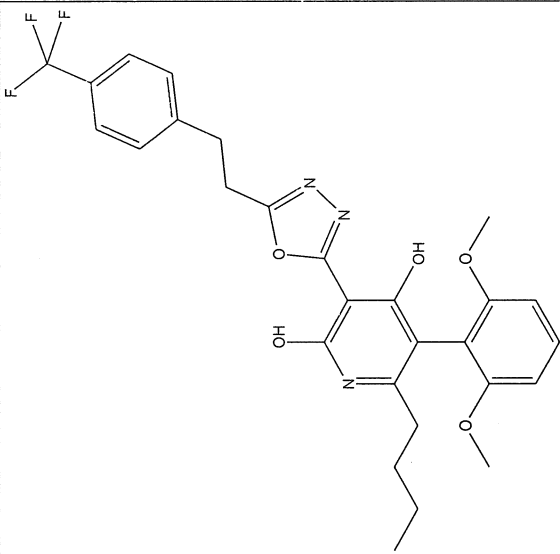
65		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,66 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,54 (br. s., 2H), 3,62 (br. s., 6H), 2,08 (br. s., 2H), 1,27 (br. s., 2H), 1,02 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,59 (br. s., 3H)	B 2,01 A 546,3
66		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,57 (br. s., 2H), 3,70 (s, 6H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	A 2,00 C 529,2

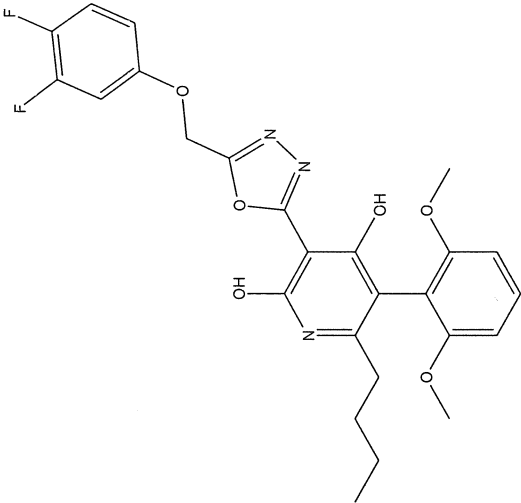
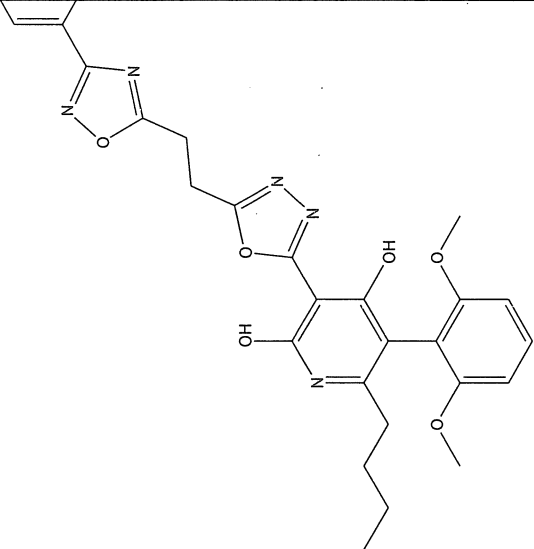
67		6-butyl-3-{5-(4-cyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol}	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,83 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,15 (br. s., 2H), 1,86 - 1,56 (m, 6H), 1,39 - 0,99 (m, 9H), 0,67 (br. s., 3H)	2,11 A 468,5	A
68		6-butyl-3-{5-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (br. s., 5H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 6H), 3,26 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,10 (br. s., 2H), 2,15 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	2,05 A 510,4	A

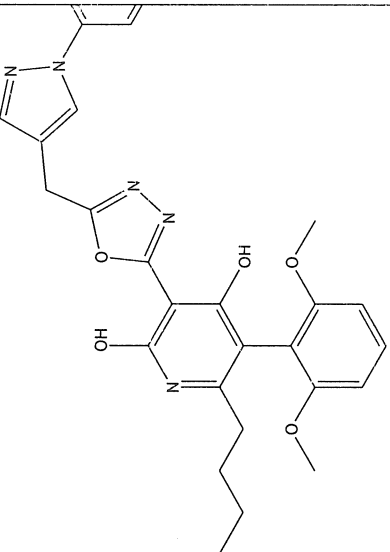
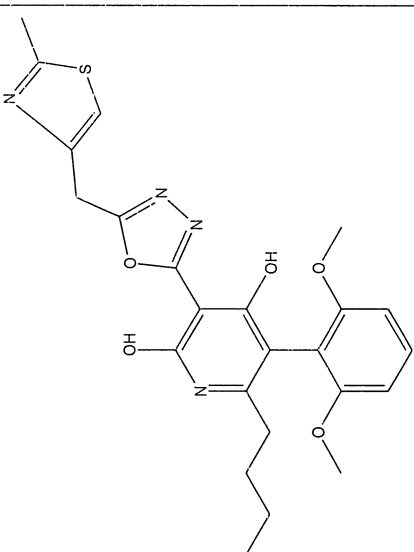
69		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(oxan-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,69 (br. s., 6H), 3,30 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,90 (br. s., 2H), 2,14 (br. s., 2H), 2,03 (br. s., 1H), 1,65 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,33 (d, J=10,1 Hz, 4H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,67 (br. s., 3H)	1,56 A 470,4	B
70		6-butyl-3-{5-[(3-chloro-4-florophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (br. s., 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,41 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	1,98 A 514,3	A

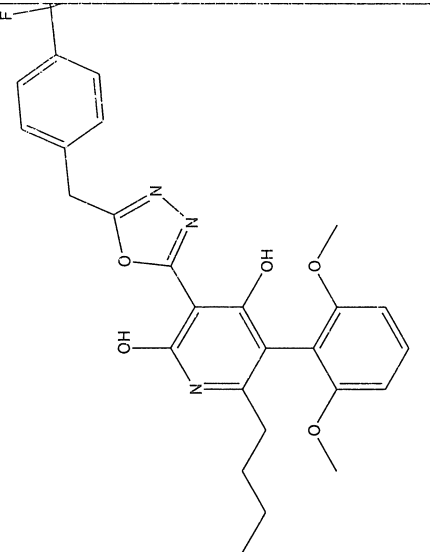
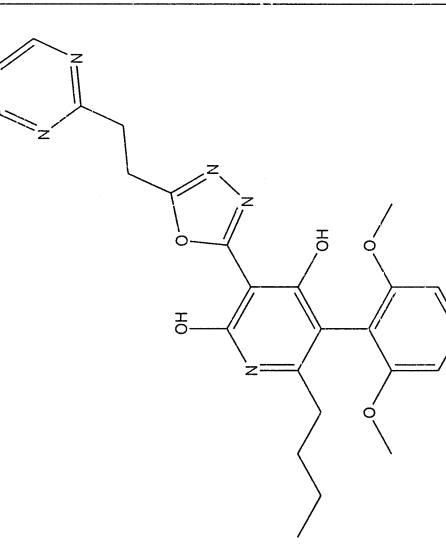
71		6-butyl-3-{5-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (br. s., 2H), 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,08 D 514,1	A
72		6-butyl-5-{2,6-dimethoxyphenyl}-3-{5-[(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (br. s., 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,70 (br. s., 6H), 3,53 (br. s., 2H), 3,44 (br. s., 2H), 2,16 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,67 (br. s., 3H)	1,58 A 483,4	A

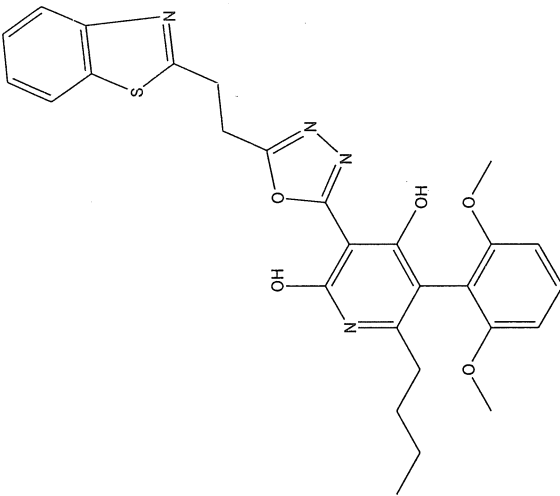
73		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{{3-(trifluoromethyl)phenyl}methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (br. s., 1H), 7,69 (br. s., 2H), 7,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,52 (br. s., 2H), 3,69 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br. s., 3H)	2,01 A 530,2	B
74		6-butyl-3-{5-[2-(3,4-difluorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=9,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (br. s., 1H), 6,67 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,62 (br. s., 6H), 3,21 (br. s., 2H), 3,04 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,27 (br. s., 2H), 1,02 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,59 (br. s., 3H)	1,99 A 512,4	A

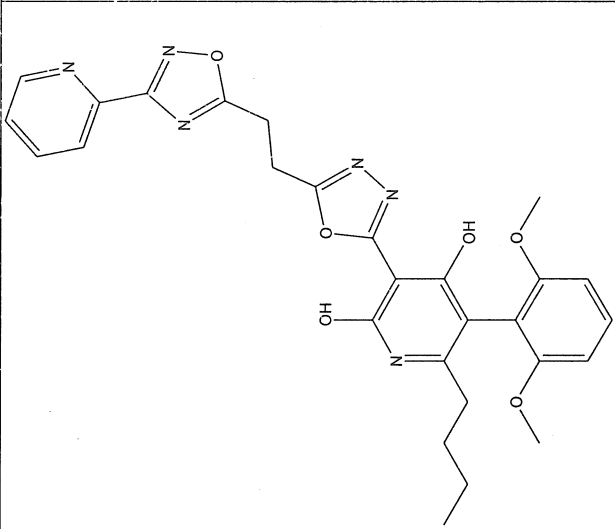
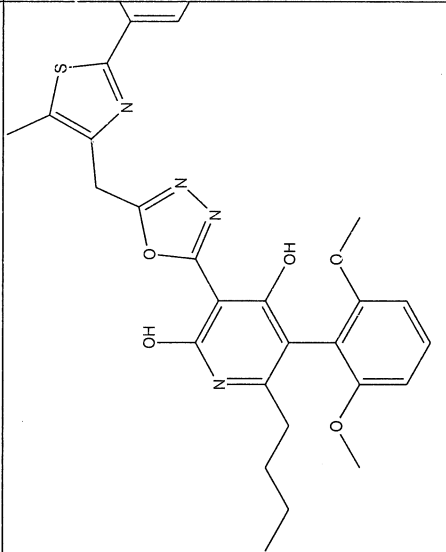
75		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,68 (br. s., 6H), 3,31 (br. s., 2H), 3,20 (br. s., 2H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,65 (br. s., 3H)	2,12 A 544,3	B
----	---	--	--	-----------------------------	---

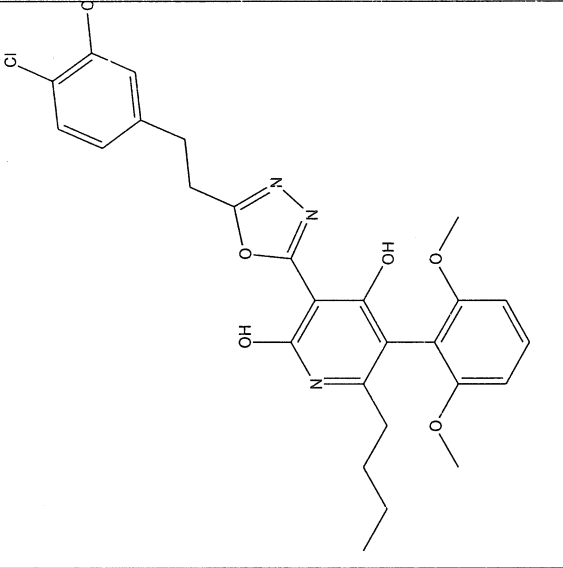
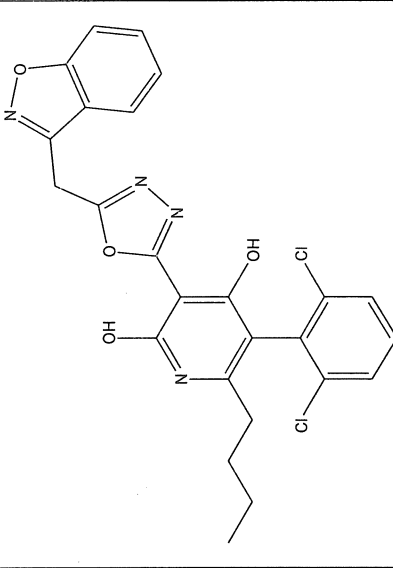
76		6-butyl-3-[5-(3,4-diflophenoxyethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 6,96 (br. s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,48 (br. s., 2H), 3,68 (br. s., 6H), 2,14 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,65 (br. s., 3H)	1,87 A 513,9	B
77		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,67 (br. s., 6H), 3,58 - 3,37 (m, 4H), 2,14 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,65 (br. s., 3H)	1,92 A 544,3	B

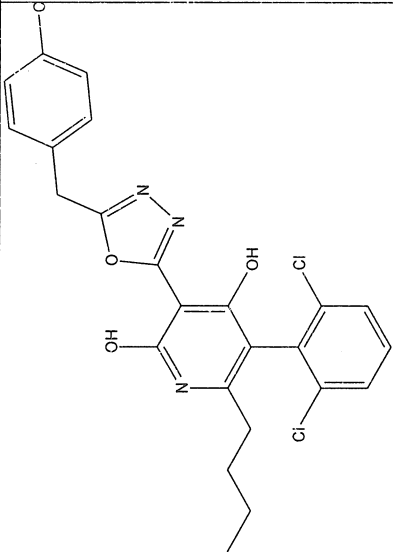
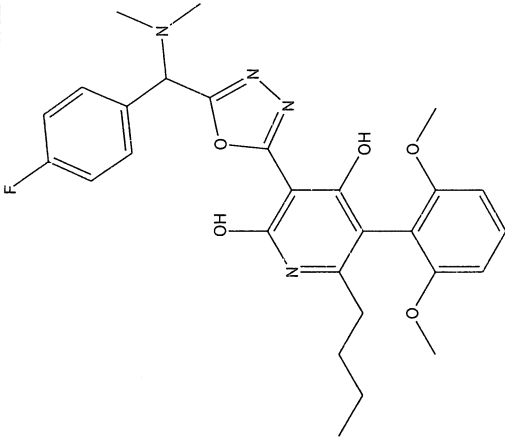
78		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (br. s., 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,49 (br. s., 2H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,30 (br. s., 2H), 3,68 (br. s., 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 1,09 (br. s., 2H), 0,65 (br. s., 3H)	2,01 B 528,4	B
79		6-butyl-5-(2,6-dimethyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 1,33 (dt, J=15,1, 7,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,90 C 483,1	A

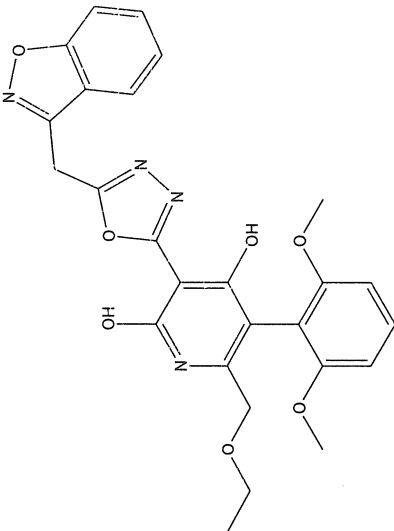
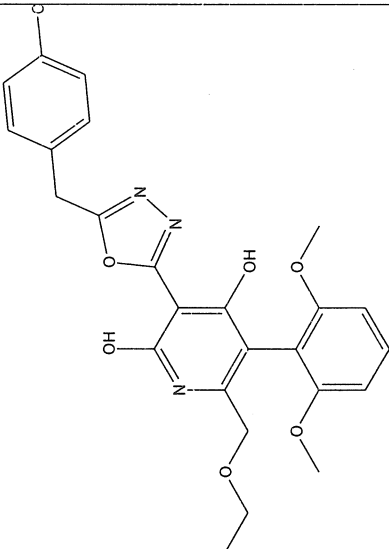
80 	6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,61 (br. s., 2H), 7,34 (br. s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,48 (br. s., 2H), 3,67 (br. s., 6H), 2,13 (br. s., 2H), 1,31 (br. s., 2H), 1,08 (br. s., 2H), 0,65 (br. s., 3H)	2,16 B 530,2 A
81 	6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[2-(pyrimidin-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (br. s., 2H), 7,36 (d, J=4,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,68 (br. s., 6H), 3,50 (d, J=13,7 Hz, 2H), 3,44 (br. s., 2H), 2,15 (br. s., 2H), 1,33 (br. s., 2H), 1,08 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,65 (br. s., 3H)	1,43 A 477,9 A

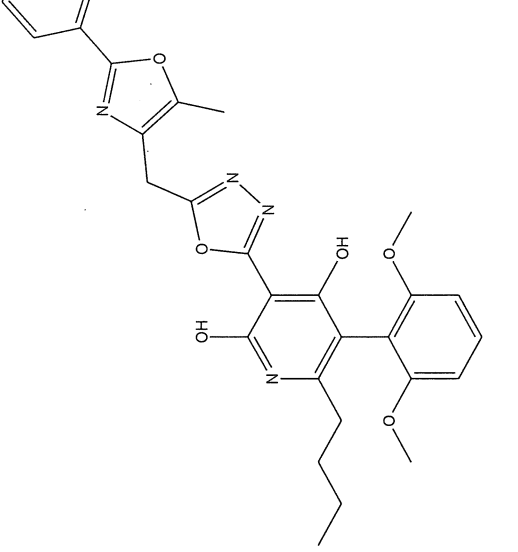
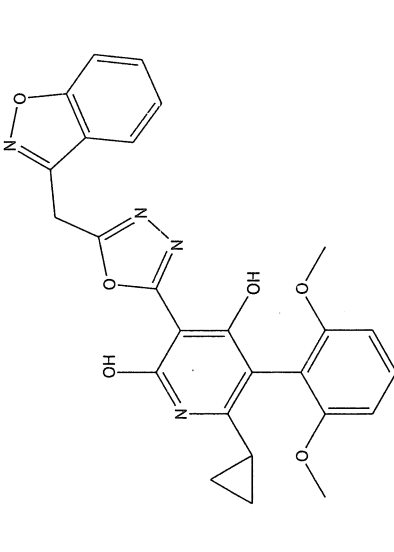
82		3-{5-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,07 (dd, J=8,0, 0,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (td, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,67 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,56 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,07 C 533,2	A
----	---	---	--	--------------------	---

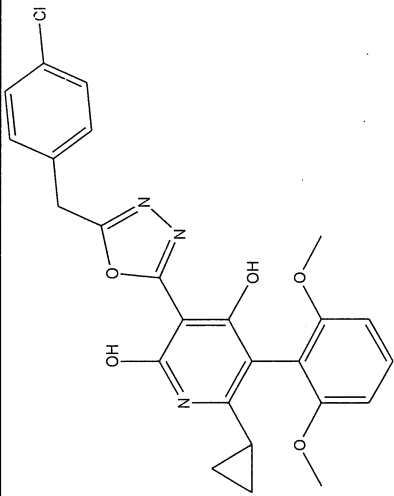
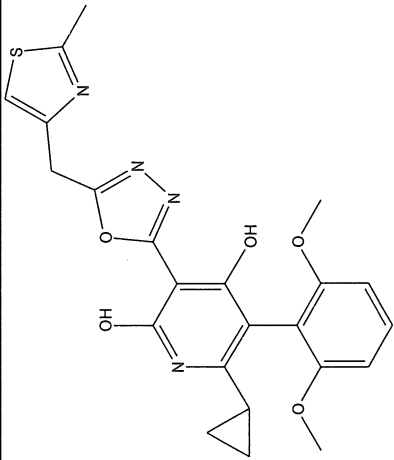
83		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (br. s., 1H), 8,05 (br. s., 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,67 (br. s., 6H), 3,58 (br. s., 2H), 3,50 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,15 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 1,07 (br. s., 2H), 0,65 (br. s., 3H)	1,65 A 545,2 A	
84		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (br. s., 2H), 7,46 (br. s., 3H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,47 (br. s., 2H), 3,67 (br. s., 6H), 2,55 (br. s., 3H), 2,14 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 2H), 1,07 (br. s., 2H), 0,64 (br. s., 3H)	2,19 B 559,2 A	

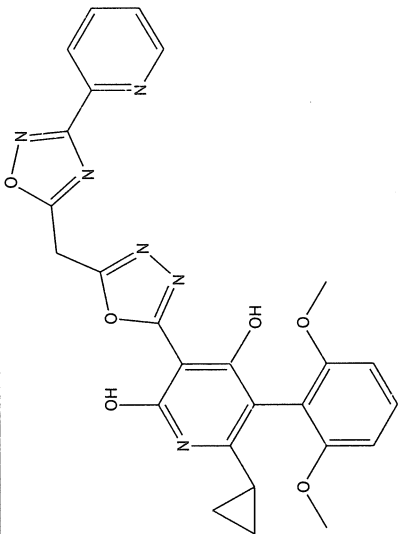
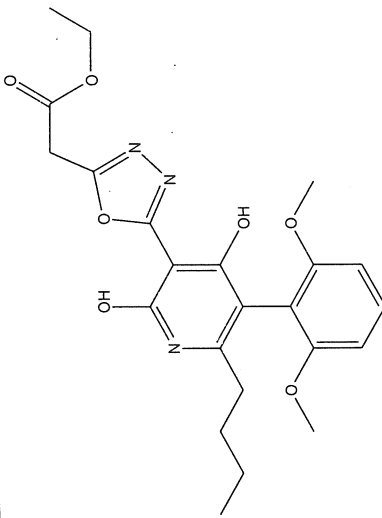
85		6-butyl-3-({5-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 (br. s., 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,62 (br. s., 6H), 3,23 (br. s., 2H), 3,05 (br. s., 2H), 2,08 (br. s., 2H), 1,27 (br. s., 2H), 1,02 (br. s., 2H), 0,59 (br. s., 3H)	2,16 A 544,3	B
86		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 12,26 (br. s., 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 1,59 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,18 C 511,0	A

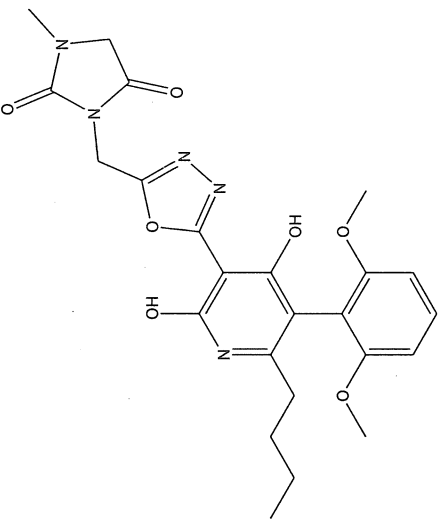
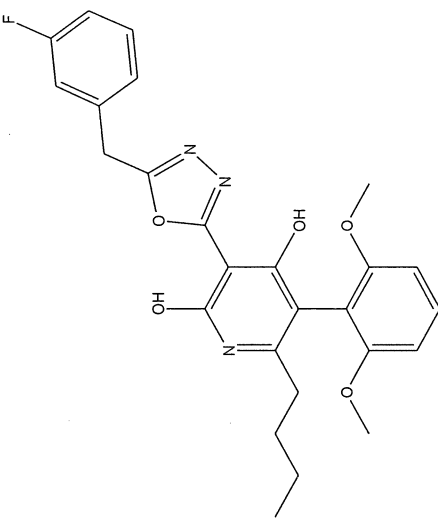
87		6-butyl-3-{5-[(4-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-diclophenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 11,94 (br. s., 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 4,26 (s, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,29 C 506,0	B
88		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(dimethylamin)(4-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,14 (br. s., 1H), 3,68 (br. s., 6H), 2,23 (br. s., 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,92 A 523,4	A

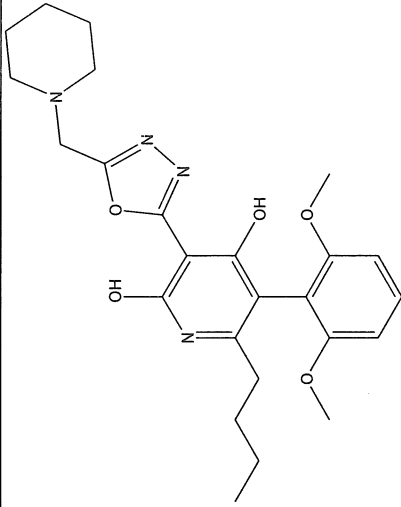
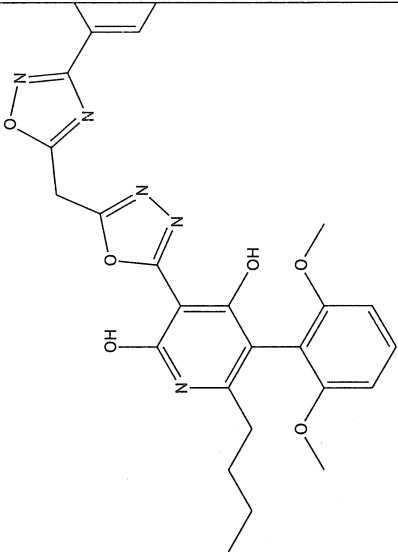
89		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,27 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,41 A 505,3	A
90		3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 - 7,29 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,63 A 498,6	A

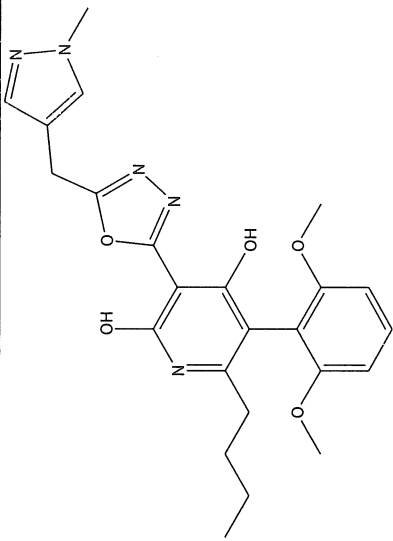
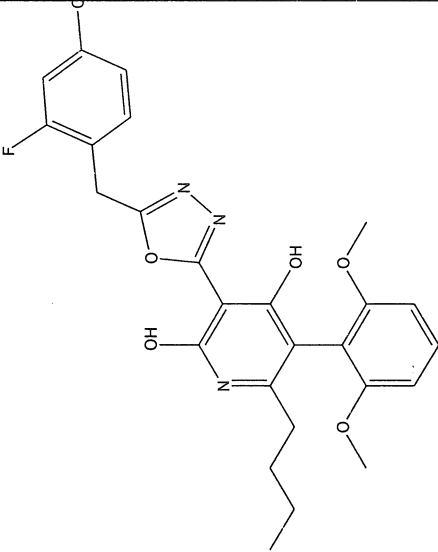
91	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-methyl-2-phenyl)-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (dd, J=7,3, 2,3 Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,97 A 543,4	A
92	 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-xyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,48 (br. s., 1H), 0,98 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,77 (d, J=6,7 Hz, 2H)	1,60 A 486,9	B

93		3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-xyclopropyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,29 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,47 (br. s., 1H), 0,97 (d, J=4,3 Hz, 2H), 0,76 (d, J=6,4 Hz, 2H)	1,74 A 480,0	B
94		6-xyclopropyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,97 (d, J=4,6 Hz, 2H), 0,76 (d, J=7,0 Hz, 2H)	1,40 A 467,2	B

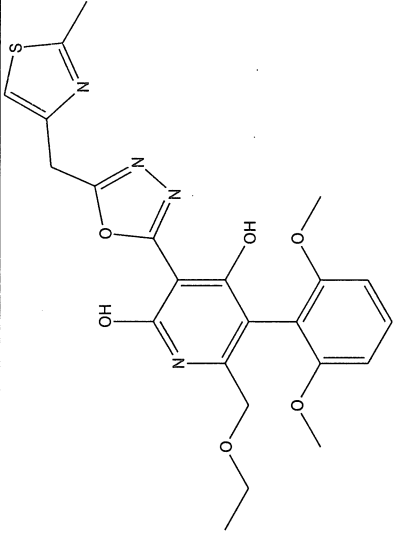
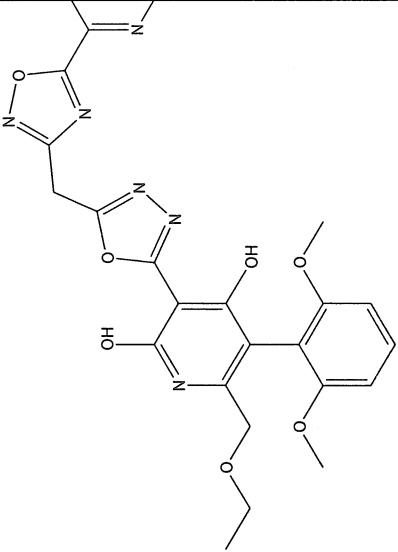
95		6-(cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-([3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,03 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,97 (d, J=4,3 Hz, 2H), 0,77 (d, J=6,7 Hz, 2H)	1,37 A 515,0	A
96		ethyl 2-(5-(6-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetate	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,63 A 458,3	B

98	 3-((5-([6-butoxyphenyl]-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1-methylimidazolidin-2,4-dion	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 2,12 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,18 A 498,1	A
99	 6-butoxyphenyl)-3-{5-[(3-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (q, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,63 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,76 A 480,3	A

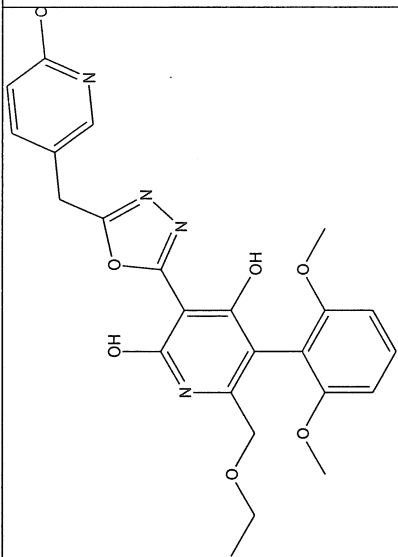
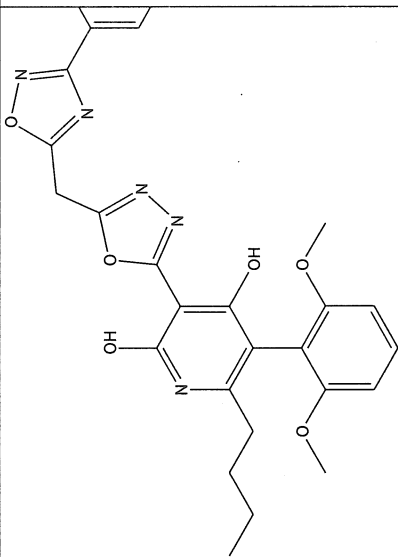
100		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[(5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol]	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,74 (br. s., 6H), 3,67 (br. s., 2H), 2,44 (br. s., 4H), 2,15 (br. s., 2H), 1,50 (br. s., 4H), 1,40 - 1,24 (m, 4H), 1,07 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,57 A 469,1	B
101		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol]	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,80 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 1H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 1H)	1,87 C 531,1	A

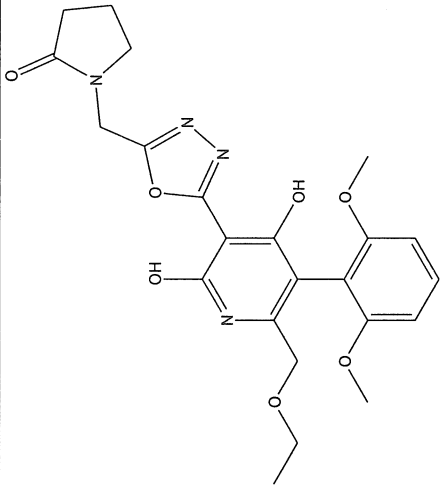
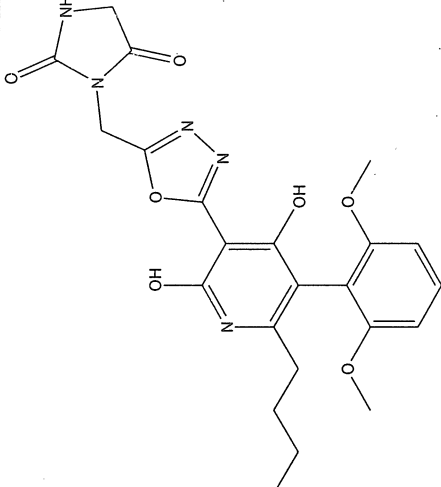
102		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,34 A 466,1	C
103		6-butyl-3-{5-[(4-clo-2-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,90 A 514,1	A

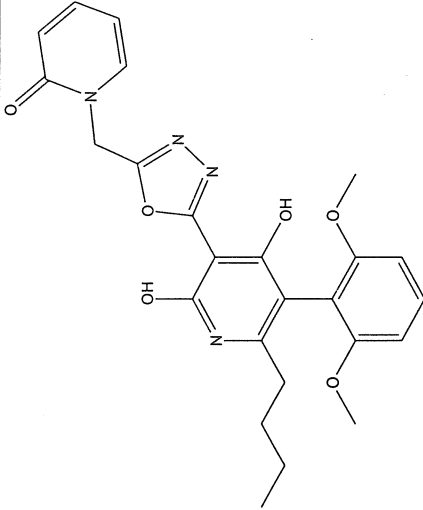
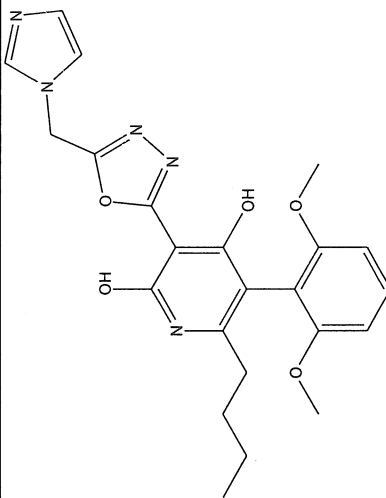
-169-

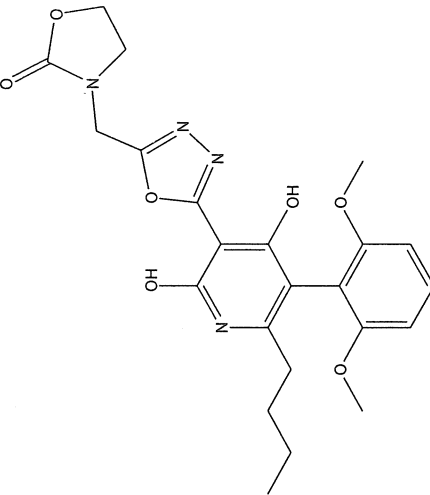
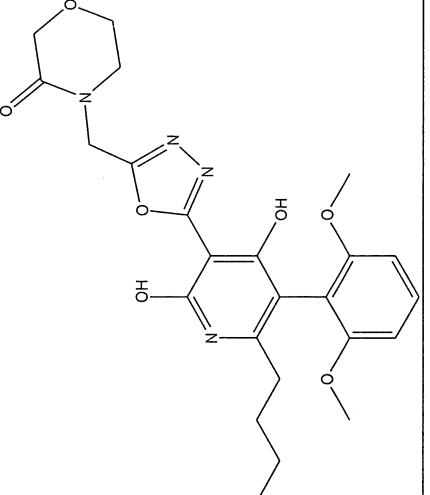
106		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 (s, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,25 A 485,2	A
107		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(5-{[5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,21 A 533,0	A

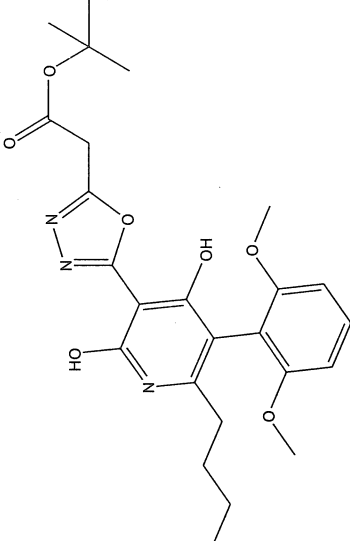
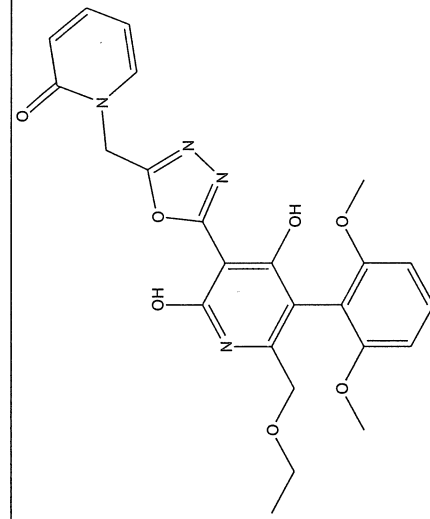
108		3-{5-[(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 - 7,21 (m, 6H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,12 C 544,1	A
109		6-butyl-3-{5-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H). Methine peak obscured by dung môi	2,00 C 494,0	A

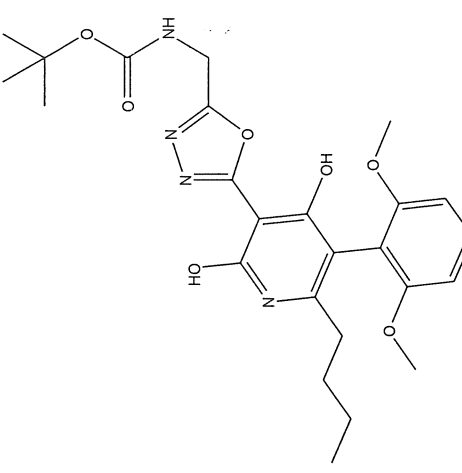
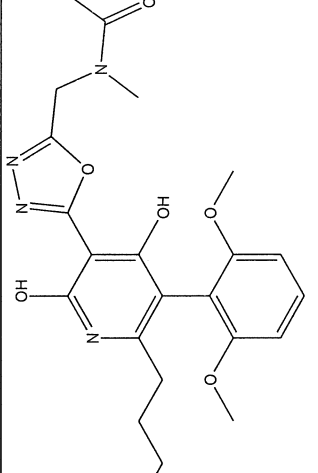
110		3-{5-[(6-clopyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,41 A 499,1	A
111		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,14 C 530,1	A

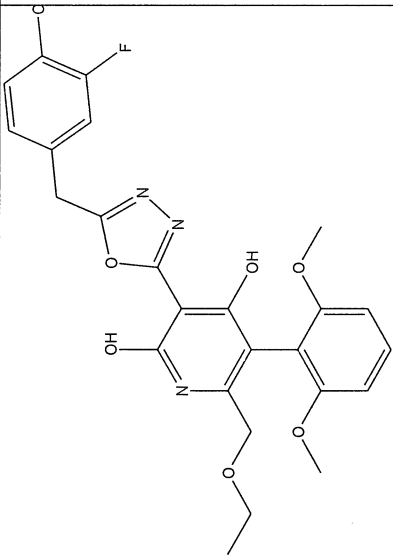
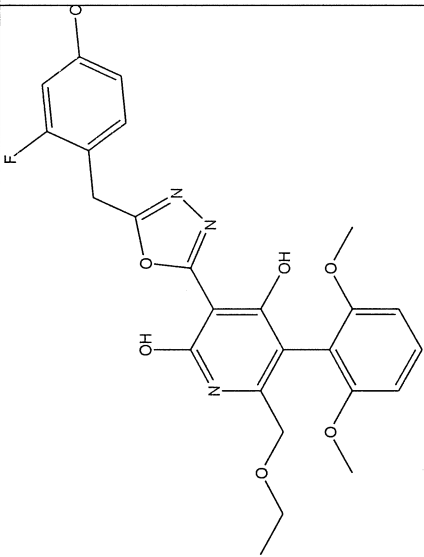
112		1-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-one	¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,61 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,53 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,13 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H)	A 1,64 C 471,1	A
113		3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)imidazolidin-2-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,30 A 484,1	B

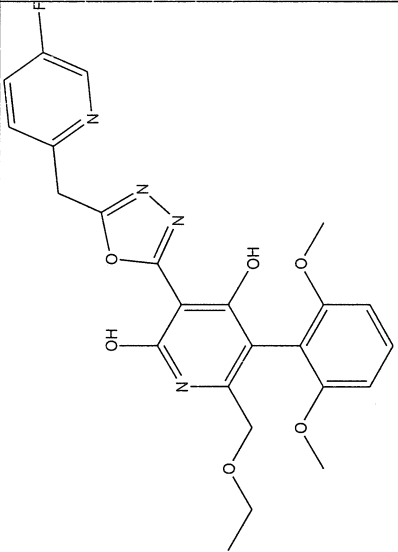
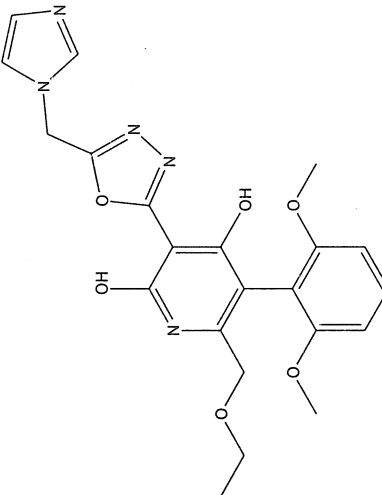
114		1-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl-2-on	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,52 (ddd, J=9,0, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,46 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=6,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,36 A 479,1	A
115		6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,33 A 452,2	B

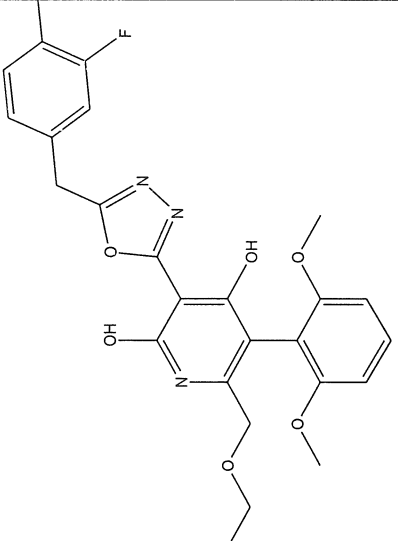
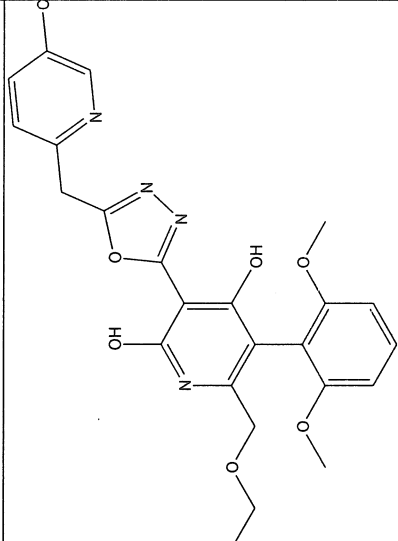
116		3-(({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1,3-oxazolidin-2-on	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,36 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 8H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,39 A 471,3	A
117		4-(({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)morpholin-3-on	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,54 (t, J=4,9 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,37 A 485,4	A

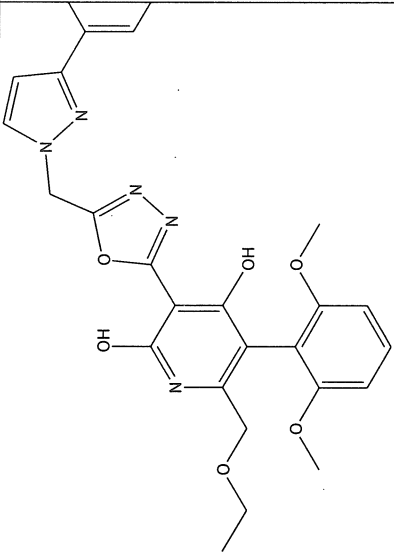
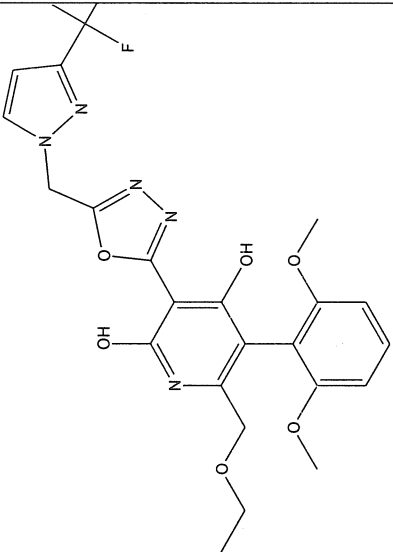
118		tert-butyl 2-({5-[5-(6-buty-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]}acetat	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,07 C 486,2	A
119		1-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxyethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1,2-dihydropyridin-2-on	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,47 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,29 (q, J=6,7 Hz, 2H), 1,01 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,61 A 481,1	A

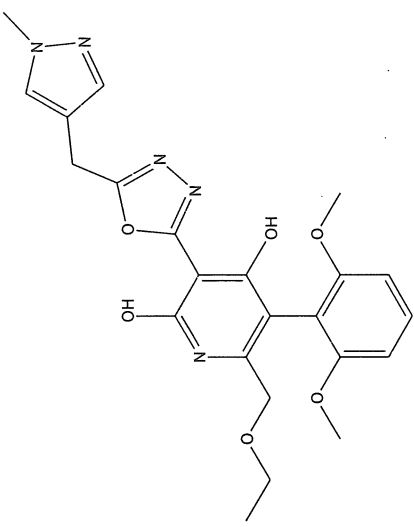
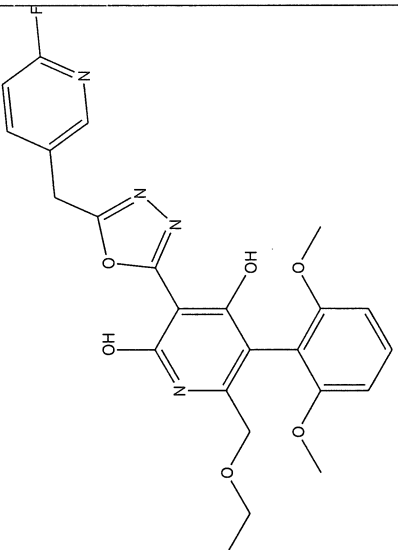
120		tert-butyl N-(5-([6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbamate	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,69 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 6H), 2,34 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 9H), 1,37 - 1,18 (m, 4H), 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3H).	2,03 C 501,1	B
121		tert-butyl N-(5-([6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)carbamate	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,84 - 4,64 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,06 (br. s., 3H), 2,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 11H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,09 C 515,2	B

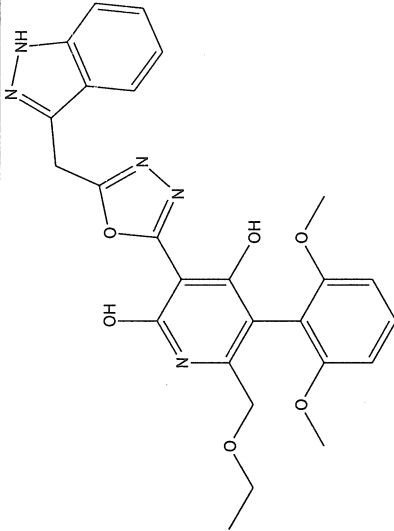
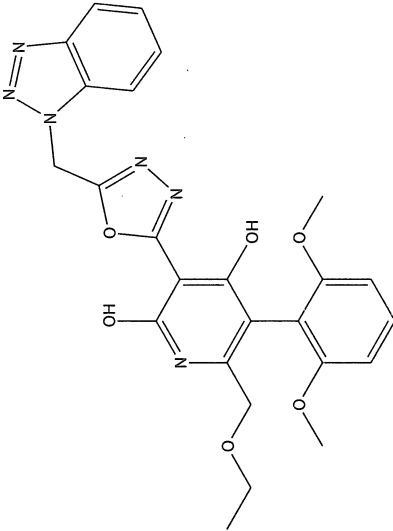
122		3-{5-[(4-clo-3-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,9 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,71 A 516,3	A
123		3-{5-[(4-clo-2-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (br. s., 1H), 11,44 (br. s., 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,70 A 516,0	A

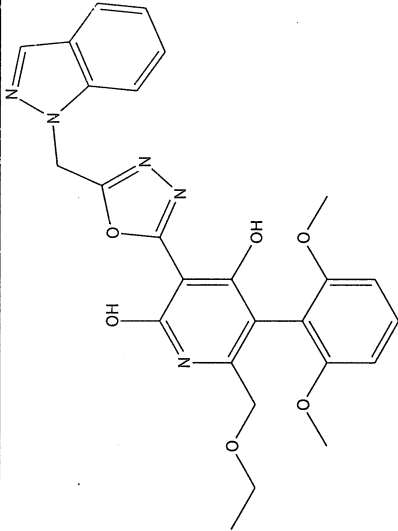
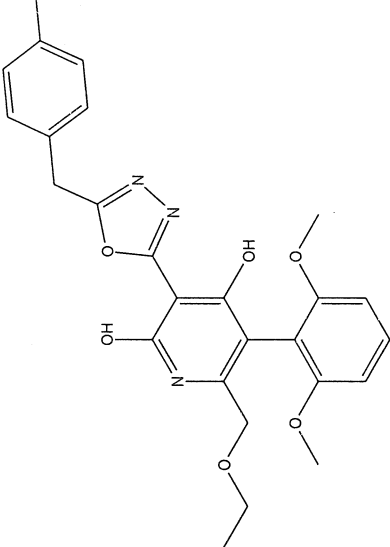
124		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-((5-(fopyridin-2-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (br. s., 1H), 11,45 (br. s., 1H), 8,51 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,78 (td, J=8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,27 (q, J=6,9 Hz, 2H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,84 D 483,1	A
125		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-((5-(imidazol-1-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (br. s., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,00 (br. s., 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,36 (br. s., 4H), 3,30 (br. s., 2H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,12 A 454,3	B

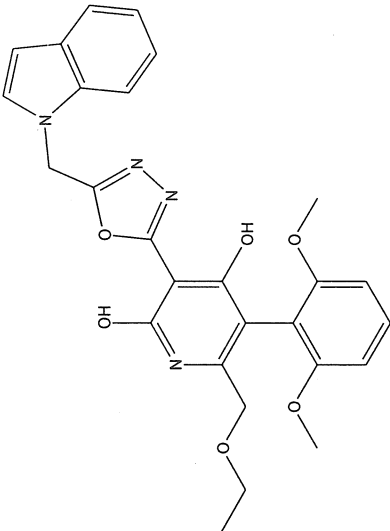
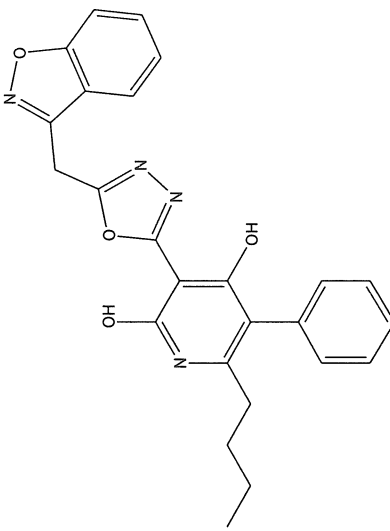
126		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxymethyl)-3-{5-[(3-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 - 7,02 (m, 4H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,39 (br. s., 6H), 3,22 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,94 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,78 A 496,2	A
127		3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,37 - 3,14 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,46 A 499,0	A

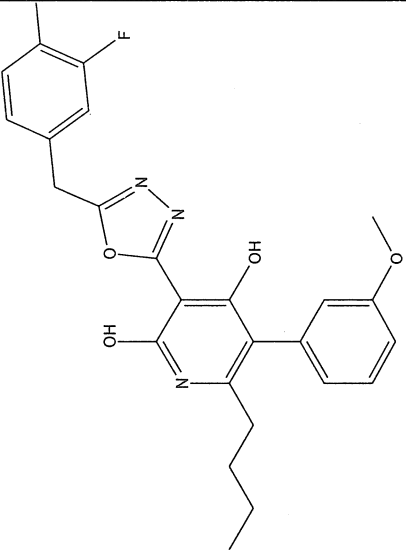
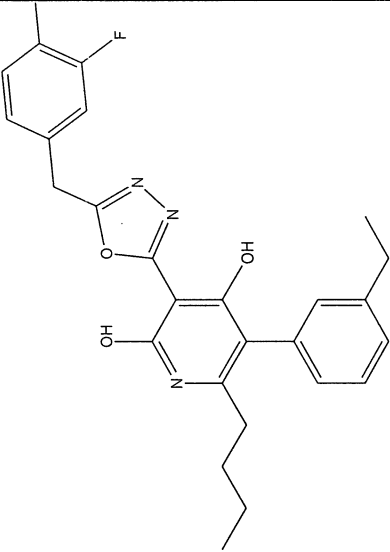
128		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (br. s., 1H), 7,87 - 7,70 (m, J=7,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 6,84 (br. s., 1H), 6,78 - 6,63 (m, J=7,9 Hz, 2H), 5,85 (br. s., 2H), 3,95 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 - 3,14 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 0,99 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,62 A 530,3	A
129		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (br. s., 1H), 7,36 (br. s., 1H), 6,86 (br. s., 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,45 - 3,21 (m, 8H), 1,00 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,54 A 522,2	B

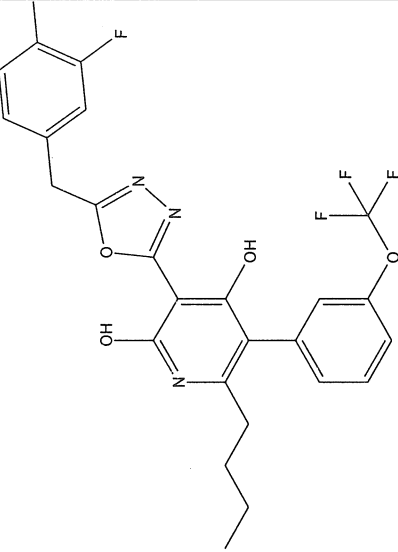
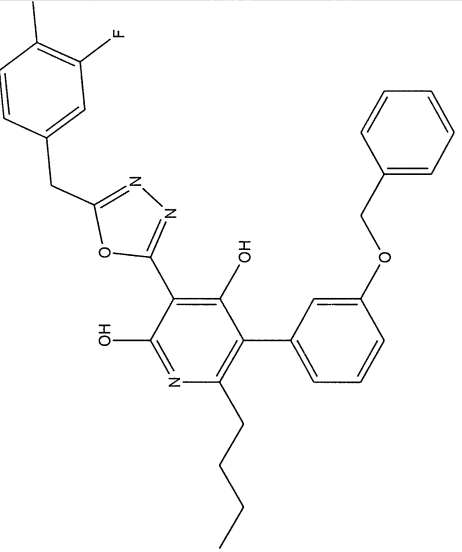
130		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,17 (br. s., 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,01 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,30 A 468,3	B
131		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31 (br. s., 1H), 8,04 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,36 (br. s., 3H), 3,28 (q, J=6,7 Hz, 3H), 1,00 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,32 A 483,2	A

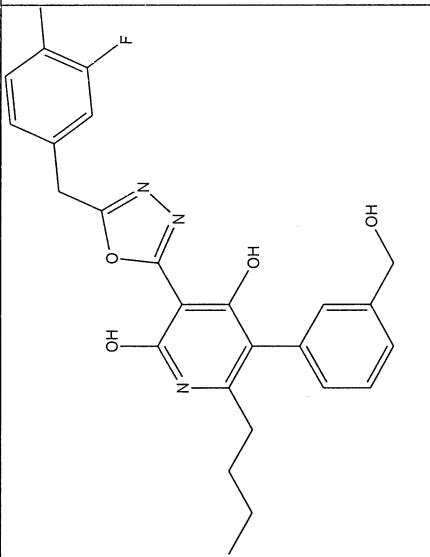
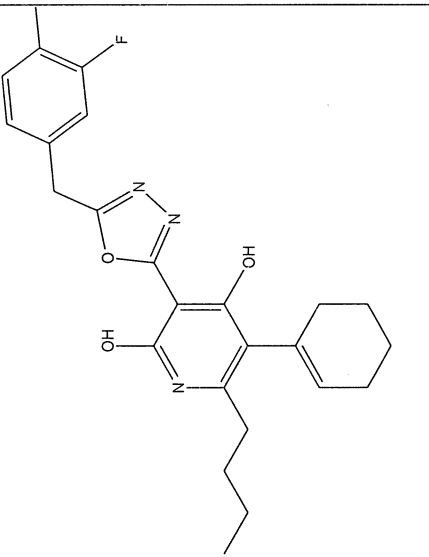
132		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,75 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 2H), 7,07 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,63 (br. s., 2H), 3,87 (br. s., 2H), 3,63 (s, 6H), 3,21 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,94 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,50 A 504,3	A
133		3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,25 (q, J=6,5 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,32 A 505,2	A

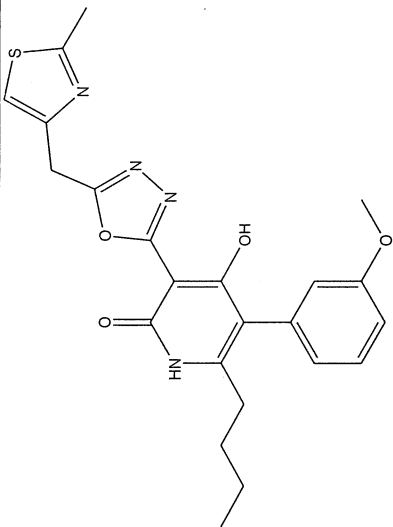
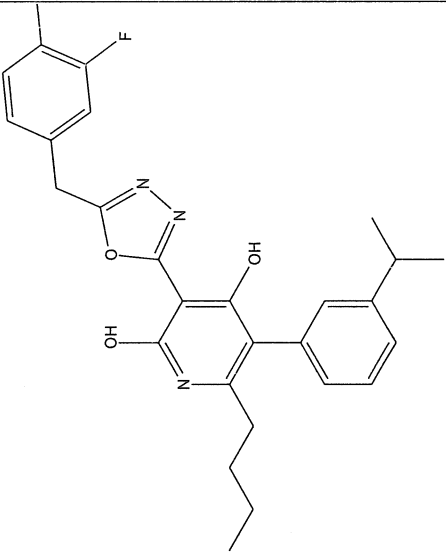
134		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,10 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,25 (q, J=6,3 Hz, 2H), 0,97 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,43 A 504,0	A
135		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(4-(4-flophenyl)methyl)-3-[5-(4-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,30 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,6 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,78 A 482,0	A

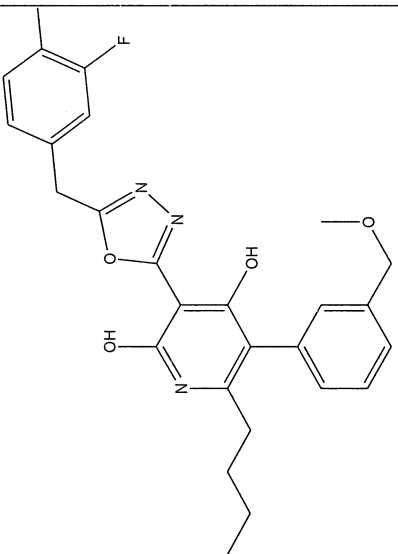
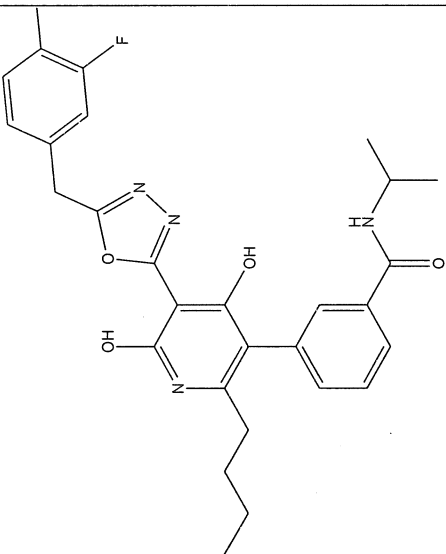
136		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1H-indol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 6,94 (m, 6H), 6,67 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J=3,1 Hz, 1H), 5,96 - 5,73 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,68 - 3,58 (s, 6H), 3,21 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,94 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,75 A 503,3	B
138		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-phenylpyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,41 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,11 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,17 C 443,1	B

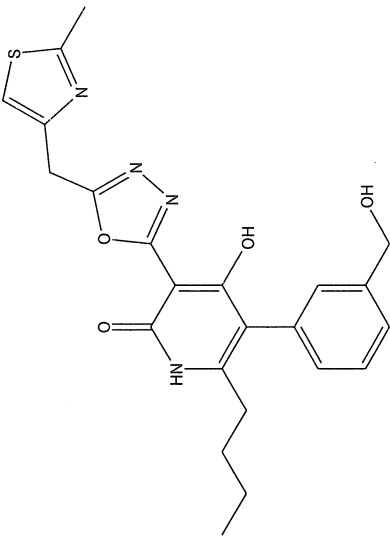
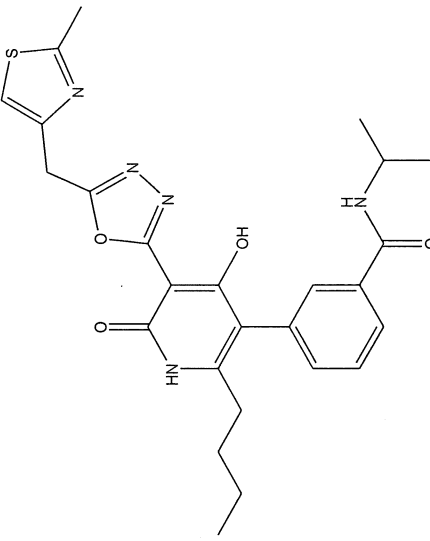
139		6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 - 6,72 (m, 9H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 - 3,58 (m, 1H), 2,26 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,49 - 1,31 (m, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,74 - 0,56 (m, 3H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,83 A 468,1	B
140		6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-phenylpyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 - 6,92 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,62 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,28 (br. s., 2H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,14 - 0,92 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,11 A 466,0	B

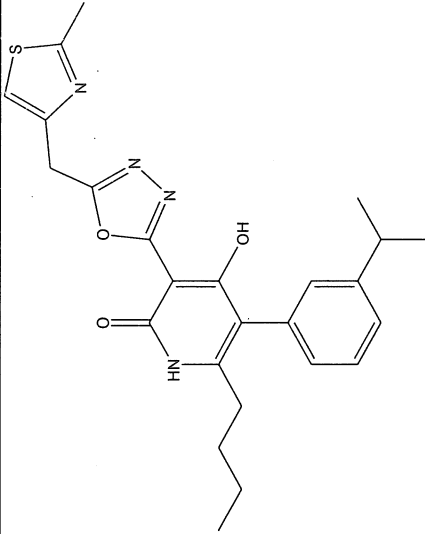
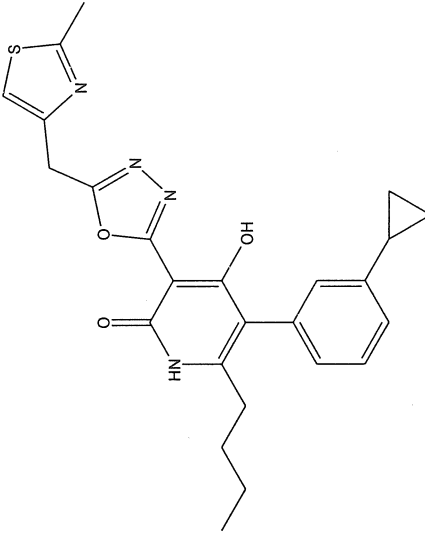
141		6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,16 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,52 - 1,31 (m, 2H), 1,19 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,13 D 522,2	B
142		5-[3-(benzyloxy)phenyl]-6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 - 6,77 (m, 12H), 5,11 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,27 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 1,17 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,29 A 544,0	B

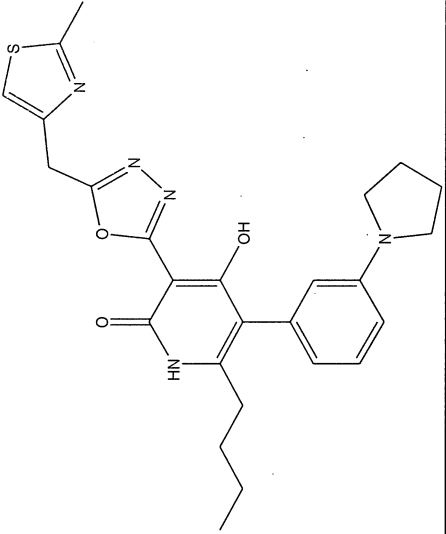
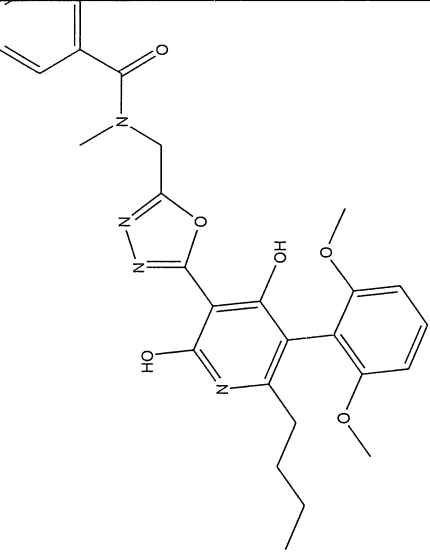
143		6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]pyridine n-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 - 7,07 (m, 7H), 4,52 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,53 A 468,0	A
144		6-butyl-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridine-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (td, J=19,0, 9,0 Hz, 2H), 7,23 (br. s., 1H), 5,58 (br. s., 1H), 4,39 (s, 2H), 2,46 - 2,17 (m, 3H), 2,10 (br. s., 2H), 1,86 (br. s., 1H), 1,75 - 1,43 (m, 6H), 1,39 - 1,19 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,36 A 442,0	B

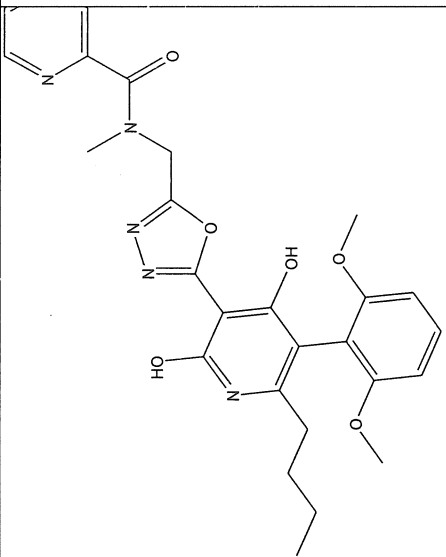
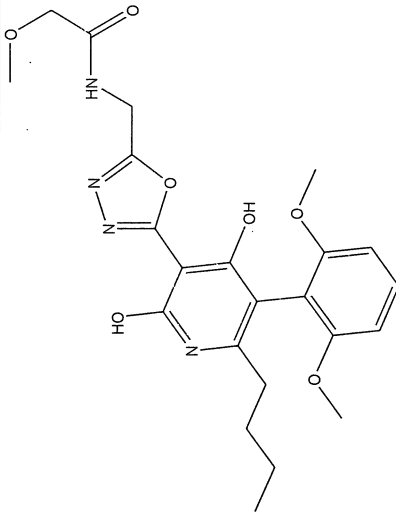
145		6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 - 6.98 (m, 7H), 4.37 (s, 2H), 2.89 (dt, J=13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.26 (br. s., 2H), 1.39 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.18 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H)	2,42 A 480,1	B
146		6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 - 7.10 (m, 7H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1,95 A 482,1	B

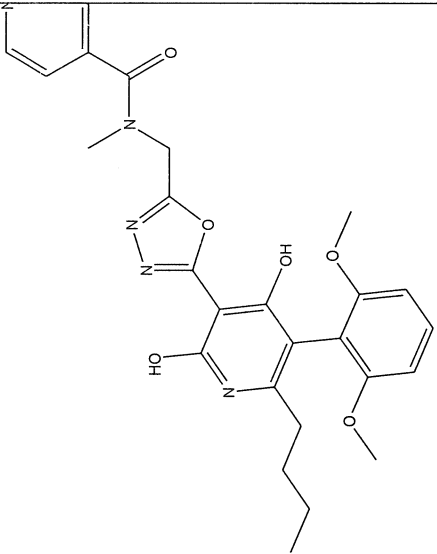
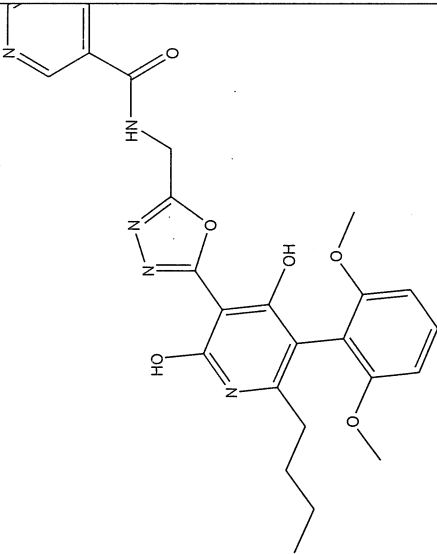
147		3-(2-butyl-5-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-4,6-dihydroxypyridin-3-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 - 7,17 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,21 - 1,02 (m, 8H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,54 A 522,9	B
148		6-butyl-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,18 (m, 3H), 7,17 - 6,98 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,07 - 2,83 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (br. s., 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,7 Hz, 6H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=6,9 Hz, 3H)	2,09 A 465,3	A

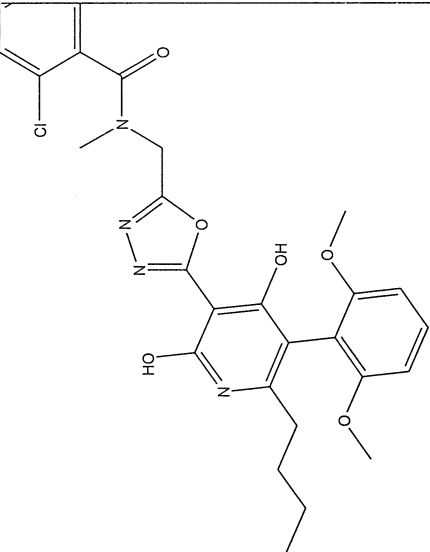
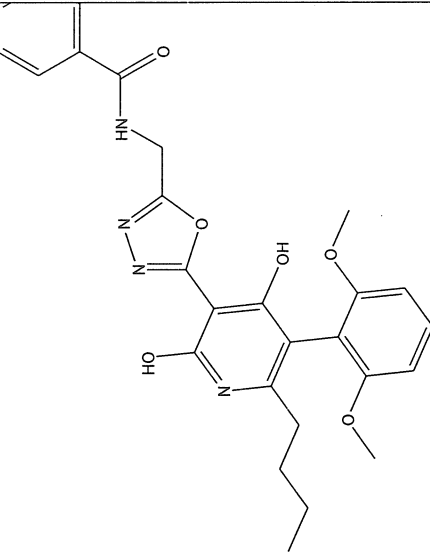
149		3-(2-butyl-4-hydroxy-5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,65 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,25 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 2H), 1,21 - 1,00 (m, 8H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,32 A 508,0	A
150		6-butyl-5-(3-cyclopropylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,86 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,93 (br. s., 1H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,95 (d, J=7,9 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,2 Hz, 5H)	1,99 A 463,3	A

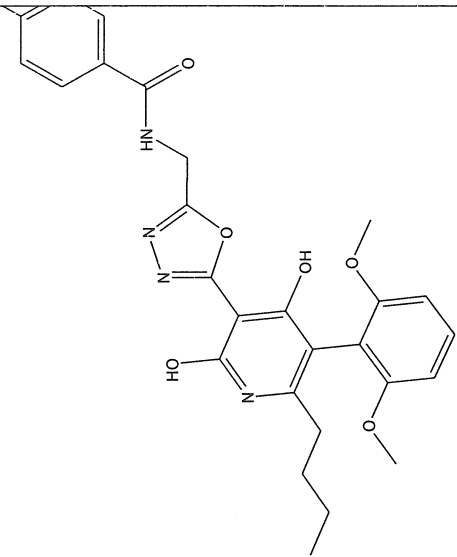
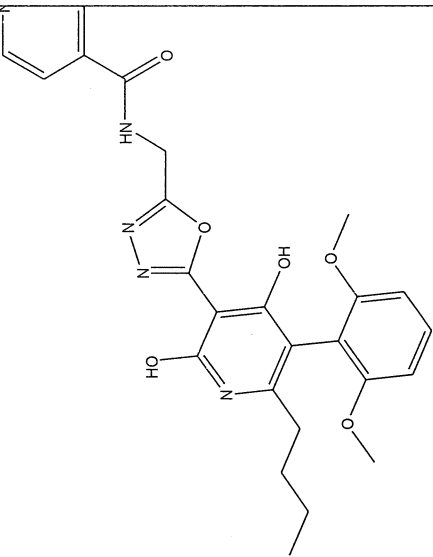
151		6-butyl-4-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 - 7,25 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,67 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,64 A 453,1	A
152		6-butyl-4-hydroxy-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 - 7,26 (m, 3H), 7,23 - 6,94 (m, 2H), 4,52 (br. s., 2H), 4,44 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,30 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,24 A 453,0	B

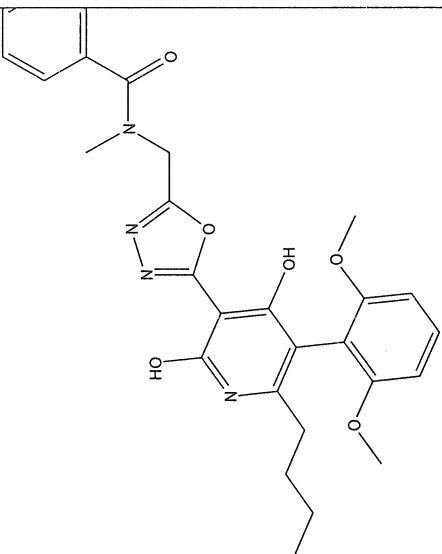
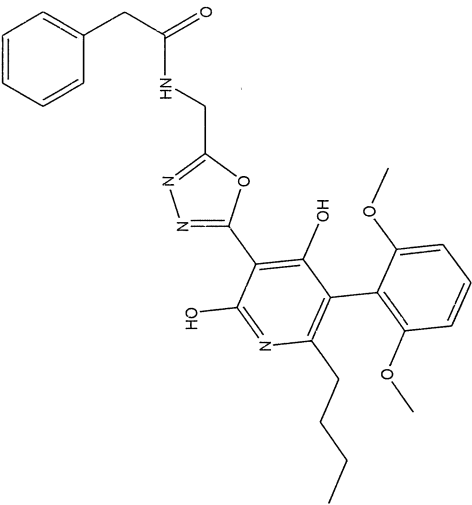
153		6-butyl-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(pyridin-1-yl)phenyl]-1,2-dihydropyridin-2-on	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (s, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,19 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,20 (br. s., 4H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 (br. s., 4H), 1,44 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,19 - 1,03 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,11 A 492,3	B
156		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-3-clo-N-methylbenzamid	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,64 - 7,47 (m, 4H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,02 (br. s., 2H), 3,70 (s, 6H), 3,05 (br. s., 3H), 2,14 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,96 D 553,3	A

157		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methylpyridin-2-carboxamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 - 8,54 (m, 1H), 7,95 (dt, J=15,1, 7,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (dd, J=13,3, 7,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,07 (d, J=15,1 Hz, 2H), 3,70 (d, J=4,7 Hz, 6H), 3,14 (d, J=9,6 Hz, 3H), 2,16 (br. s., 2H), 1,34 (d, J=8,0 Hz, 2H), 1,10 (br. s., 2H), 0,67 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,84 D 520,4	A
158		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2-methoxyxaxetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=5,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,61 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,57 - 2,47 (m, 3H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,81 D 473,4	A

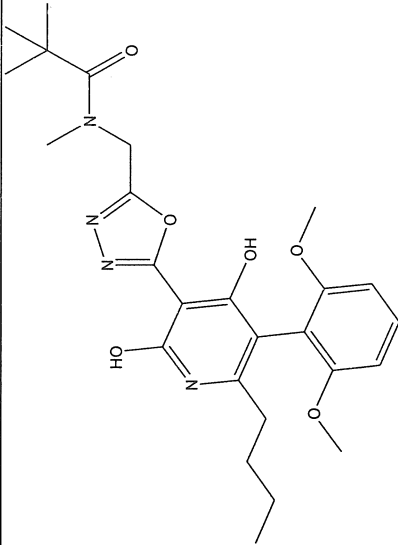
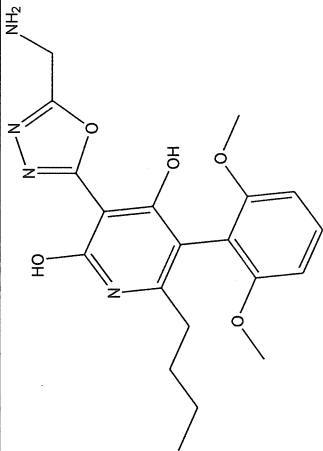
159		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-N-methylpyridin-4-carboxamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 - 8,62 (m, 2H), 7,62 (br. s., 1H), 7,49 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,00 (br. s., 1H), 4,67 (br. s., 1H), 3,68 (s, 6H), 3,03 (d, J=10,5 Hz, 3H), 2,09 (br. s., 2H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,76 D 520,4	A
160		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-N-methylpyridin-3-carboxamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 - 9,50 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,76 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,76 D 506,4	A

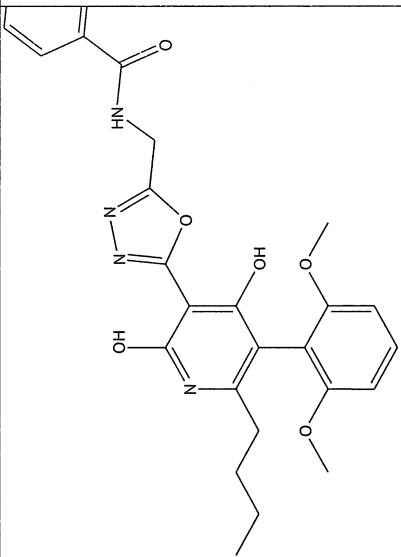
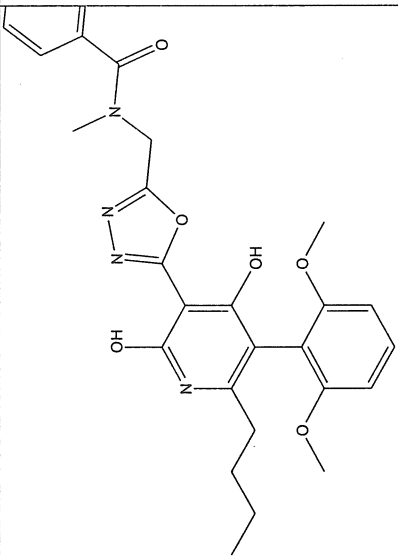
161		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-2-clo-N-methylbenzamidat 1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2-chloro-N-methylbenzamidat	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,73 - 7,31 (m, 5H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,08 (br. s., 2H), 3,74 - 3,63 (m, 6H), 3,05 (br. s., 3H), 2,93 (s, 2H), 2,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,35 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,94 D 553,3	A
162		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-2-clo-N-methylbenzamidat 1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2-clo-N-methylbenzamidat	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,78 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,10 C 539,1	A

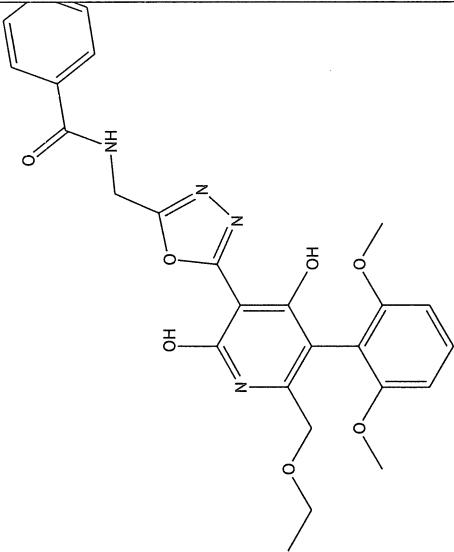
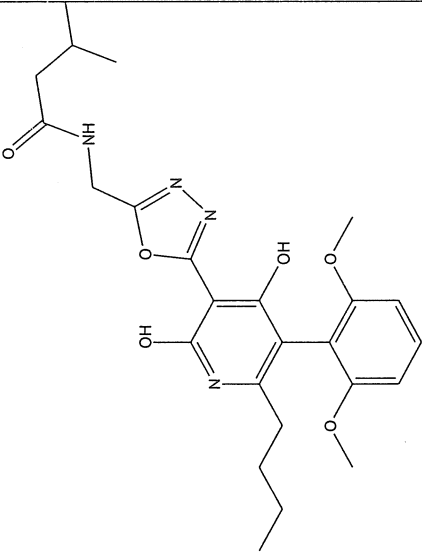
163	 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-4-clobenzamit	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,79 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,94 D 539,3	A
164	 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyridin-4-carboxamit	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,75 D 506,4	A

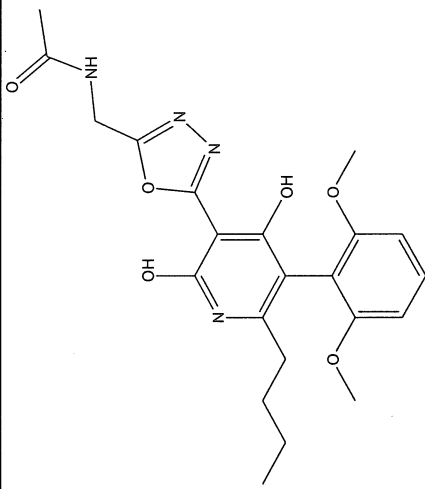
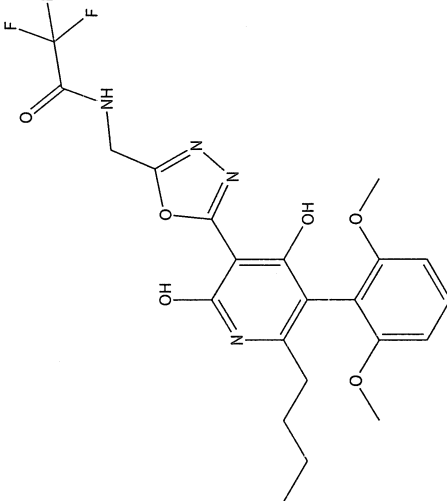
165		N-(5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methylpyridin-3-carboxamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J=15,4 Hz, 2H), 8,14 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,30 (br. s., 1H), 6,69 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (br. s., 2H), 3,68 (s, 6H), (d, J=10,5 Hz, 3H), 2,09 (br. s., 2H), 1,44 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,77 D 520,4 A
166		N-(5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2-phenylacetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,59 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,91 D 519,4 A

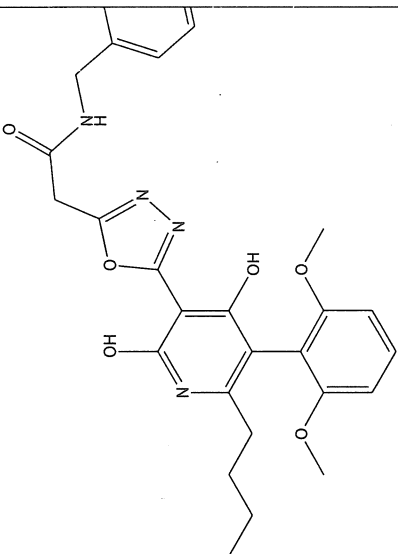
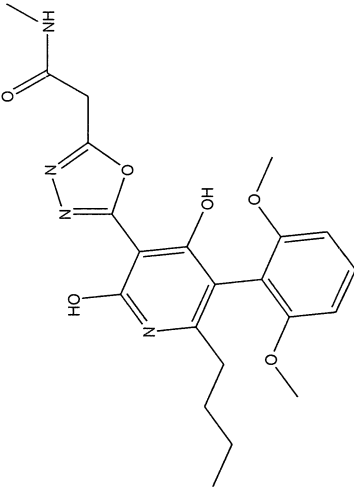
167		N-(5-([6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,53 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 11H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,88 D 485,5	A
168		N-(5-([6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methylpyridin-2-carboxamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 2H), 7,67 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,24 - 2,06 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,86 D 506,4	A

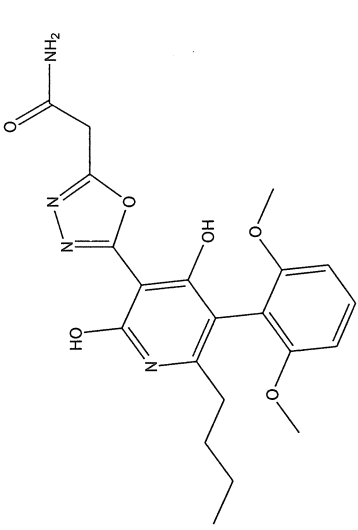
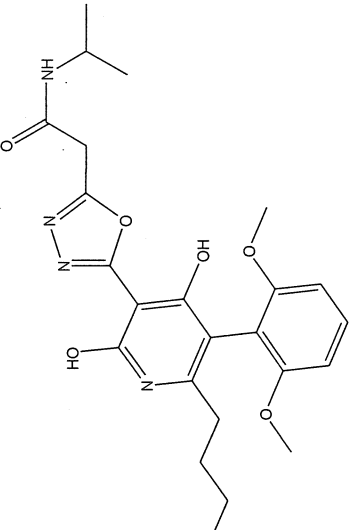
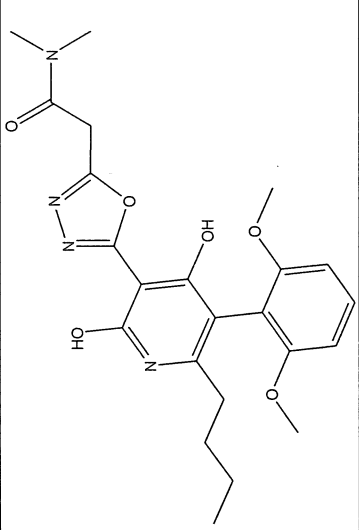
169		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)propanamide	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 - 7,25 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,79 (br. s., 2H), 3,67 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,06 (br. s., 2H), 1,36 - 1,29 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	2,03 C 499,2 A
170		3-[5-(aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,60 C 401,1 B

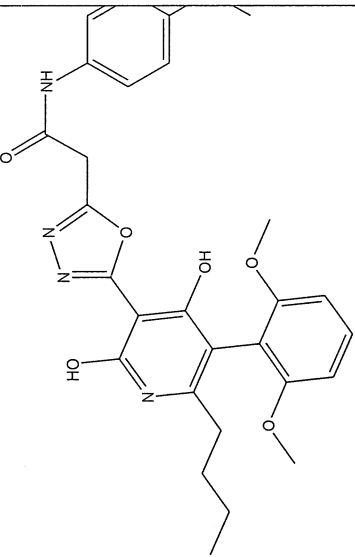
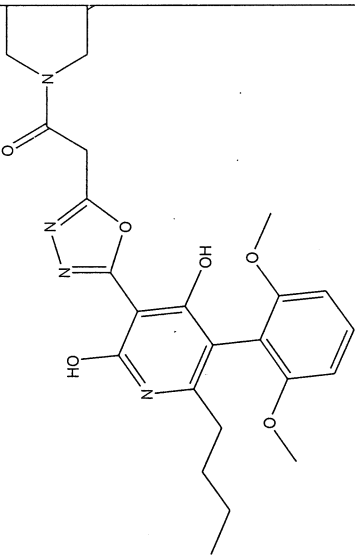
171		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamidate	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,78 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,99 C 505,1	A
172		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methylbenzamidate	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (br. s., 5H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,03 (br. s., 2H), 3,71 (s, 6H), 3,06 (br. s., 3H), 2,17 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,99 C 519,2	A

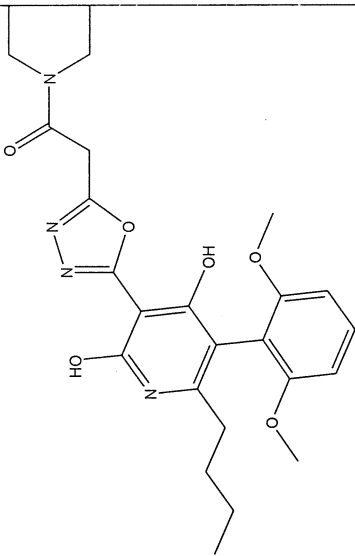
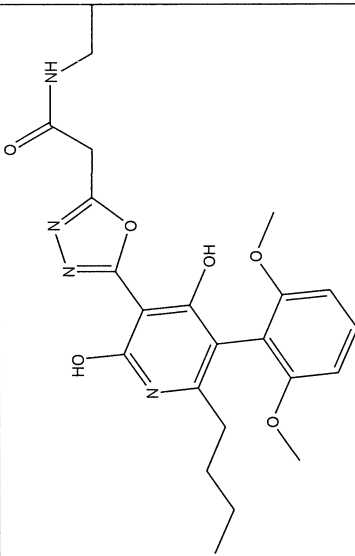
173	 N-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid		1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,78 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H) metylen bị che khuất bởi pic nước.	1,86 C 507,1 A
174	 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-3-methylbutanamit		1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,54 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,12 (br. s., 2H), 2,05 - 1,95 (m, 3H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 6H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,99 C 485,1 A

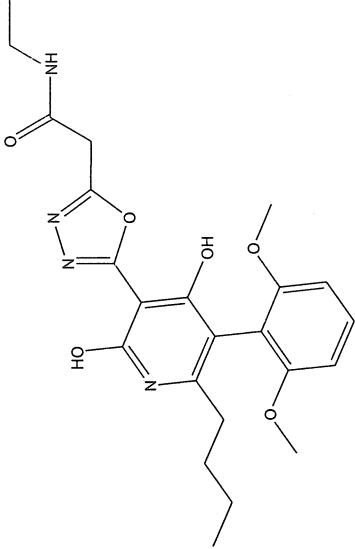
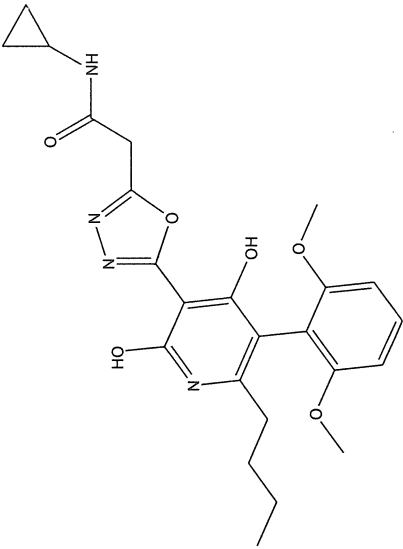
175		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,54 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,81 C 443,1 A
176		N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2,2,2-trifluoroacetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,75 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,95 C 497,0 B

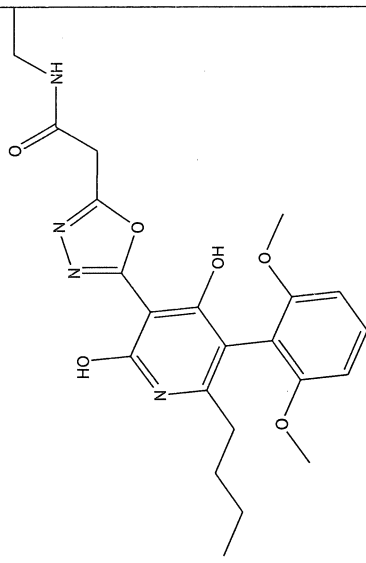
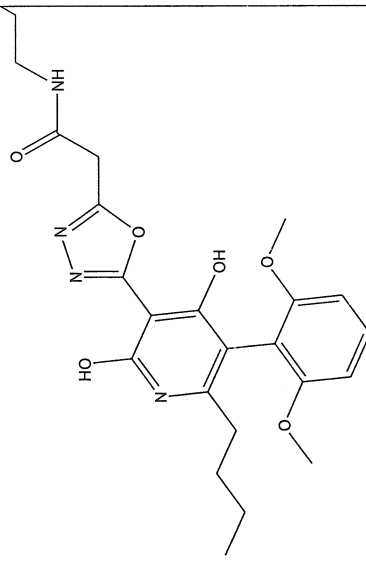
178		2-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 6,81 - 6,62 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,53 - 2,49 (m, 4H), 2,17 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,80 A 520,0	B
179		2-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methylacetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,66 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,97 D 443,4	A

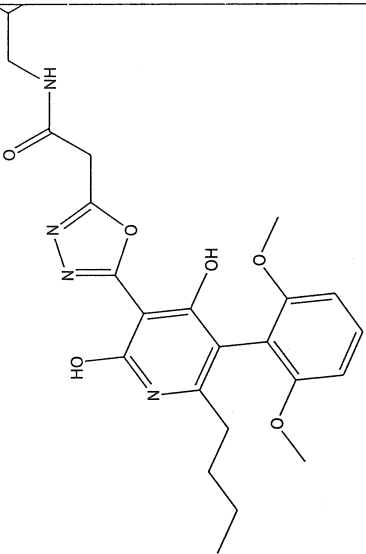
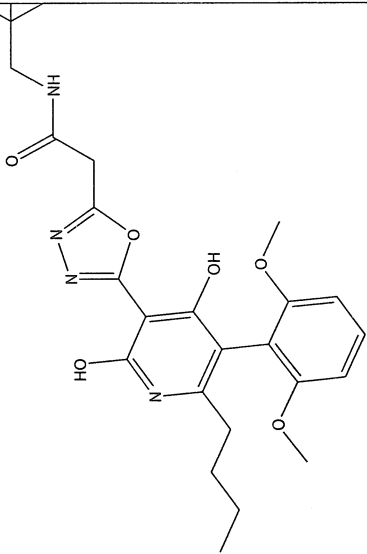
180		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamid	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (br. s., 1H), 7,46 - 7,25 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,75 C 429,1	B
181		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(propan-2-yl)acetamid	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,86 (dd, J=13,3, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 8H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,84 D 471,5	A
182		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N,N-dimethylacetamid	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,80 D 457,5	A

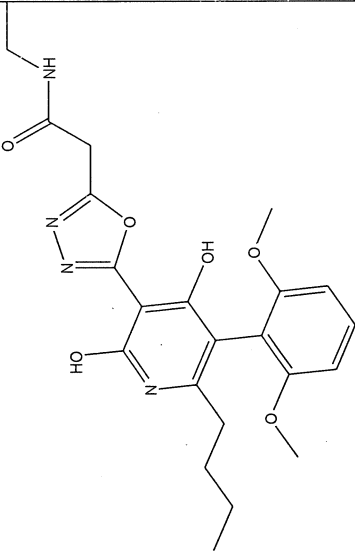
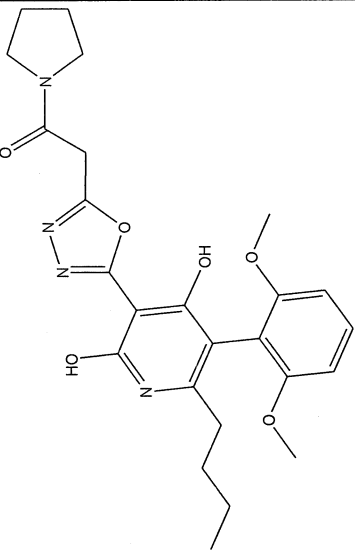
183		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(4-methoxyphenyl)acetamide	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 9H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	B 0,88 D 535,4	
184		4-(2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetate)piperazine-2-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,36 (d, J=19,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (t, J=5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,64 (t, 1H), 3,22 (br. s., 2H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	A 0,75 D 512,4	

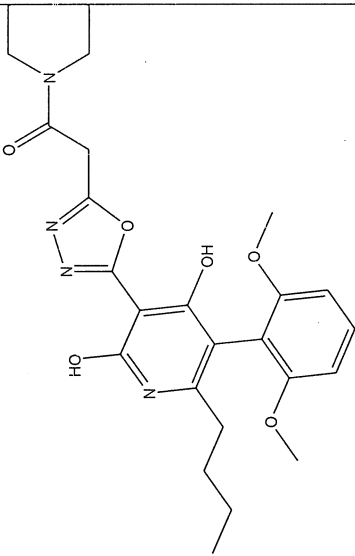
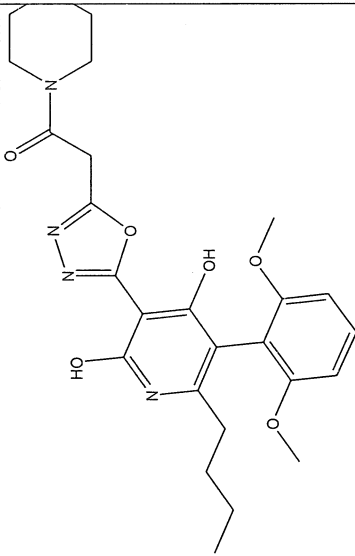
185		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethan-1-yl}ethan-1-one	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,54 (d, J=4,1 Hz, 4H), 2,42 (br. s., 2H), 2,33 (br. s., 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,70 D 512,5	B
186		N-benzyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamide	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,89 D 519,4	A

187		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-ethylacetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 5H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,83 D 457,5	A
188		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-cyclopropylacetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,69 (br. s., 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,71 - 0,58 (m, 5H), 0,48 (br. s., 2H)	0,83 D 469,5	A

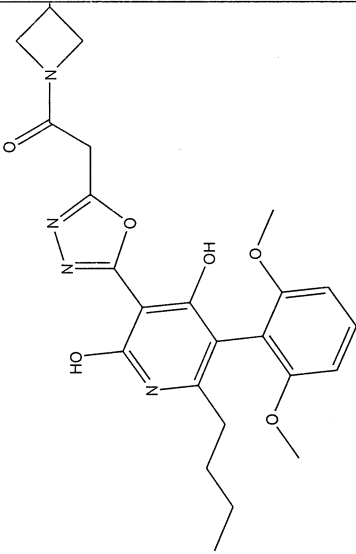
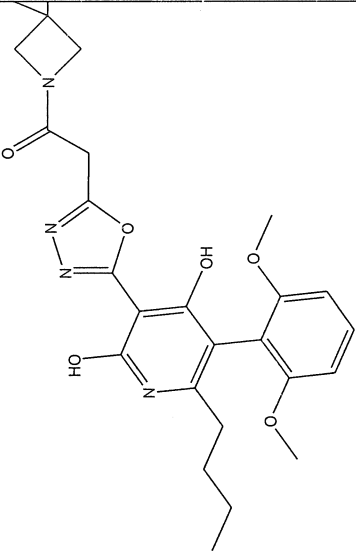
189		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-propylacetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,06 (q, J=6,3 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,85 D 471,5	A
190		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2-floetyl)acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 2,13 (br. s., 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,82 D 475,4	A

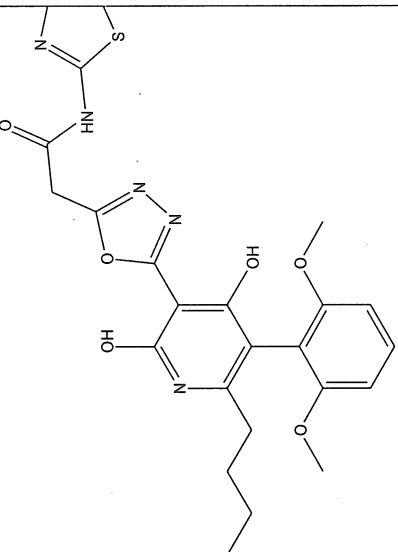
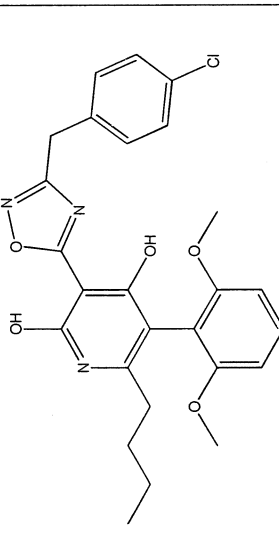
191		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2,2-difluethyl)acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,22 - 5,88 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,56 (t, J=16,4 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,85 D 493,4	A
192		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2,2,2-trifluethyl)acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,87 D 511,4	A

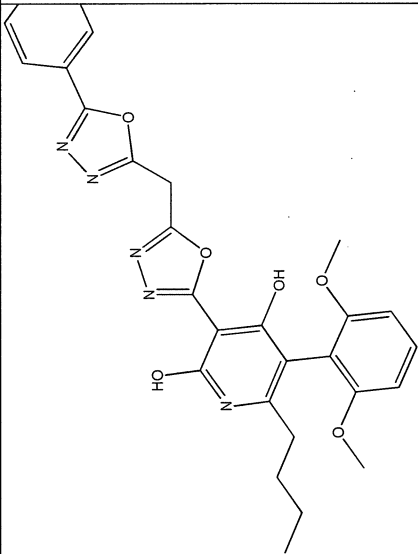
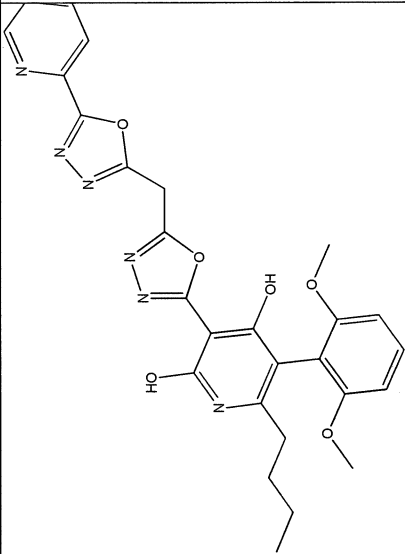
193		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(2-methoxyethyl)acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (d, J=5,5 Hz, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,81 D 487,5	B
194		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(pyrrolidin-1-yl)etan-1-ol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,58 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,72 (m, 6H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,85 D 483,5	A

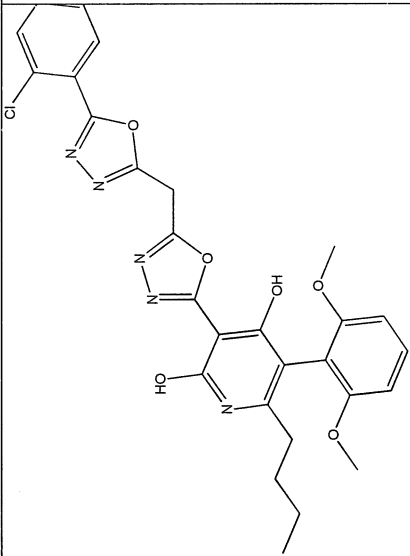
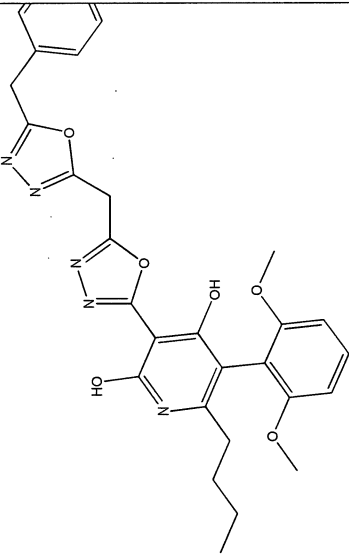
195		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(piperidin-1-yl)ethan-1-ol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,59 (br. s., 4H), 1,47 (br. s., 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,89 D 497,5	A
196		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1-(morpholin-4-yl)ethan-1-ol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 6H), 3,61 - 3,44 (m, 8H), 2,14 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,82 D 499,4	A

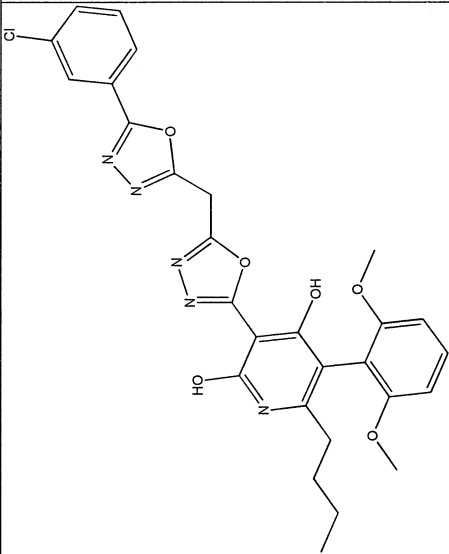
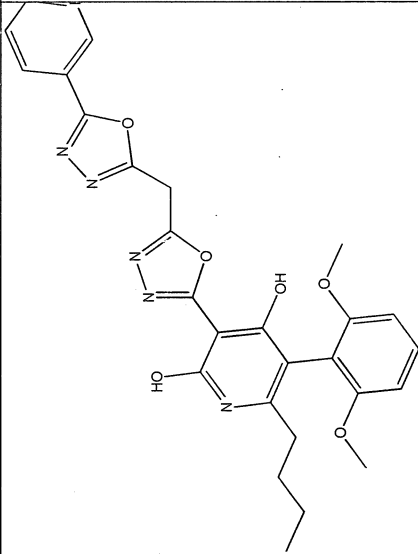
197		N-butyl-2-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 1,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,42 (quin, J=7,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 6H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	A 0,94 D 485,4
198		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-pentylacetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (br. s., 1H), 7,39 - 7,24 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,7 Hz, 2H), 3,92 (br. s., 2H), 3,68 (br. s., 6H), 3,09 (br. s., 2H), 2,14 (br. s., 2H), 1,43 (br. s., 2H), 1,36 - 1,20 (m, 6), 1,08 (d, J=7,2 Hz, 2H), 0,86 (br. s., 3H), 0,73 - 0,59 (m, 3H)	B 0,97 D 499,4

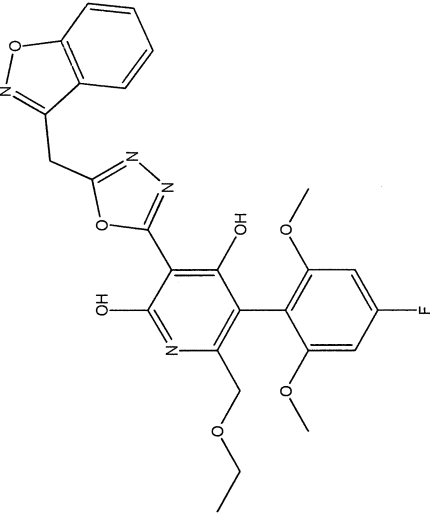
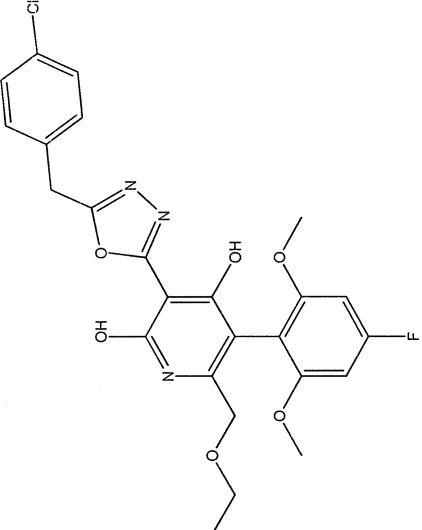
199		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(3-floazetidin-1-yl)etan-1-ol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,53 - 5,33 (m, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J=6,9 Hz, 2H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,32 (d, J=7,2 Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,0 Hz, 3H)	0,87 D 487,4	A
200		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(3,3-difloazetidin-1-yl)etan-1-ol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,75 (t, J=12,2 Hz, 2H), 4,34 (t, J=12,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (br. s., 5H), 2,13 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,29 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,61 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,91 D 505,3	A

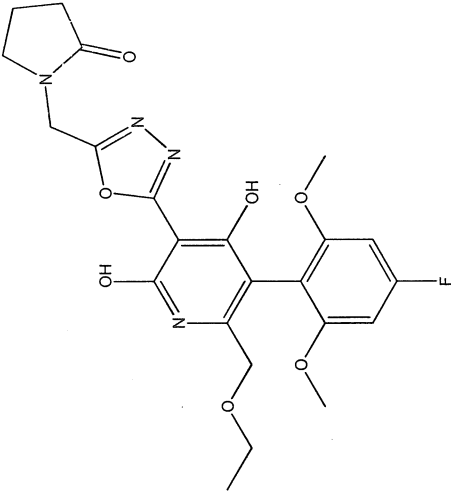
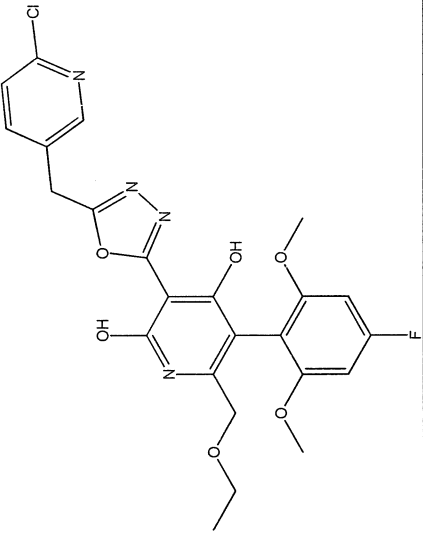
201		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(1,3-thiazol-2-yl)acetamit	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,17 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	A 1,94 C 512,1
203		6-butyl-3-{3-[(4-clophenyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,32 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,08 (q, J=7,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	B 2,26 C 495,9

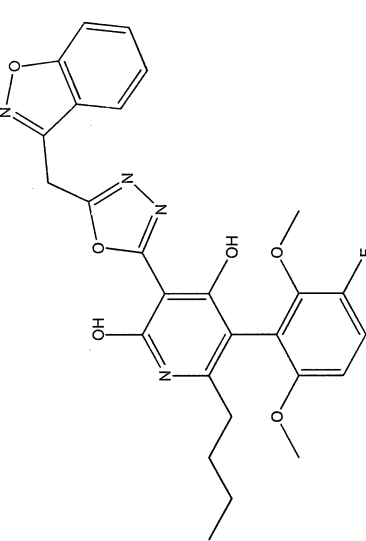
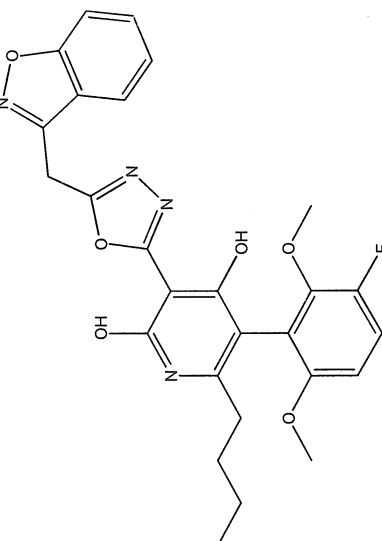
206	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-([5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,6 Hz, 3H)	0,77 D 531,3	A
207	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-([5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)	0,84 D 531,3	A

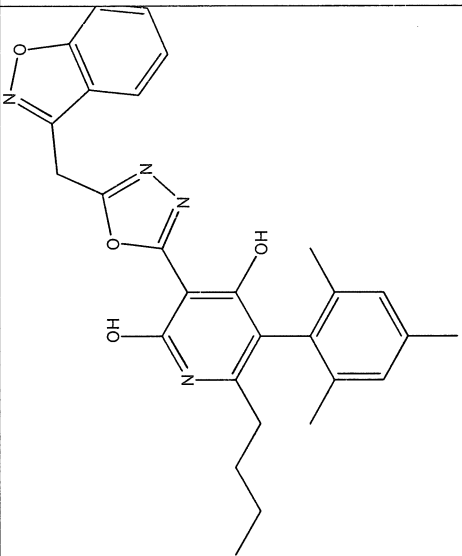
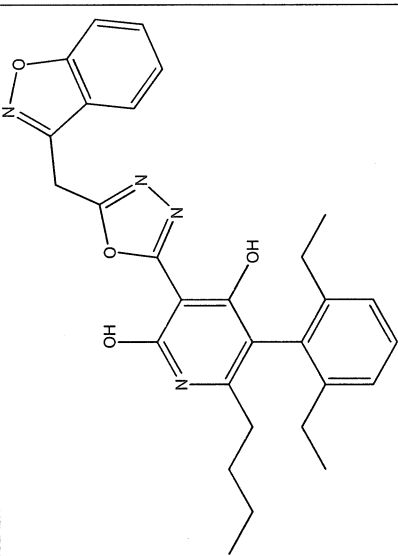
208		6-butyl-3-(5-{[5-(2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-di- diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,94 D 564,3	A
209		3-{5-[(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-di- diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 - 7,25 (m, 6H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,92 D 544,4	A

210	 6-butyl-3-(5-{[5-(3-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (br. s., 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,17 C 564,1	B
211	 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(3-oxadiazol-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,87 C 531,1	B

213		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluorophenyl)-2,6-dimethoxyphenylpyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,96 C 523,1	A
214		3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluorophenyl)-2,6-dimethoxyphenylpyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,33 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H)	2,10 C 516,1	A

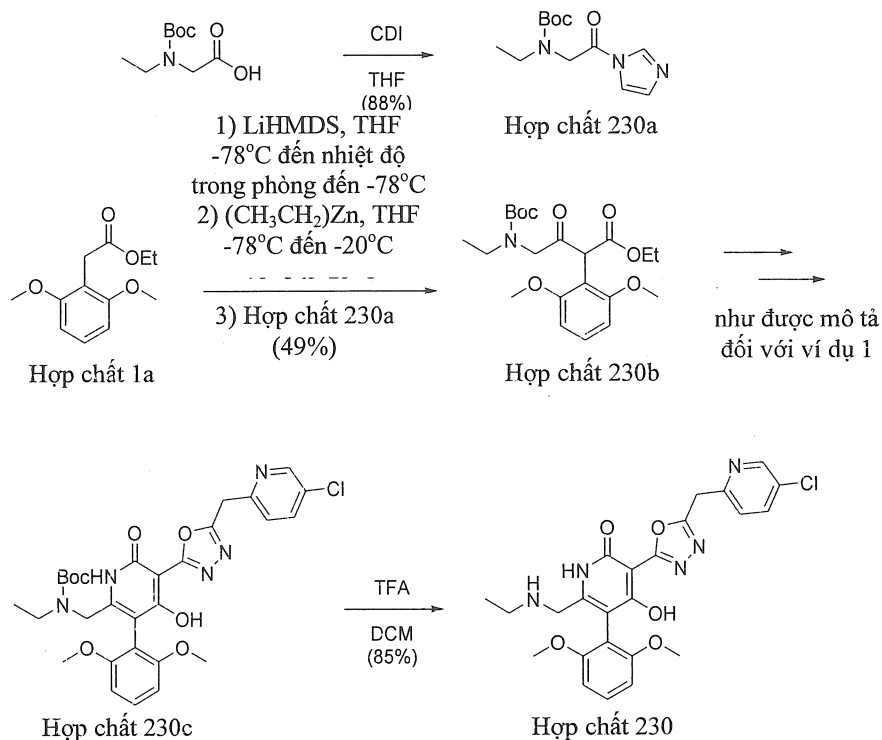
215		1-({5-[6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-one	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 6,43 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,30 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,69 C 489,1	B
216		3-{5-[(6-clopyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,89 C 517,1	A

220		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(3-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol (chất đồng phân 1)	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,09 C 521,1 B
221		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(3-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol (chất đồng phân 2)	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,09 C 521,1 A

225		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,4,6-trimethylphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (br. s., 1H), 7,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,35 (br. s., 23H), 2,52 (br. s., 6H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,29 A 485,3 B
226		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,4,6-diethylphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 12,34 (br. s., 1H), 10,84 (br. s., 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,38 (q, J=7,6 Hz, 4H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,51 (dt, J=15,6, 7,7 Hz, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,12 D 499,4 A

228		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(5-((1,2-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol)	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,21 A 506,2	A
-----	--	--	---	-----------------------------	---

Ví dụ 230. 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-[(etylamino)metyl]pyridin-2,4-diol



Hợp chất 230a. tert-butyl (2-(1H-imidazol-1-yl)-2-oxoetyl)(etyl)carbamate

- 5 Dung dịch chứa axit 2-((tert-butoxycarbonyl)(etyl)amino)acetic (200 mg, 0,98mmol) trong THF (2mL) được bổ sung CDI (180 mg, 1,1mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết gom lại được làm khô (MgSO₄) được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra hợp chất 230a (220 mg, 0,87mmol, hiệu suất
- 10 88%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp E) Rt = 1,58 phút, *m/z* = 252,2 (M-H).

Hợp chất 230b. etyl 4-((tert-butoxycarbonyl)(etyl)amino)-2-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-oxobutanoate

- 15 Dung dịch chứa hợp chất 1a (0,90 g, 4,0mmol) trong THF (5mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt 1M LiHMDS trong THF (5,6mL, 5,6mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trở lại xuống -78°C, sau đó dung dịch 2M

chứa diethylkẽm trong hexan (2,8mL, 5,6mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó được để ẩm đến -20°C. Dung dịch chứa hợp chất 230a (1,2 g, 4,8mmol) trong THF (1mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong 20 phút, sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung 1N HCl. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2x) và các phần chiết hữu cơ được làm khô (MgSO₄) được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải với 0 đến 30% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất 230b (0,81g, 2,0mmol, hiệu suất 49%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp E) Rt = 1,99 phút, m/z = 410,3 (M+H).

10

Hợp chất 230c. tert-butyl N-[(5-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-3-(2,6-dimethoxyphenyl)-4,6-dihydroxypyridin-2-yl)metyl]-N-ethylcarbamate

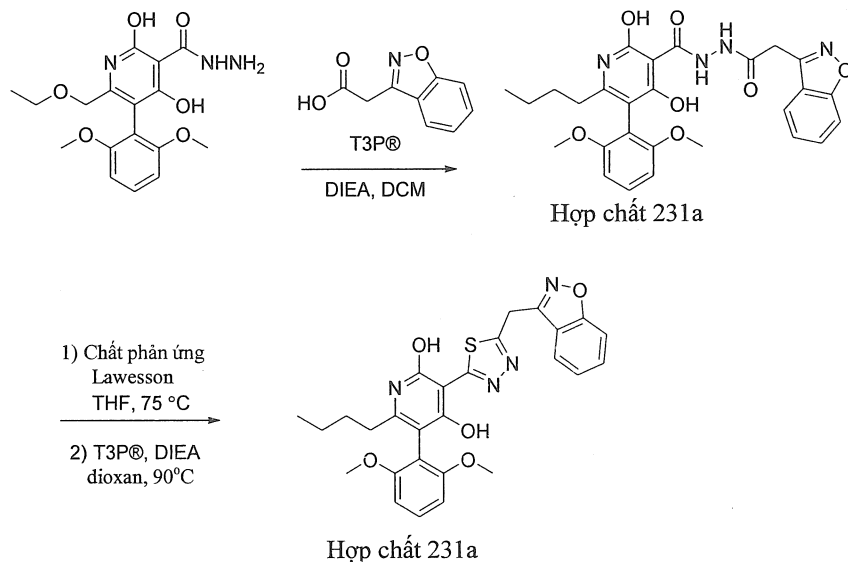
Hợp chất 230c được điều chế từ hợp chất 230b như được mô tả trong quy trình chung được nêu trong Ví dụ 1 với hiệu suất toàn phần 5%. LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,76 phút, m/z = 598,4 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,03 - 7,87 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (br. m, 1H), 3,72 (br.m., 2H), 2,78 (br. m., 2H), 2,51 (br. s., 6H), 1,26 (s, 4H), 1,30 (s, 5H), 0,77 (br. s., 3H).

20 Ví dụ 230. 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-[(ethylamino)metyl]pyridin-2,4-diol

Dung dịch chứa hợp chất 230b (13 mg, 0,022mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung TFA (0,1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp và phần lỏng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 230 (10 mg, 0,019mmol, hiệu suất 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp A) Rt = 0,95 phút, m/z = 498,1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,97 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,55 (m, 8H), 2,47 (br. s., 2H), 0,89 (t, J=6,7 Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC₅₀ theo APJ cAMP của người là A.

30

Ví dụ 231. 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol



- 5 Hợp chất 231a. N'-(2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)axetyl)-6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxynicotinohydrazit

Hỗn hợp chứa 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxynicotinohydrazit (80 mg, 0,22mmol, được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu trong ví dụ 1) và axit 2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)axetic (47 mg, 0,26mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung và bazơ Hunig (0,058mL, 0,33mmol), tiếp đó là dung dịch 50% chứa T3P® trong etyl axetat (0,20mL, 0,33mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 231a (82 mg, 0,16mmol, hiệu suất 71%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp D) Rt = 0,82 phút, $m/z = 517,2$ (M+H).

Ví dụ 231. 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol

Dung dịch chứa hợp chất 231a (82 mg, 0,16mmol) trong THF (2mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (64 mg, 0,16mmol) và hỗn hợp này được làm nóng ở 75°C

trong 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lỏng còn lại được hoà tan trong dioxan (1mL), sau đó bazơ Hunig (0,069mL, 0,39mmol) được bổ sung tiếp theo bằng dung dịch 50% chứa T3P® trong etyl axetat (0,23mL, 0,39mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 0,5 h. Hỗn

5 hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp và phần lỏng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 231 (56 mg, 0,11mmol, hiệu suất 69%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp A) $R_t = 2,013$ phút, $m/z = 521,0$ (M+H). 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 6,75

10 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). Khoảng hiệu lực của EC50 của APJ cAMP của người B.

Hợp chất của ví dụ 232 - 235 được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu trong ví dụ 231.

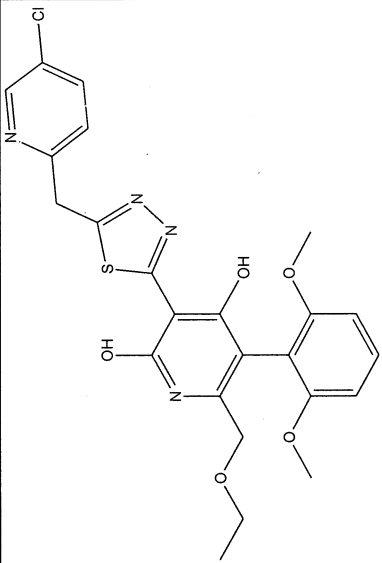
Hợp chất của ví dụ 236 - 245 được điều chế bằng các phương pháp chung được

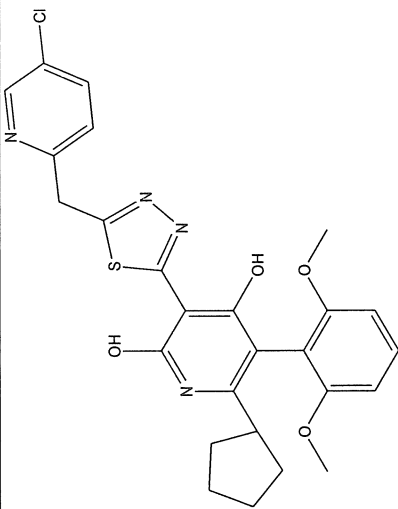
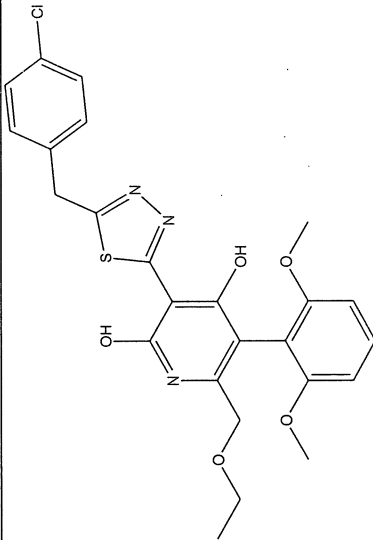
15 nêu trong ví dụ 1.

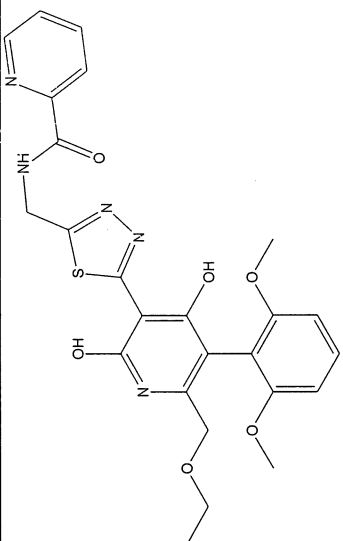
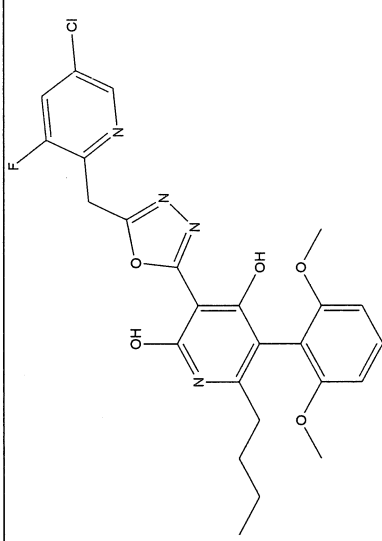
Hợp chất của ví dụ 246 - 251 được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu trong ví dụ 137.

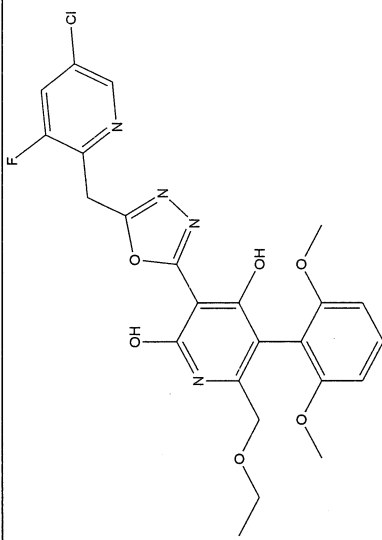
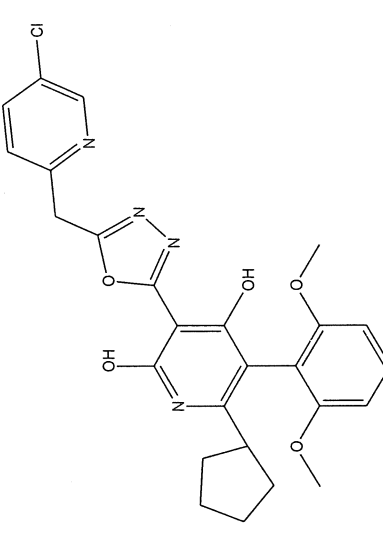
Hợp chất của ví dụ 252 - 273 được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu trong ví dụ 177.

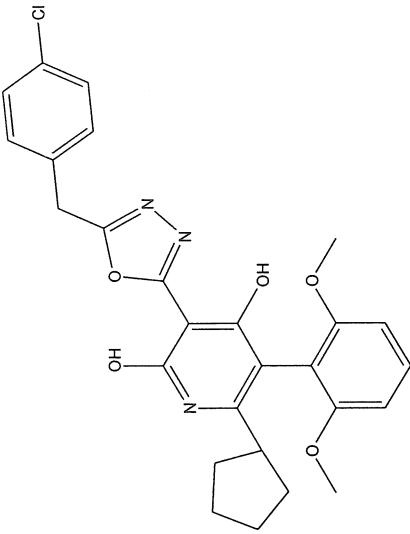
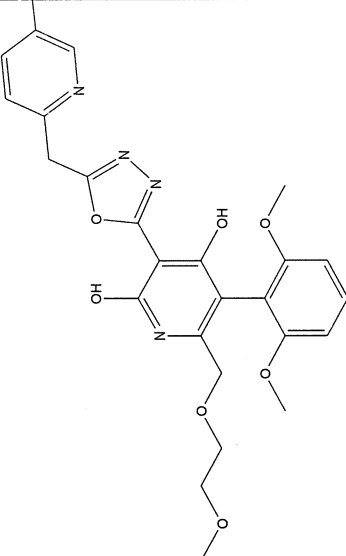
20 Hợp chất của ví dụ 274 - 276 được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu trong ví dụ 222.

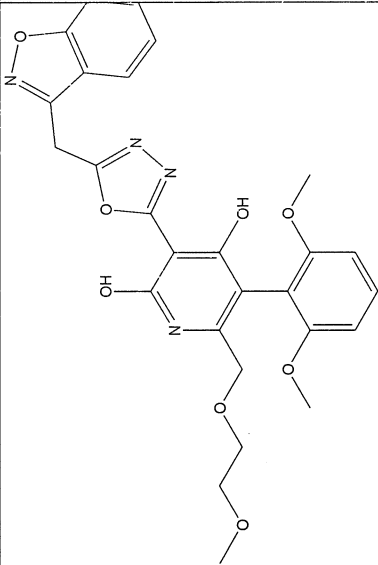
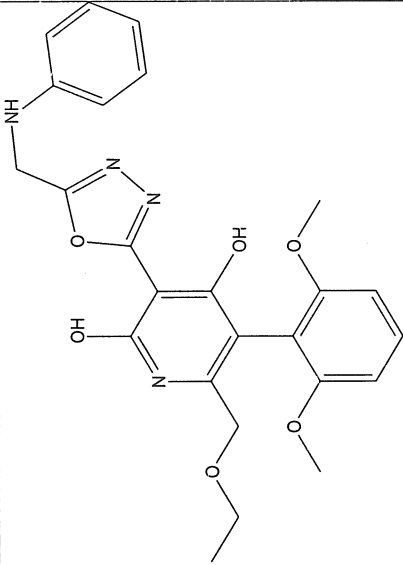
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	¹ H NMR	LC/MS Rt (phút) Phương pháp M+H	Khoảng hiệu lực EC ₅₀ theo hAPJ cAMP (nM)
232		3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,92 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,26 (q, J=7,0 Hz, 2H), 0,97 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,909 A 515,2	A

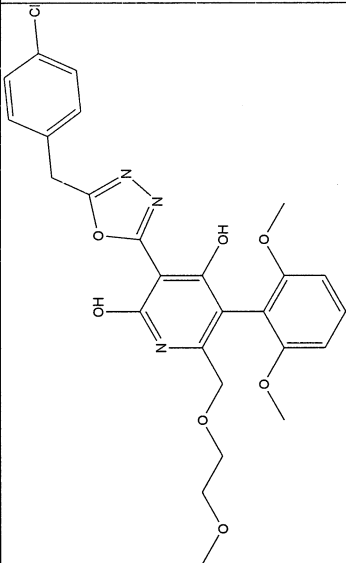
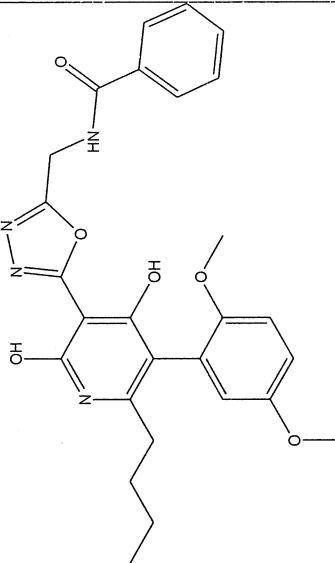
233		3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,95 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,55 (s, 9H), 1,73 (br. s., 6H), 1,66 (br. s., 3H), 1,38 (br. s., 3H)	2,068 A 525,3	B
234		3-{5-[(4-clophenyl)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 - 7,27 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,6 Hz, 2H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H)	2,341 A 514,3	B

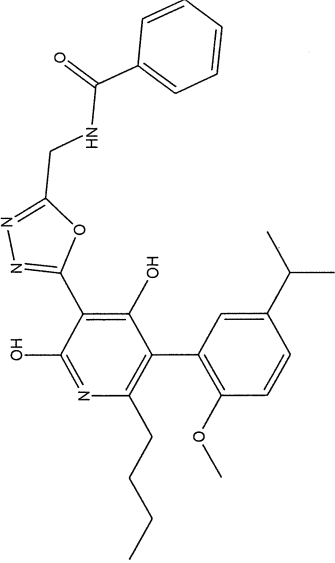
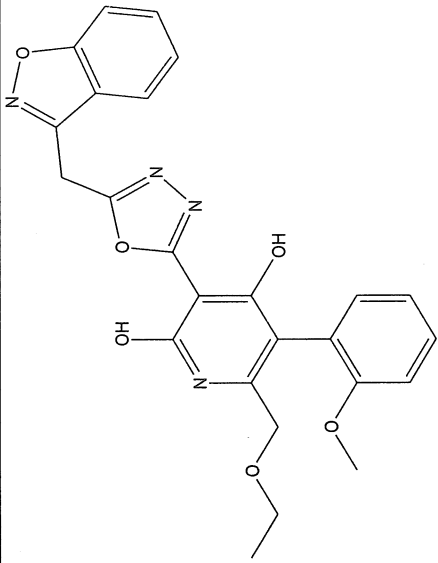
235		N-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}methyl)pyridin-2-carboxamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,14 - 7,95 (m, 2H), 7,76 - 7,53 (m, 1H), 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,91 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,26 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 2H), 0,97 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,656 A 524,1	B
236		6-butyl-3-{5-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,80 A 515,0	A

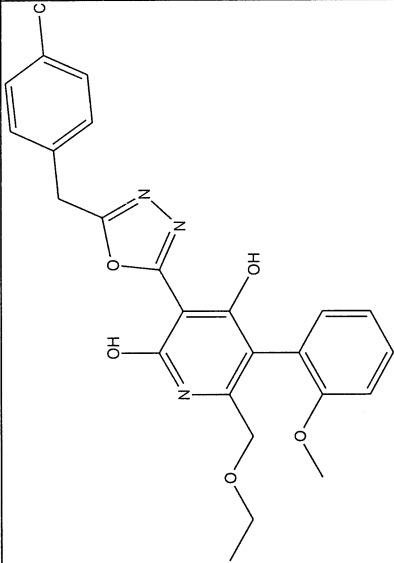
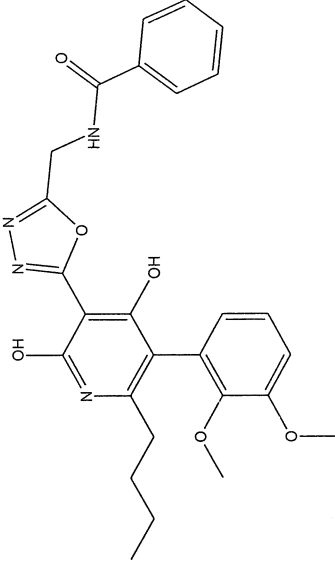
237		3-{5-[(5-chloro-3-flopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,69 A 517,1	A
238		3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 - 8,51 (m, 1H), 7,97 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 1,71 (br. s., 6H), 1,63 (br. s., 3H), 1,37 (br. s., 2H)	1,722 A 509,3	A

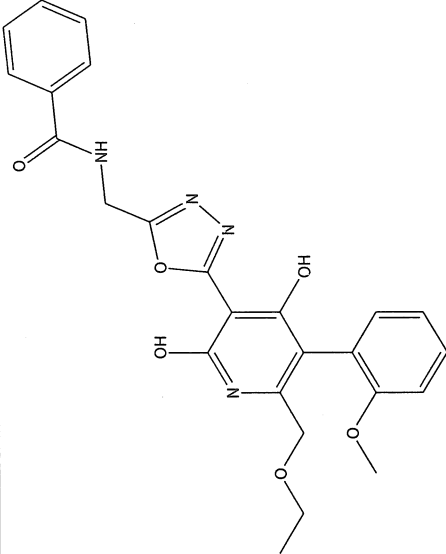
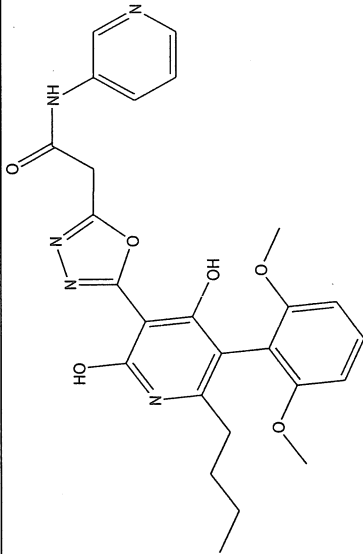
239		3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-cyclopentyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,27 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,30 (br. s., 2H), 2,55 (s, 6H), 1,67 (br. s., 5H), 1,58 (br. s., 2H), 1,34 (br. s., 2H)	1,983 A 508,1	A
240		3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,38 (dd, J=6,5, 3,4 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,19 (s, 3H)	1,25 D 529,3	A

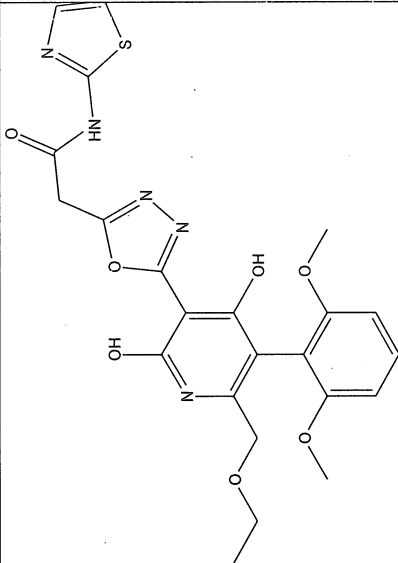
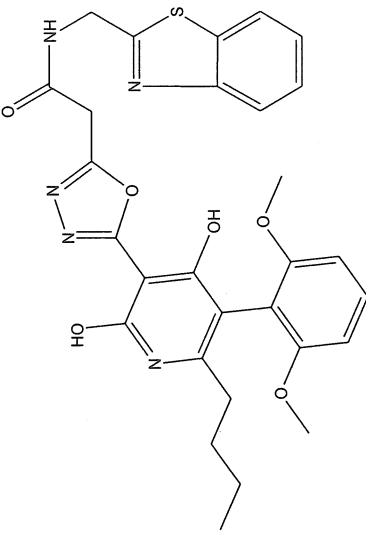
242		3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (br. s., 1H), 11,41 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (br. s., 4H), 3,19 (s, 3H)	1,31 D 535,2	B
243		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(phenylamino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J=7,8 Hz, 2H), 6,77 - 6,66 (m, 4H), 6,61 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,60 (br. s., 2H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,669 A 479,1	B

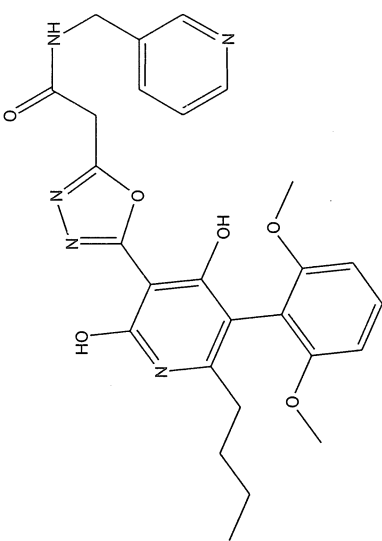
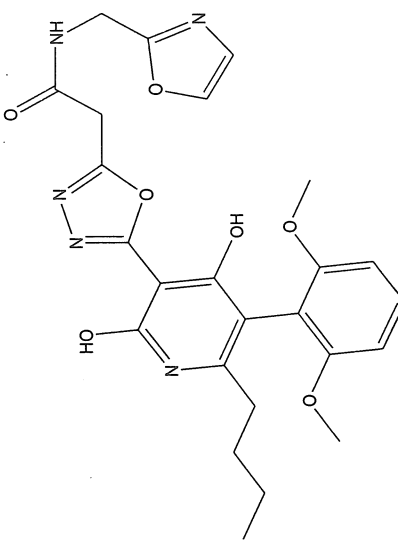
244		3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-[(2-methoxyethoxy)methyl]pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,35 (s, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 4H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,41 - 3,30 (m, 4H), 3,19 (s, 3H)	2,050 E 526,3	B
246		N-({5-[6-butyl-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (br. s., 1H), 7,88 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,41 (m, 3H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 6,63 (br. s., 1H), 4,71 (d, J=4,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,26 - 1,97 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,51 A 505,0	A

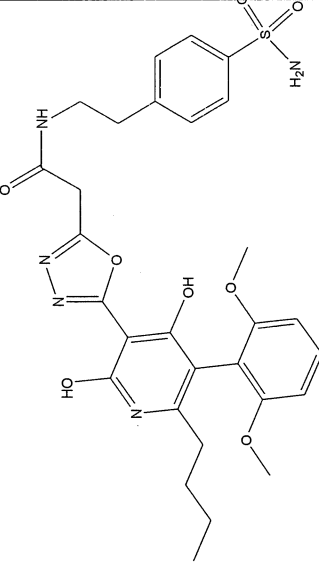
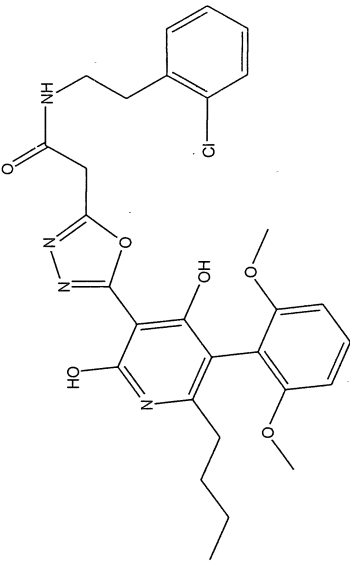
247		N-[(5-{6-butyl-2,4-dihydroxy-5-[2-methoxy-5-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-3-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzamide	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,07 - 6,90 (m, 2H), 4,78 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (t, J=5,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,09 A 517,1	A
248		3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (quin, J=6,7 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 4H)	1,48 A 475,0	A

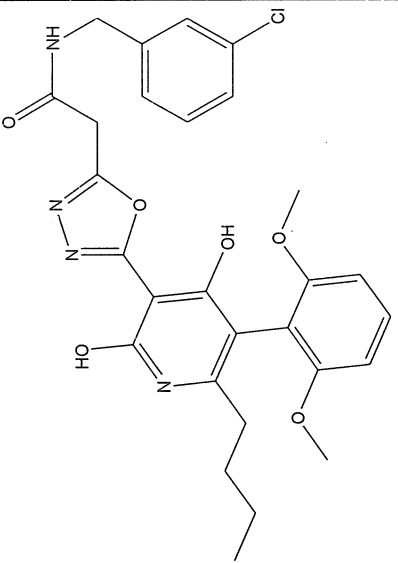
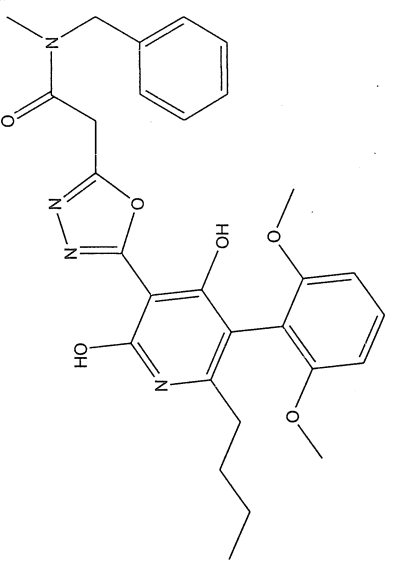
249		3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 - 7,31 (m, 5H), 7,18 - 6,89 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34 - 3,11 (m, 2H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,71 A 468,2	A
250		N-({5-[6-butyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamidit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (br. s., 1H), 7,90 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 4H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,66 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,37 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 3H)	1,48 A 505,4	A

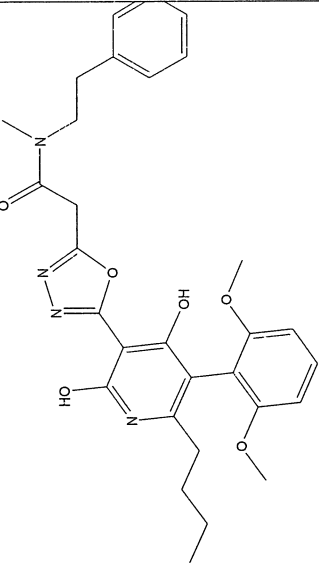
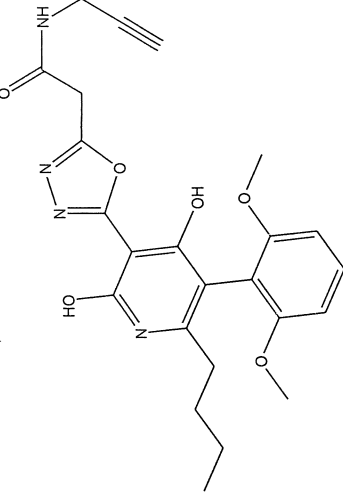
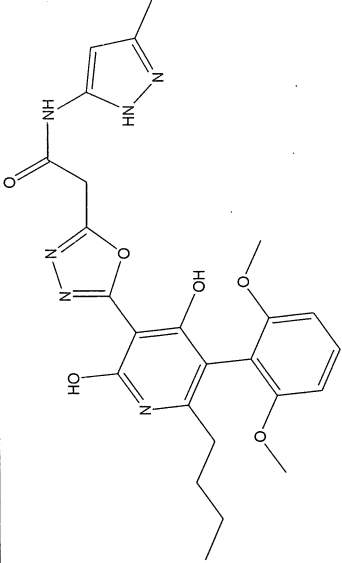
251		N-({5-[6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamidate	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 3H), 4,68 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,98 - 3,79 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (q, J=6,6 Hz, 2H), 1,07 - 0,90 (m, 3H)	1,30 A 477,0	A
252		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(pyridin-3-yl)acetamide	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (NH), 8,79 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,40 A 506,2	A

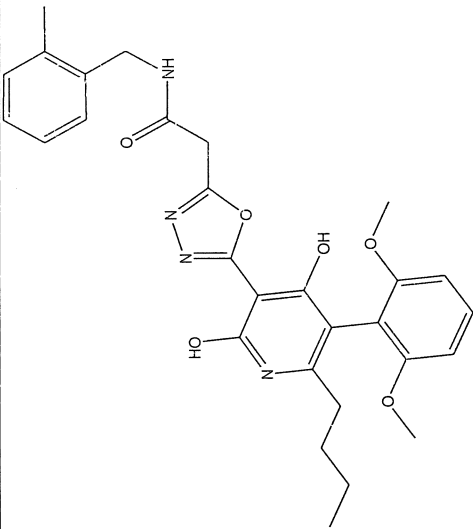
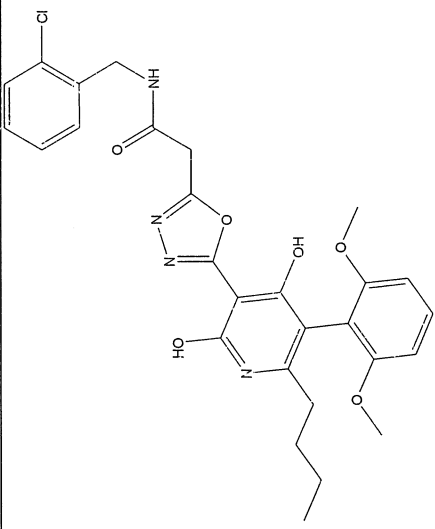
253		2-{5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(1,3-thiazol-2-yl)acetamid	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H).	1,18 C 514,1	A
254		N-[(1,3-benzothiazol-2-yl)methyl]-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamid	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 - 9,30 (NH), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,76 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,617 A 576,2	A

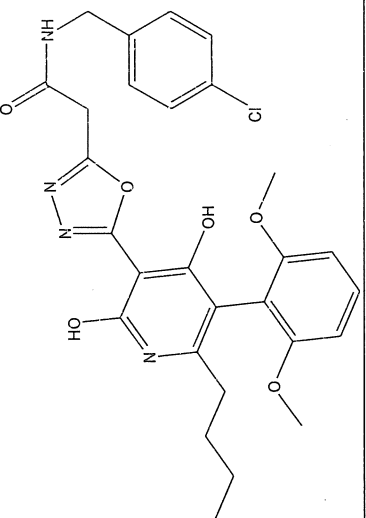
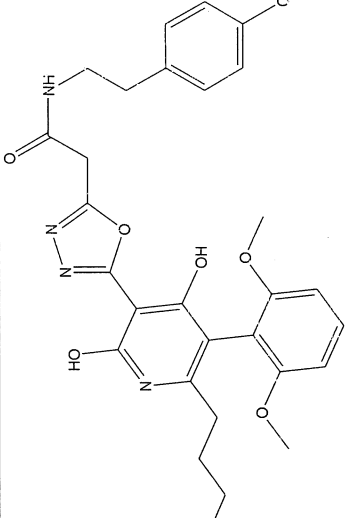
255		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(pyridin-3-yl)methyl]acetamit	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,92 (NH), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,38 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,358 A 520,2	A
256		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(1,3-oxazol-2-yl)methyl]acetamit	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (NH), 8,06 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (br. s., 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,596 B 510,2	A

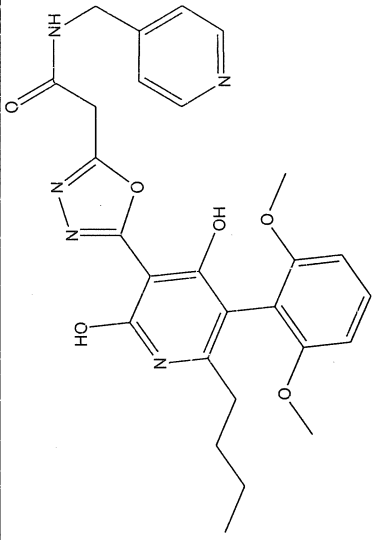
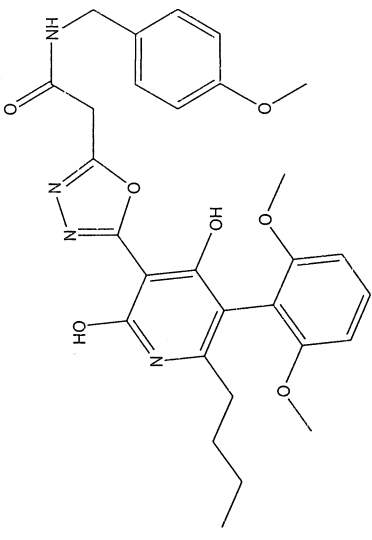
257		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]axetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (NH), 7,77 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 6,78 - 6,63 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 6H), 3,54 - 3,32 (m, 2H), 2,85 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,862 A 612,1	A
258		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[2-(2-chlorophenyl)ethyl]axetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (NH), 7,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,36 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,806 A 567,1	A

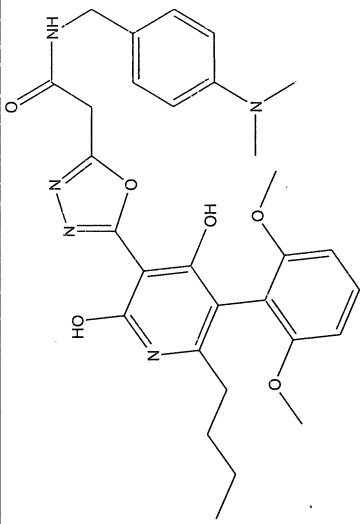
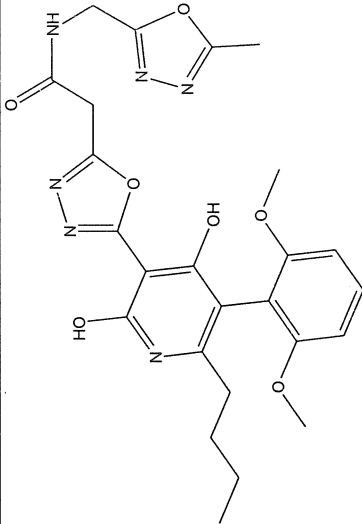
259		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(3-clophenyl)methyl]acetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (NH), 7,43 - 7,21 (m, 5H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,35 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,749 A 553,1	A
260		N-benzyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methylacetamid	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 - 7,23 (m, 6H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,701 A 533,2	A

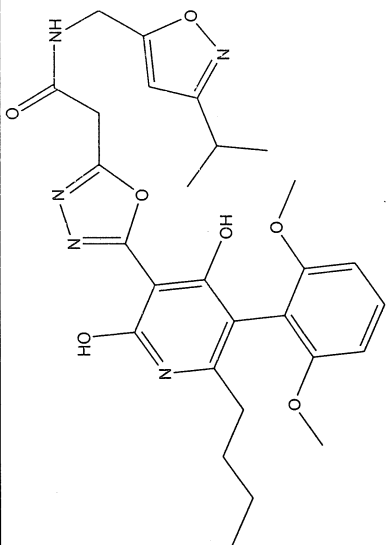
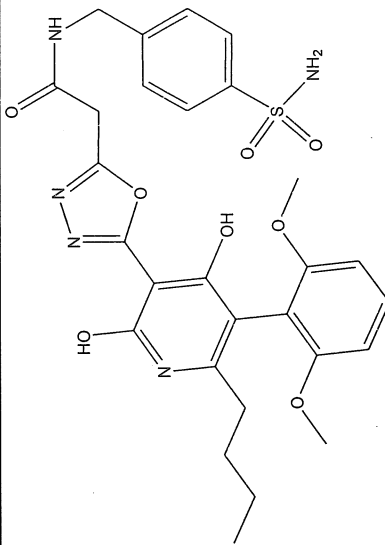
261		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methyl-N-(2-phenylethyl)acetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 - 7,15 (m, 6H), 6,74 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (br. s., 6H), 2,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,79 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,778 A 546,9	A
262		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,00 (d, J=1,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,18 (s, 1H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,729 A 467,1	A
263		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,24 (br. s., 1H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (t, J=1,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,736 A 509,1	A

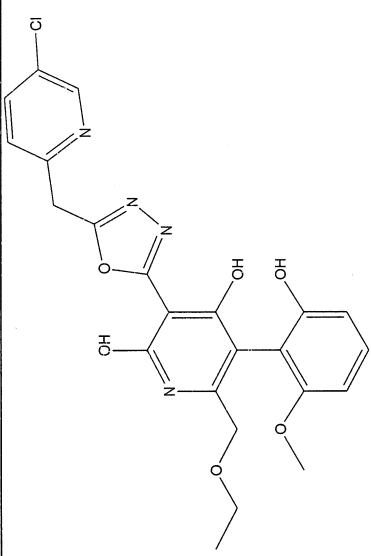
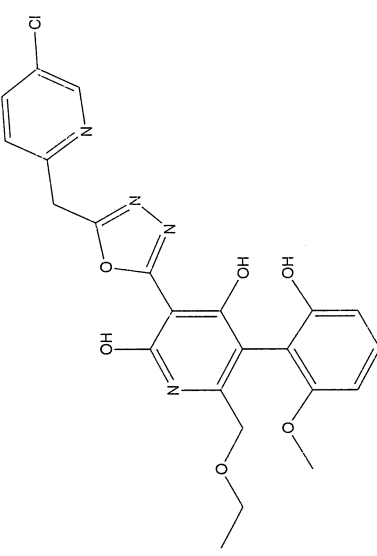
264		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(2-methylphenyl)methyl]-acetamit	1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 0,98 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,743 A 533,2	A
265		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(2-clophenyl)methyl]-acetamit	1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (NH), 7,46 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,70 (s, 5H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,009 A 553,1	A

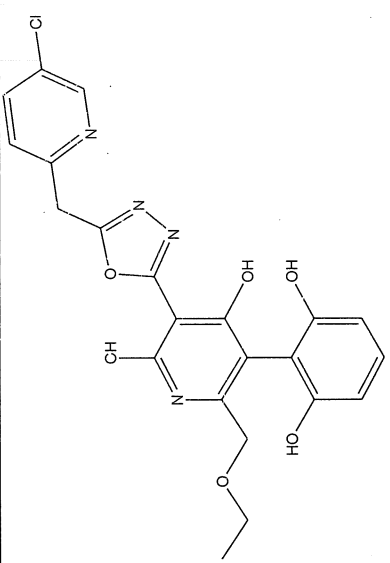
266		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-clophenyl)methyl]-axetamit	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (NH), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,33 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,18 (t, J=1,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,28 (m, J=7,0 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, J=7,0 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,750 A 553,3	A
267		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[2-(4-clophenyl)ethyl]-axetamit	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (NH), 7,35 (d, J=7,9 Hz, 3H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,92 (br. s., 2H), 3,70 (s, 6H), 3,33 (q, J=6,1 Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,59 - 1,49 (m, J=10,7 Hz, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,834 A 567,1	A

268		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(pyridin-4-yl)methyl]axetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (NH), 8,51 (d, J=4,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,37 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,11 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, J=7,5, 7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,337 A 520,2	A
269		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-methoxyphenyl)methyl]axetamit	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,27 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,43 - 1,29 (m, J=7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,701 A 549,1	A

270	 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-(dimethylamin)phenyl)methyl]acetamid		1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (NH), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,80 - 6,61 (m, J=17,2, 8,1 Hz, 4H), 4,21 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,694 A 562,2	A
271	 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]acetamid		1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,54 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 3H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 4H)	1,652 A 525,2	A

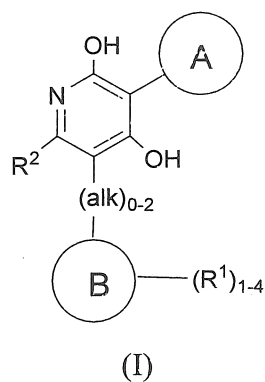
272	 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl)methyl]acetamid	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,43 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,97 (dt, J=14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,603 A 552,2	A
273	 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-[(4-sulfamoylphenyl)methyl]acetamid	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (NH), 7,80 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, J=7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,463 A 598,3	B

274		3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,62 - 8,37 (m, 1H), 7,73 - 7,55 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,79 - 6,63 (m, 1H), 6,56 - 6,38 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 - 3,39 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 3H)	0,80 D 485,0	A
275		3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,40 (br. s., 1H), 7,53 (br. s., 1H), 7,36 - 7,09 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,28 (br. s., 2H), 4,14 (q, J=15,3 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 2,75 (br. s., 2H), 1,22 - 1,15 (m, 3H)	0,80 D 485,0	B

276		3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 - 11,78 (m, 1H), 11,40 - 11,21 (m, 1H), 9,26 - 9,05 (m, 2H), 8,69 - 8,45 (m, 1H), 8,11 - 7,82 (m, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,37 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,33 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,03 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,71 D 471,0	B
-----	---	---	---	-----------------	---

YÊU CẦU BẢO HỘ

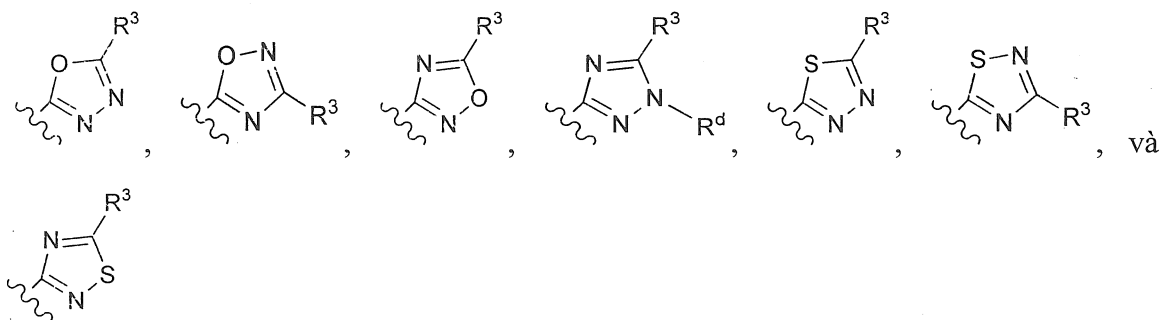
1. Hợp chất có công thức (I):



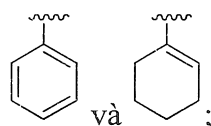
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

alk là C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e;

nhân A độc lập được chọn từ:



nhân B độc lập được chọn từ:



R¹ độc lập được chọn từ: H, halogen, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carboxycyclyl được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyclyl được thế bằng 0-3 R^e;

R² độc lập được chọn từ: C₁₋₅ alkyl được thế bằng 0-3 R^e; C₂₋₅ alkenyl được thế bằng 0-3 R^e, và C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e; với điều kiện khi R² là C₁₋₅ alkyl, thì

nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_rR^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_rOR^5$,
- (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$, và
- (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, halogen, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ - vòng cacbon C_{3-10} và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, halogen, $=O$, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carboxyclyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^c độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{3-6} carboxyclyl, và heteroxyclyl;

R^d độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^f , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ và $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

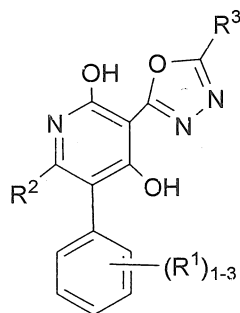
R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và OH), C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl, hoặc R^f và R^f cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

r độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (II):



(II)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e và C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-5} alkenyl, và C_{3-6} xycloalkyl; với điều kiện khi R^2 là C_{1-5} alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,

- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ,
 (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{R}^5$,
 (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{OR}^5$,
 (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$, và
 (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, và $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{ xycloalkyl}$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{-dị vòng}$, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{ carboxycyl}$ được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxycyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng 0-5 R^f , $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{ xycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}\text{ heteroxycyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

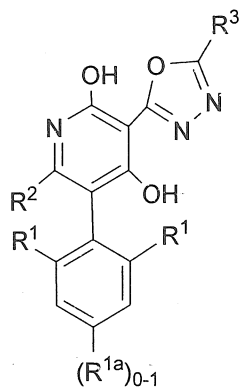
R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, $\text{C}_{1-5}\text{alkyl}$ (tối ưu được thế bằng halogen và OH), $\text{C}_{3-6}\text{ xycloalkyl}$, và phenyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2 có công thức (III):



(III)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-5} alkenyl, và C_{3-6} xycloalkyl và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$, và
- (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$, và
- (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng

0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -C₃₋₆ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -C₃₋₁₀carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C₂₋₆ alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C₂₋₆ alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -C₃₋₁₀carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -C₄₋₆ heteroxycyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

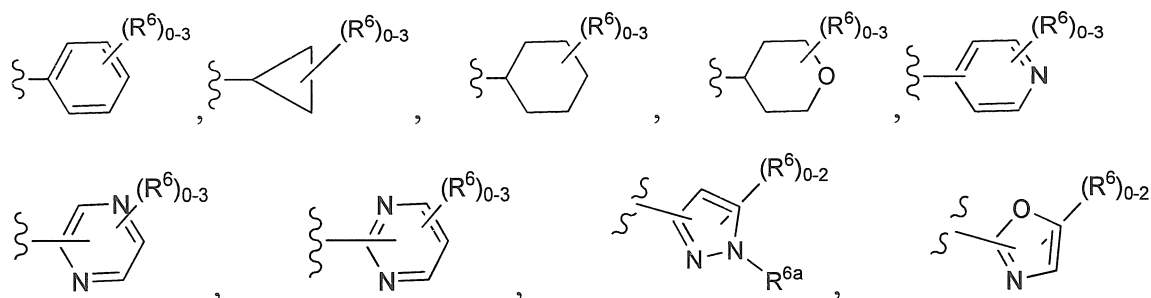
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

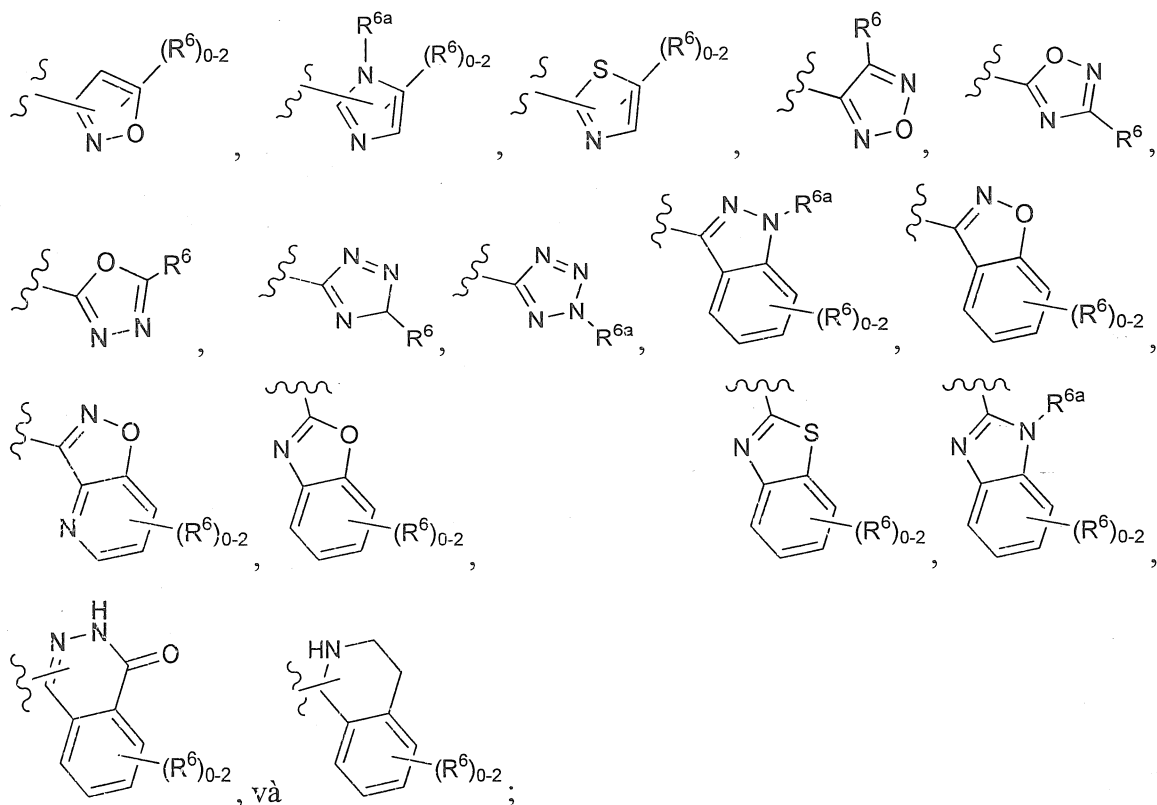
R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CR^4R^4)_r-R^5$,
- (2) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$,
- (3) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$, và
- (4) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, N(CH₃)₂, OCH₃, và CH₃; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra xyclopropyl;

R^5 độc lập được chọn từ:





R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, CH_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH_3 , aryl được thế bằng 0-3 R^e , và heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}\text{carboxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

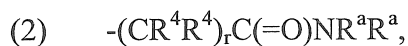
n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

(1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$, và

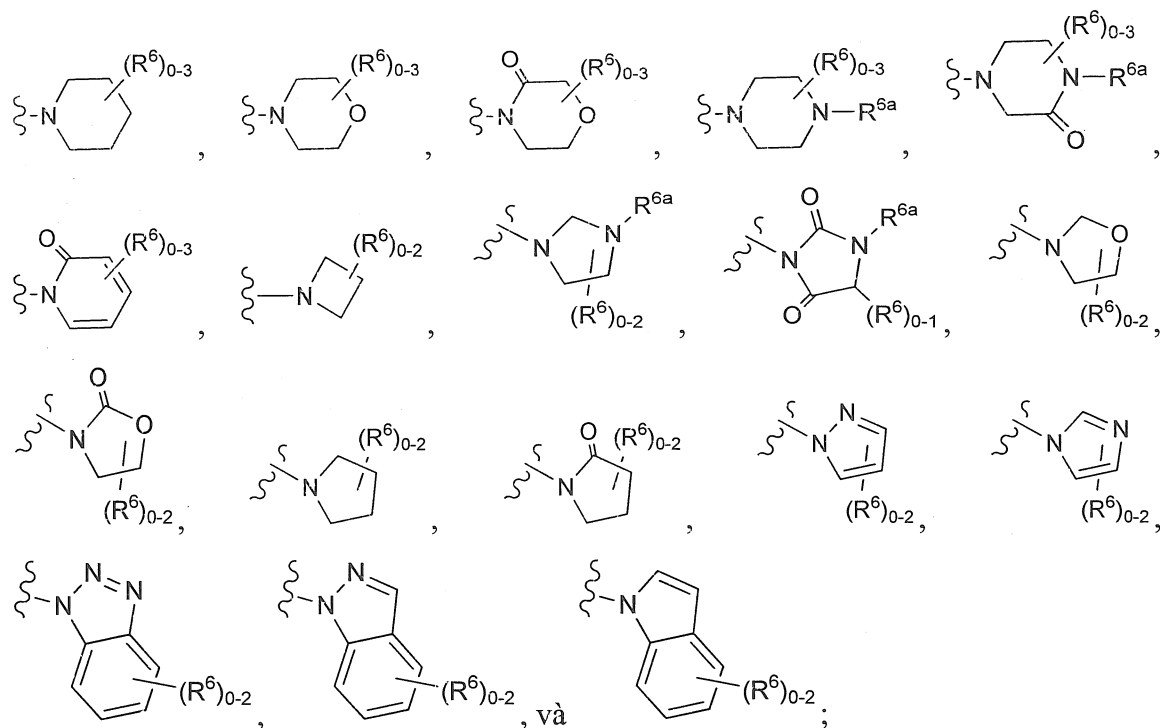


R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , và CH_3 ; hoặc R^4 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đều được gắn vào để tạo ra C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH_3 , aryl được thế bằng 0-3 R^e , và heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e , trong đó nhân dị vòng được chọn từ:



R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn hợp, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: F, Cl, OH, và OC_{1-4} alkyl;

R^{1a} độc lập được chọn từ: F, Cl, và C_{1-2} alkyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-5} alkenyl, và C_{3-6} xycloalkyl; và $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(CH_2)_rC(=O)OC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-(CH_2)_rNR^aR^a$,
- (3) $-(CH_2)_rC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e , và
- (5) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl;

R^5 độc lập được chọn từ: $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(CH_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

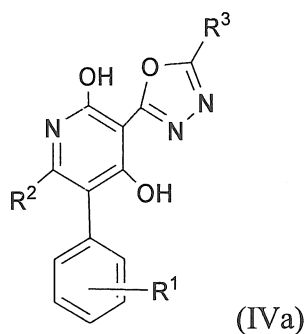
R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2 có công thức (IVa):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, OCH_2Ph , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và xyclopropyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-4} alkenyl, C_{3-6} xycloalkyl, và $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{R}^5$,
- (7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{OR}^5$,
- (8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$, và
- (9) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkyl;

R^5 độc lập được chọn từ: aryl, C_{3-6} xycloalkyl và dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ carboxyclyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

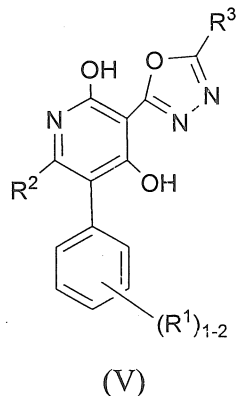
R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$ carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroxyclyl}$ được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroaryl}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

r độc lập được chọn từ 1, 2, và 3.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-2 có công thức (V):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và xyclopropyl;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-4} alkenyl, C_{3-6} xycloalkyl, và $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (2) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (5) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-3 R^e ,
- (6) $-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
- (7) $-\text{CH}_2-\text{OR}^5$,
- (8) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^5$, và
- (9) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^5$;

R^5 độc lập được chọn từ: aryl, C_{3-6} xycloalkyl và dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ carboxycyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(CH_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ xycloalkyl, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heteroxyclyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

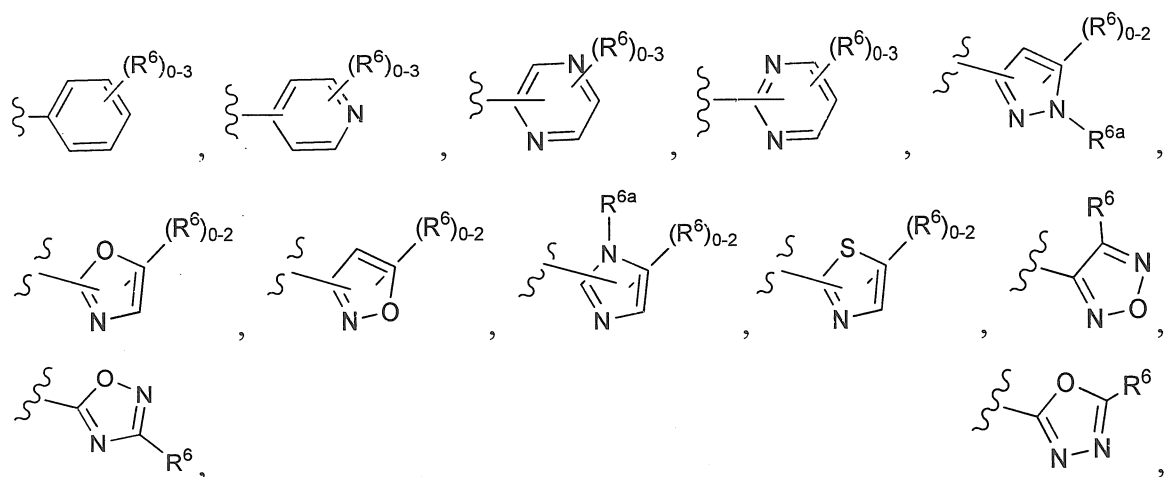
n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

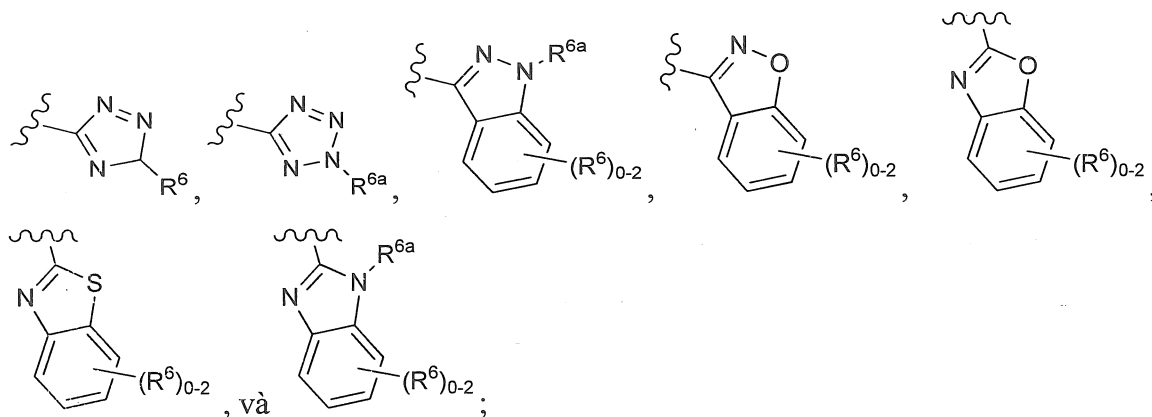
9. Hợp chất theo điểm 8 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dùng của chúng, trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-CH_2-R^5$,
- (2) $-CH_2-OR^5$,
- (3) $-CH_2-NHC(=O)(CH_2)_{0-1}R^5$, và
- (4) $-CH_2-C(=O)NH(CH_2)_{0-1}R^5$;

R^5 độc lập được chọn từ:





R⁶ độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃ -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e;

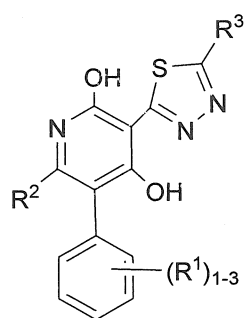
R^{6a} độc lập được chọn từ: H, CH₃, aryl được thế bằng 0-3 R^e, và heteroxycyl được thế bằng 0-3 R^e;

R^a độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl được thế bằng 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carboxycyl được thế bằng 0-5 R^e, và -(CH₂)_n-heteroxycyl được thế bằng 0-5 R^e;

R^e độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl (tuỳ ý được thế bằng F và Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ xycloalkyl, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heteroxycyl, -(CH₂)_n-aryl, -(CH₂)_n-heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

10. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (VI):



(VI)

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R¹ độc lập được chọn từ: F, Cl, Br, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-3 R^e và C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-3 R^e;

R^2 độc lập được chọn từ: C_{1-5} alkyl được thế bằng 0-3 R^e ; C_{2-5} alkenyl, và C_{3-6} xycloalkyl; với điều kiện khi R^2 là C_{1-5} alkyl, thì nguyên tử cacbon trừ nguyên tử được gắn trực tiếp vào nhân pyridin có thể được thay thế bằng O, N, và S;

R^3 độc lập được chọn từ:

- (1) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (2) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (3) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (5) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OC}_{1-4}$ alkyl được thế bằng 0-5 R^e ,
- (6) $-\text{CH}_2\text{-R}^5$,
- (7) $-\text{CH}_2\text{-OR}^5$,
- (8) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, và
- (9) $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$

R^5 độc lập được chọn từ: $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl và $-(\text{CH}_2)_n$ -dị vòng, mỗi nhóm này được thế bằng 0-3 R^6 ;

R^6 độc lập được chọn từ: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} carboxyclyl được thế bằng 0-3 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-3 R^e ;

R^a độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ; hoặc R^a và R^a cùng với nguyên tử nitơ mà chúng đều được gắn vào để tạo ra nhân dị vòng được thế bằng 0-5 R^e ;

R^b độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkenyl được thế bằng 0-5 R^e , C_{2-6} alkynyl được thế bằng 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carboxyclyl được thế bằng 0-5 R^e , và $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroxyclyl được thế bằng 0-5 R^e ;

R^e độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl được thế bằng 0-5 R^f , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heteroxyclyl, $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_p\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ và $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

R^f độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alkyl (tối ưu được thế bằng halogen và OH), C_{3-6} xycloalkyl, và phenyl;

n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

p độc lập được chọn từ 0, 1, và 2.

11. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyridin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(2-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-[5-(3-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-[5-(2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrazin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1-phenylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(2-phenylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(phenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

3-(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(but-3-en-1-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrazin-2-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(pyrimidin-5-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)pyridin-2,4-diol,

3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(but-3-en-1-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[2-(4-chlorophenyl)propan-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzonitrile,
 6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-(5-{[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(4-fluorophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1,2-dihydrophthalazine-1-one,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[methoxy(phenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(4-fluoro-3-methoxyphenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-[5-(3,4-diclophoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(pyrazin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]etyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-[5-(4-clophenoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[2-(4-clophenyl)-2-metylpropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-(5-{[4-(triflometoxy)phenyl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-(5-{[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[2-(1-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[2-(2-clopyridin-4-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(4-metoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]etyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[2-(3,4-diclophenyl)propan-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[(2-metyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-[5-(2-metyl-1-phenylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-{5-[4-(triflometyl)phenoxymetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-[5-(cyclohexylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(oxan-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3-chloro-4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[2-(3,4-difluorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-[5-(3,4-difluorophenoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[2-(pyrimidin-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-{5-[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{2-[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-methyl-2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(dimethylamino)(4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-cyclopropyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 ethyl 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetate,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,

3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-1-methylimidazolidin-2,4-dione,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(4-clo-2-flophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 1-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-one,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-(5-{[5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(6-clopyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-{5-[(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 1-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-one,
 3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)imidazolidin-2,4-dione,

1-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-3-[5-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 3-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,3-oxazolidin-2-on,
 4-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)morpholin-3-on,
 tert-butyl 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}axetat,
 1-({5-[5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,
 tert-butyl N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)carbamat,
 tert-butyl N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metylcarbamat,
 3-{5-[(4-clo-3-flophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clo-2-flophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-[5-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-[(3-flo-4-metylphenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-[(3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-(5-{[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,

5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(6-fluoropyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indazol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(4-fluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-[5-(1H-indol-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(3-ethylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihydropyridin-2-one,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-phenylpyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-ethylphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2,4-diol,
 5-[3-(benzyloxy)phenyl]-6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]pyridin-2,4-diol,

6-butyl-3-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(metoxymetyl)phenyl]pyridin-2,4-diol,
 3-(2-butyl-5-{5-[(3,4-diflophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-4,6-dihydroxypyridin-3-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid,
 6-butyl-4-hydroxy-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(propan-2-yl)phenyl]-1,2-dihdropyridin-2-on,
 3-(2-butyl-4-hydroxy-5-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-oxo-1,6-dihdropyridin-3-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid,
 6-butyl-5-(3-xyclopropylphenyl)-4-hydroxy-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihdropyridin-2-on,
 6-butyl-4-hydroxy-5-(3-metoxyphephenyl)-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihdropyridin-2-on,
 6-butyl-4-hydroxy-5-[3-(hydroxymetyl)phenyl]-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1,2-dihdropyridin-2-on,
 6-butyl-4-hydroxy-3-{5-[(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[3-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-1,2-dihdropyridin-2-on,
 6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-3-{5-[(metyl-amino)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metyl-2-phenylaxetamid,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-3-clo-N-metylbenzamid,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metylpyridin-2-carboxamid,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-2-metox yaxetamid,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-N-metylpyridin-4-carboxamid,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)pyridin-3-carboxamid,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphephenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metyl)-2-clo-N-metylbenzamid,

N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-3-clobenzamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-4-clobenzamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyridin-4-carboxamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methylpyridin-3-carboxamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2-phenylaxetamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2,2-dimethylpropanamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)pyridin-2-carboxamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N,2,2-trimethylpropanamit,
 3-[5-(aminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-N-methylbenzamit,
 N-({5-[5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-3-methylbutanamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)axetamit,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)-2,2,2-trifloaxetamit,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N,N-diethylaxetamit,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-methylacetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-
yl}acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(propan-2-yl)acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N,N-dimethylacetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(4-methoxyphenyl)acetamide,

4-(2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-
yl}acetamido)piperazine-2-one,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethan-1-one,

N-benzyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-
oxadiazol-2-yl}acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-ethylacetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-cyclopropylacetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-propylacetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(2-floetyl)acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(2,2-difloetyl)acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(2,2,2-trifloetyl)acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
N-(2-methoxyethyl)acetamide,

2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 1-(pyrrolidin-1-yl)etan-1-on,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 1-(piperidin-1-yl)etan-1-on,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 1-(morpholin-4-yl)etan-1-on,
 N-butyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-
 oxadiazol-2-yl}axetamit,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-pentylaxetamit,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 1-(3-floazetidin-1-yl)etan-1-on,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 1-(3,3-difloazetidin-1-yl)etan-1-on,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-(1,3-thiazol-2-yl)axetamit,
 3-(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{3-[(4-clophenyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-
 2,4-diol,
 3-(5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-(5-{[5-(4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-
 1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-
 1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-(5-{[5-(2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-(5-{[5-(3-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,

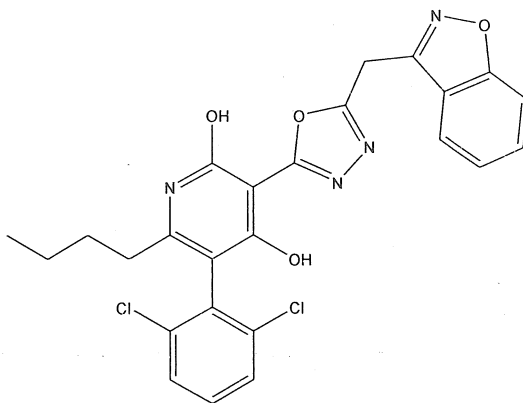
6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-
 1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 1-({5-[6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-
 oxadiazol-2-yl}methyl)-1,2-dihydropyridin-2-on,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 1-({5-[6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-
 oxadiazol-2-yl}methyl)pyrrolidin-2-on,
 3-{5-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(4-fluoro-2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3,5-dimethoxypyridin-4-yl)-6-
 (ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(3-fluoro-2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(3-fluoro-2,6-
 dimethoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-
 methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-
 dimethylphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,4,6-
 trimethylphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-butyl-5-(2,6-
 diethylphenyl)pyridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmethyl}-1,3,4-
 oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-(5-{[1,2]oxazolo[4,5-b]pyridin-3-ylmethyl}-
 1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-
 (ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol,

3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-
 [(etylamino)metyl]pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-
 (etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-
 (etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-
 dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-
 (etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 N-({5-[5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-
 thiadiazol-2-yl)metyl)pyridin-2-carboxamit,
 6-butyl-3-{5-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-
 dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-
 (etoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-
 dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-xyclopentyl-5-(2,6-
 dimetoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-[(2-
 metoxyetoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-[(2-
 metoxyetoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-(etoxymetyl)-3-{5-[(phenylamino)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-
 yl}pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clophenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimetoxyphenyl)-6-[(2-
 metoxyetoxymetyl)pyridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,5-dimetoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-
 yl)metyl)benzamit,
 N-[(5-{6-butyl-2,4-dihydroxy-5-[2-metoxymetyl]-5-(propan-2-yl)phenyl}pyridin-3-yl)-1,3,4-
 oxadiazol-2-yl)metyl]benzamit,

3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymetyl)-5-(2-metoxyphe-
 nyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clophenyl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(etoxymetyl)-5-(2-metoxyphe-
 nyl)pyridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butyl-5-(2,3-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid,
 N-({5-[6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxy-5-(2-metoxyphe-
 nyl)pyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}methyl)benzamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-(pyridin-3-yl)acetamid,
 2-{5-[5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-6-(etoxymetyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-(1,3-thiazol-2-yl)acetamid,
 N-[(1,3-benzothiazol-2-yl)methyl]-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(pyridin-3-yl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(1,3-oxazol-2-yl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[2-(2-clophenyl)ethyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(3-clophenyl)methyl]acetamid,
 N-benzyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-methylacetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-methyl-N-(2-phenylethyl)acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-(prop-2-yn-1-yl)acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyphe-
 nyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamid,

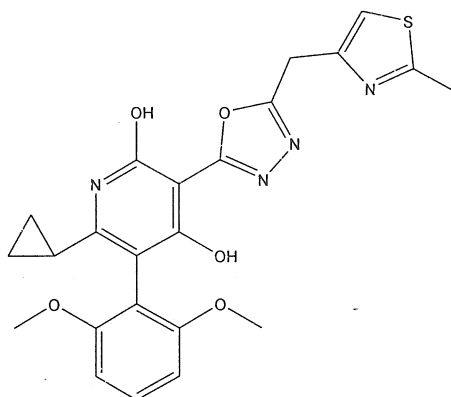
2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(2-methylphenyl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(2-chlorophenyl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(4-chlorophenyl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(pyridin-4-yl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(4-methoxyphenyl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[[3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl]methyl]acetamid,
 2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydropyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-
 N-[(4-sulfamoylphenyl)methyl]acetamid,
 3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-
 methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-(ethoxymethyl)-5-(2-hydroxy-6-
 methoxyphenyl)pyridin-2,4-diol, và
 3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dihydroxyphenyl)-6-
 (ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol.

12. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



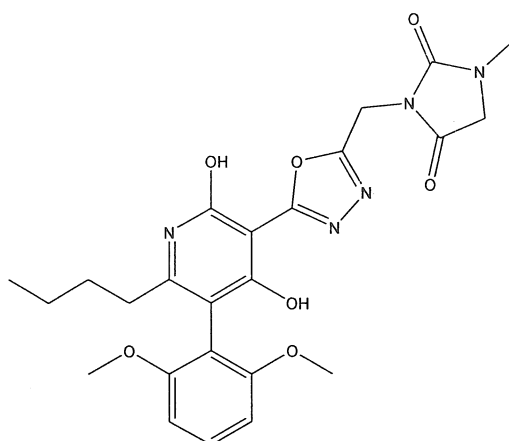
hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



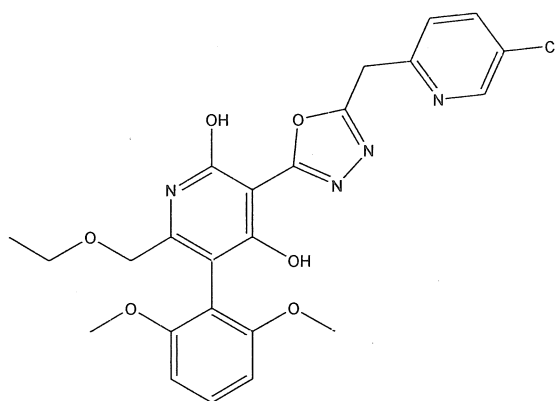
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



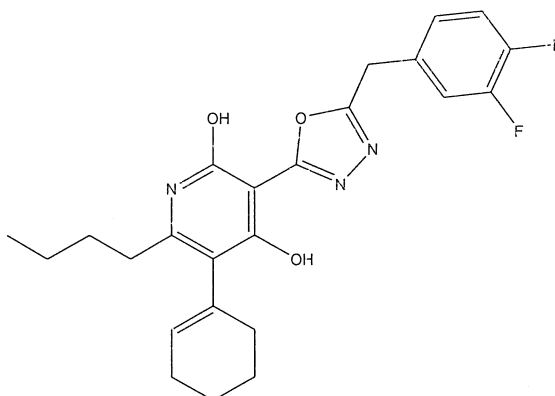
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



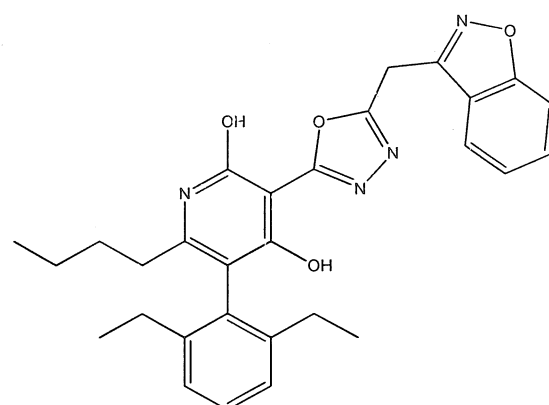
hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

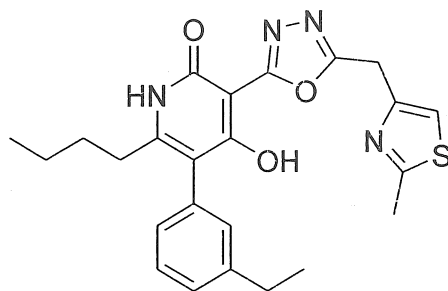
17. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

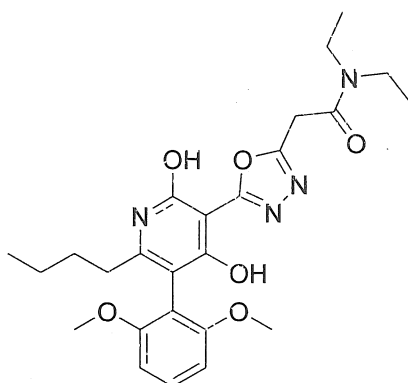
18. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:

30037



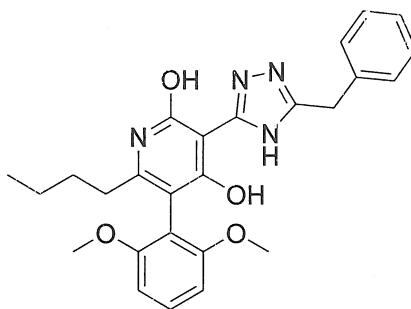
hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



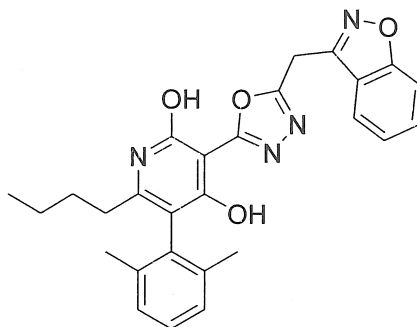
hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

22. Dược phẩm chứa chất mang được dụng và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó.