



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

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

(11)



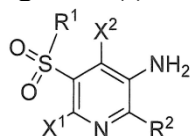
1-0039516

(51)<sup>8</sup> C07D 413/14; A61P 11/00; C07D 417/14; C07D 417/04; A61K 31/4439; C07D 413/04 (13) B

- (21) 1-2018-05431 (22) 24/05/2017  
(86) PCT/IB2017/053068 24/05/2017 (87) WO2017/208115 07/12/2017  
(30) 62/345,315 03/06/2016 US  
(45) 25/04/2024 433 (43) 25/02/2019 371A  
(73) 1. AbbVie Global Enterprises Ltd. (BM)  
c/o Harbour Fiduciary Services Limited, Thistle House, 4 Burnaby Street, Hamilton  
HM 11, Bermuda  
2. GALAPAGOS NV (BE)  
Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, Belgium  
(72) ALTENBACH, Robert J. (US); BOGDAN, Andrew (US); COTI, Ghjuvanni Petru  
Diunisu (BE); COWART, Marlon D. (US); GRESZLER, Stephen N (US);  
KELGTERMANS, Hans (BE); KYM, Philip R. (US); VAN DER PLAS, Steven  
Emiel (BE); WANG, Xueqing (CN).  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIDIN ĐƯỢC THỂ HETEROARYL

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



I,

trong đó X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, và R<sup>2</sup> như được xác định trong bản mô tả này. Hợp chất này là hữu ích trong việc điều trị xơ nang.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridin được thể mà là chất điều biến của protein Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - CFTR), hữu dụng trong việc điều trị bệnh và tình trạng bệnh qua trung gian và được điều biến bằng CFTR. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và quy trình điều chế chúng.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Chất vận chuyển ABC là họ protein vận chuyển qua màng tương đồng điều hòa sự vận chuyển của nhiều loại dược chất (ví dụ như thuốc, chất lạ sinh học, anion, v.v.) mà liên kết và sử dụng adenosin triphosphat (ATP) của tế bào cho các hoạt động cụ thể của chúng. Một số chất vận chuyển trong số này được phát hiện là bảo vệ tế bào ung thư ác tính chống lại tác nhân hóa trị liệu, tác động như là protein kháng đa thuốc (như glycoprotein MDR1-P, hoặc protein kháng đa thuốc, MRP 1). Cho đến nay, 48 chất vận chuyển ABC, được phân nhóm vào 7 họ dựa trên độ tương đồng trình tự và chức năng của chúng, đã được xác định.

Chất vận chuyển ABC tạo ra sự bảo vệ chống lại hợp chất có hại trong môi trường bằng cách điều hòa nhiều vai trò sinh lý quan trọng trong cơ thể, và do đó là đích thuốc tiềm năng quan trọng cho việc điều trị bệnh có liên quan đến sự thiếu hụt chất vận chuyển, hướng ra ngoài sự vận chuyển thuốc tế bào, và bệnh khác trong đó sự điều biến của hoạt tính chất vận chuyển ABC có thể có lợi.

Kênh anion qua trung gian cAMP/ATP, CFTR, là một thành viên của họ chất vận chuyển ABC thường có liên quan đến bệnh, mà được biểu hiện ở nhiều loại tế bào, bao gồm tế bào biểu mô hấp thụ và tiết, trong đó nó điều hòa dòng anion qua màng, cũng như là hoạt tính của các kênh ion và protein khác. Hoạt tính của CFTR ở tế bào biểu mô là thiết yếu để duy trì sự vận chuyển chất điện phân trong cơ thể, bao gồm mô hô hấp và mô tiêu hóa (Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709–2717).

Gen mã hóa cho CFTR đã được xác định và được đọc trình tự (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald,

M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073–1080). CFTR chứa khoảng 1480 axit amin mà mã hóa cho protein được tạo ra từ đoạn lặp nối tiếp của các miền xuyên màng, mỗi miền xuyên màng này chứa sáu xoắn xuyên màng và miền liên kết nucleotit. Cặp miền xuyên màng được kết nối bằng miền (R) điều hòa, phân cực, lớn với nhiều vị trí phosphoryl hóa mà điều hòa hoạt tính kênh và sự vận chuyển tế bào.

Xơ nang (cystic fibrosis - CF) gây ra bởi sự thiếu hụt gen này mà gây ra sự đột biến trong CFTR. Xơ nang là bệnh di truyền gây chết phổ biến nhất ở người, và ảnh hưởng đến ~0,04% người da trắng (Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 19, 575–606. doi:10.1002/humu.10041), ví dụ như, ở Mỹ, khoảng một trong 2.500 trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng, và lên đến 10 triệu người mang bản sao đơn lẻ của gen khiếm khuyết mà không biểu lộ tác dụng gây hại; hơn nữa các đối tượng mang bản sao đơn lẻ của gen thể hiện tính kháng tăng lên đối với bệnh tả và đối với sự mất nước do tiêu chảy. Tác dụng này có thể lý giải cho tần suất tương đối cao của gen CF trong quần thể.

Ngược lại, các cá thể có hai bản sao của gen kết hợp CF phải chịu tác dụng gây suy nhược và gây chết của CF, bao gồm sự nhiễm khuẩn phổi mãn tính.

Ở bệnh nhân xơ nang, đột biến ở CFTR biểu mô hô hấp nội sinh không thể mang lại khả năng thấm clorua và bicacbonat cho tế bào biểu mô ở phổi và các mô khác, do đó dẫn đến sự tiết anion đỉnh giảm và phá vỡ sự vận chuyển ion và dịch lỏng. Sự giảm đi này của sự vận chuyển anion gây ra sự tích tụ dịch nhầy và chất gây bệnh tăng lên ở phổi làm kích hoạt sự nhiễm khuẩn mà cuối cùng gây ra tử vong ở bệnh nhân CF.

Ngoài bệnh hô hấp, bệnh nhân CF còn phải chịu các vấn đề ở đường dạ dày ruột và thiếu năng tự mà dẫn đến tử vong nếu không được điều trị. Hơn nữa, đối tượng là nữ mắc xơ nang phải chịu khả năng sinh sản giảm, trong khi nam giới mắc xơ nang bị vô sinh.

Nhiều đột biến gây bệnh đã được xác định thông qua phân tích trình tự của gen CFTR của nhiễm sắc thể CF (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the

cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073–1080).  $\Delta F508$ -CFTR, đột biến CF phổ biến nhất (có mặt ở ít nhất là 1 alen ở ~90% bệnh nhân CF) và xảy ra ở xấp xỉ 70% trường hợp xơ nang, chứa sự mất axit amin đơn lẻ của phenylalanin 508. Sự mất này ngăn chặn việc protein mới sinh cuộn gấp đúng, do vậy protein không thể ra khỏi lưới nội chất (ER) và di chuyển vào màng sinh chất, và sau đó nhanh chóng bị thoái hóa. Kết quả là, số lượng kênh có mặt ở màng ít hơn nhiều so với ở tế bào biểu hiện CFTR kiểu dại. Ngoài sự di chuyển bị suy yếu, đột biến này dẫn đến sự cho qua cửa kênh bị khiếm khuyết. Thực vậy, ngay cả nếu  $\Delta F508$ -CFTR được cho phép đến màng sinh chất tế bào bằng cách giải cứu nhiệt độ thấp (27 °C) trong đó nó có thể hoạt động như là kênh clorua được hoạt hóa bằng cAMP, hoạt tính của nó bị giảm đi đáng kể so với WT-CFTR (Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant ( $\Delta F508$ ) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator  $Cl^-$  Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* 270, 12347–12350).

Đột biến khác với tỉ lệ mắc thấp hơn cũng đã được xác định mà làm thay đổi sự điều hòa kênh hoặc độ dẫn của kênh. Trong trường hợp thể đột biến điều hòa kênh, protein bị đột biến được vận chuyển và được định vị hợp lý vào màng sinh chất nhưng không thể được hoạt hóa hoặc không thể hoạt động dưới dạng kênh clorua (ví dụ đột biến sai nghĩa nằm trong miền liên kết nucleotit), ví dụ về các đột biến này là G551D, G178R, và G1349D. Đột biến ảnh hưởng đến độ dẫn clorua có protein CFTR mà được vận chuyển chính xác đến màng tế bào nhưng tạo ra dòng clorua giảm (ví dụ đột biến sai nghĩa nằm trong miền bắc cầu qua màng), ví dụ về các đột biến này là R117H và R334W.

Ngoài xơ nang, sự điều biến hoạt tính CFTR có thể có lợi cho bệnh khác không được gây ra trực tiếp bởi đột biến trong CFTR, chẳng hạn như, ví dụ như, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh khô mắt, và hội chứng Sjögren.

COPD đặc trưng bởi sự hạn chế dòng không khí tiến triển và không đảo ngược, mà là do chứng tăng tiết dịch nhầy, bệnh viêm tiểu phế quản, và khí thũng phổi. Phương pháp điều trị tiềm năng của chứng tăng tiết dịch nhầy và sự thanh thải chất nhầy suy yếu mà phổ biến ở COPD có thể là ở chỗ sử dụng chất hoạt hóa của CFTR đột biến hoặc kiểu dại. Cụ thể là, sự tăng tiết anion qua CFTR có thể làm thuận lợi cho sự vận chuyển dịch vào dịch lỏng bề mặt đường không khí để thủy hóa dịch nhầy và tối ưu hóa độ nhớt dịch



quanh lông. Sự thanh thải chất nhầy được tăng cường thu được sẽ giúp cho việc làm giảm các triệu chứng có liên quan đến COPD.

Bệnh khô mắt đặc trưng bởi sự giảm đi của sự sản xuất nước mắt và biến dạng lipid, protein và dịch nhầy màng nước mắt bất thường. Nhiều yếu tố có thể gây ra bệnh khô mắt, một số trong đó bao gồm tuổi, viêm khớp, phẫu thuật mắt Lasik, bỏng hóa chất/nhiệt, sự dùng thuốc, dị ứng, và các bệnh, chẳng hạn như xơ nang và hội chứng Sjögren. Việc làm tăng tiết anion thông qua CFTR có thể tăng cường sự vận chuyển dịch từ tế bào nội mô giác mạc và tuyến tiết xung quanh mắt, và cuối cùng cải thiện sự giữ ẩm giác mạc, do đó giúp làm thuyên giảm các triệu chứng đi kèm bệnh khô mắt. Hội chứng Sjögren là bệnh tự miễn trong đó hệ miễn dịch làm hư hại tuyến tạo độ ẩm trong toàn bộ cơ thể, bao gồm mắt, miệng, da, mô hô hấp, gan, âm đạo, và ruột. Các triệu chứng nảy sinh, bao gồm, khô mắt, miệng, và âm đạo, cũng như là bệnh phổi. Hội chứng Sjögren cũng kết hợp với viêm khớp dạng thấp, luput hệ thống, xơ cứng bì hệ thống, và viêm đa cơ/viêm bì cơ. Nguyên nhân của bệnh được tin là nằm ở sự vận chuyển protein có khiếm khuyết, mà các lựa chọn điều trị nó bị hạn chế. Kết quả là, sự điều biến của hoạt tính CFTR có thể giúp làm ướn các cơ quan khác nhau và giúp cải thiện các triệu chứng liên quan.

Ngoài CF, sự vận chuyển protein có khiếm khuyết gây ra bởi  $\Delta F508$ -CFTR đã được thể hiện là cơ sở bên dưới đối với giới hạn rộng của các bệnh khác, cụ thể là bệnh trong đó việc thực hiện chức năng bị khiếm khuyết của lưới nội chất (ER) có thể ngăn chặn protein CFTR đi ra ngoài EP, và/hoặc protein cuộn gập sai bị thoái hóa (Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 466–469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastri, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem. Int.* 43, 1–7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med. Chem.* 4, 329–345. doi:10.4155/fmc.12.1).

Một số lượng bệnh di truyền có liên quan đến sự xử lý ER khiếm khuyết tương đương với khiếm khuyết quan sát thấy với CFTR ở CF chẳng hạn như glycanosis CDG typ 1, khí thũng phổi di truyền ( $\alpha$ -1-kháng trypsin (biến thể PiZ)), cường giáp bẩm sinh,

bệnh xương thủy tinh (tiền collagen Typ I, II, hoặc IV), chứng giảm fibrinogen huyết di truyền (fibrinogen), chứng thiếu hụt ACT ( $\alpha$ -1-antichymotrypsin), bệnh đái tháo nhạt (diabetes insipidus - DI), DI trung ương (thụ thể N2 hormon vasopressin), DI do thận (aquaporin II), hội chứng Charcot-Marie Tooth (protein myelin ngoại biên 22), bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh thoái hóa thần kinh chẳng hạn như bệnh Alzheimer (APP và presenilin), bệnh Parkinson, chứng xơ cứng teo cơ một bên, chứng liệt trên nhân tiền triền, bệnh Pick, một vài rối loạn thần kinh polyglutamin chẳng hạn như bệnh Huntington, bệnh thoái hóa dây sống tiểu não typ I, bệnh teo cơ hành tủy, teo răng cưa nhân đỏ thể hạt, và chứng loạn dưỡng tăng trưởng lực, cũng như là bệnh viêm não xốp, chẳng hạn như bệnh Creutzfeldt-Jakob di truyền (khiếm khuyết xử lý protein prion), bệnh Fabry ( $\alpha$ -galactosidaza lysosom A), hội chứng Straüssler-Scheinker, bệnh thuyên tắc phổi mãn tính (COPD), bệnh khô mắt, và hội chứng Sjögren.

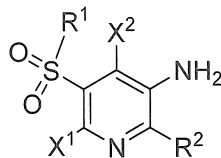
Ngoài sự điều hòa tăng của hoạt tính của CFTR, sự giảm tiết anion bằng chất điều biến CFTR có thể có lợi cho việc điều trị tiêu chảy xuất tiết, trong đó sự vận chuyển nước biểu mô tăng đột ngột là kết quả của sự vận chuyển clorua được hoạt hóa kích thích bài tiết. Cơ chế này bao gồm sự tăng cao của cAMP và sự kích thích của CFTR.

Bất kể là nguyên nhân gì, sự vận chuyển clorua quá mức được nhìn thấy ở tất cả các bệnh tiêu chảy, và dẫn đến sự mất nước, sự nhiễm axit, sự sinh trưởng yếu và tử vong. Tiêu chảy cấp và mãn tính vẫn là vấn đề y tế chính trên toàn thế giới, và là yếu tố đáng kể trong sự suy dinh dưỡng, dẫn đến tử vong ở trẻ em dưới năm tuổi (5.000.000 ca tử vong/năm). Hơn nữa, ở bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột mãn tính (chronic inflammatory bowel disease - IBD) và/hoặc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency syndrome - AIDS), tiêu chảy là tình trạng bệnh nguy hiểm.

Theo đó, cần có hợp chất mới có thể điều biến CFTR. Cụ thể là, sáng chế bộc lộ hợp chất mà có thể hoạt động như là chất điều biến CFTR cho việc điều trị xơ nang. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I, và muối được dụng của nó:



I

trong đó:

$X^1$  và  $X^2$  độc lập được chọn từ:

H;

halo;

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm:

-OH;

$C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

$-NR^{8A}R^{8B}$ ;

$-NR^{9A}R^{9B}$ ;

cyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

phenoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập; hoặc

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

$R^1$  là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ -OH;  $C_{1-4}$  alkoxy; hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^4$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, được ngưng tụ với phenyl, trong đó dị vòng đơn vòng và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  độc lập được chọn;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập; hoặc

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>3</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>3</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm:

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl được chọn độc lập; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, halo, hoặc -OCH<sub>3</sub> được chọn độc lập;

-OR<sup>11</sup>;

-OH;

halo;

-CN;

-OC(O)R<sup>10</sup>;

-OS(O)<sub>2</sub>OH;

-NHC(=S)R<sup>11</sup>; hoặc

-OP(O)(OH)(OH);

-C(O)NH<sub>2</sub>;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập; và

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>4</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

mỗi R<sup>5</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH;

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1-4</sub> alkoxy, halo hoặc -OH được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

R<sup>6</sup> là H, C<sub>1-4</sub> alkyl, hoặc C<sub>3-7</sub> xycloalkyl trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

R<sup>7</sup> là:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

halo;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;  
hoặc

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;  
hoặc

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^{8a}$  và  $R^{8b}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H; và

$C_{1-4}$  alkyl;

$R^{9a}$  và  $R^{9b}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H;

$C_{1-4}$  alkyl; và

$C_{3-7}$  xycloalkyl; và

mỗi  $R^{10}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

$C_{1-6}$  alkyl; và

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^{11}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

$C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập; và

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập; và

mỗi  $R^A$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

-CN,

halo;

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chất mang dược. Dược phẩm này có thể được dùng theo phương pháp theo sáng chế, thường là dưới dạng một phần của chế độ trị liệu để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn liên quan đến hoạt tính Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang. Theo khía cạnh cụ thể, dược phẩm có thể chứa thêm thành phần có hoạt tính trị liệu khác thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Theo khía cạnh cụ thể khác, thành phần có hoạt tính trị liệu khác là chất để điều trị xơ nang.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế, hữu dụng trong dược phẩm và phương pháp điều trị được bộc lộ trong bản mô tả này, là được dùng khi được điều chế và sử dụng.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn liên quan đến hoạt tính Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang ở động vật có vú. Cụ thể hơn, phương pháp này hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn liên quan đến xơ nang, hội chứng Sjögren, thiếu năng tụy, bệnh phổi thuyên tắc mạn tính, hoặc bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính. Theo đó, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế hữu dụng làm thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được điều biến bởi Chất Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang.

Hợp chất, dược phẩm chứa hợp chất, phương pháp tạo ra hợp chất, và phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn bằng cách dùng hợp chất này được mô tả thêm trong bản mô tả này.

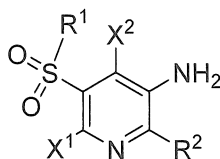
Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất theo sáng chế được cung cấp để sử dụng trong việc điều trị xơ nang. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất theo sáng chế được cung cấp để sử dụng trong việc điều trị xơ nang gây ra bởi đột biến lớp I, II, III, IV, V, và/hoặc VI.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chất mang thích hợp dùng trong dược phẩm để sử dụng trong y học. Theo khía cạnh cụ thể, dược phẩm này là để sử dụng trong việc điều trị xơ nang.

Các mục đích này và các mục đích khác của sáng chế được mô tả trong các đoạn sau đây. Các mục đích này không được cho là làm thu hẹp phạm vi của sáng chế.

## Mô tả chi tiết sáng chế

Được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất có công thức I:



I

trong đó  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ , và  $R^2$  được xác định ở trên trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và dưới đây trong phần Mô tả chi tiết sáng chế. Ngoài ra, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều trị tình trạng bệnh và rối loạn bằng cách sử dụng hợp chất và được phẩm này cũng được bao gồm.

Hợp chất được bao gồm trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều biến mà xuất hiện hơn một lần trong phần tử thể bất kỳ hoặc trong các công thức trong bản mô tả này. Định nghĩa về biến vào mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó vào lần xuất hiện khác. Ngoài ra, sự kết hợp của các phần tử thể là có thể được chỉ khi sự kết hợp này dẫn đến hợp chất ổn định. Hợp chất ổn định là hợp chất mà có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng.

### Định nghĩa

Lưu ý rằng, như được dùng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ dự kiến, các dạng số ít bao gồm nghĩa số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ ra điều ngược lại một cách rõ ràng. Do đó, ví dụ như, việc đề cập đến "hợp chất" bao gồm hợp chất đơn lẻ cũng như là một hoặc nhiều hợp chất giống nhau hoặc khác nhau, việc đề cập đến "chất mang được dụng" có nghĩa là chất mang được dụng đơn lẻ cũng như là một hoặc nhiều chất mang được dụng, và dạng tương tự.

Như được dùng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi được xác định là ngược lại, các thuật ngữ sau đây có nghĩa được thể hiện kèm theo nó dưới đây:

Thuật ngữ "alkoxy" như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, gắn vào gốc phân tử mẹ qua nguyên tử oxy. Ví dụ đại diện về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-



propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, và hexyloxy. Trong một số trường hợp, số lượng nguyên tử cacbon trong gốc alkoxy được chỉ ra bằng tiền tố " $C_{x-y}$ ", trong đó x là số lượng nguyên tử cacbon nhỏ nhất và y là số lượng nguyên tử cacbon lớn nhất trong phần tử thế. Do đó, ví dụ như, " $C_{1-6}$  alkoxy" có nghĩa là phần tử thế alkoxy chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và " $C_{1-4}$  alkoxy" có nghĩa là phần tử thế alkoxy chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là gốc chuỗi hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trong một số trường hợp, số lượng nguyên tử cacbon trong gốc alkyl được chỉ ra bằng tiền tố " $C_{x-y}$ ", trong đó x là số lượng nguyên tử cacbon nhỏ nhất và y là số lượng nguyên tử cacbon lớn nhất trong phần tử thế. Do đó, ví dụ như, " $C_{1-6}$  alkyl" có nghĩa là phần tử thế alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và " $C_{1-4}$  alkyl" có nghĩa là phần tử thế alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 3,3-đimetylbutyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1-etylpropyl, và 1,2,2-trimetylpropyl.

Thuật ngữ " $C_{3-7}$  xycloalkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ " $C_{3-6}$  xycloalkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ " $C_{4-6}$  xycloalkyl" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là clo (Cl), brom (Br), iot (I), và flo (F).

Thuật ngữ "dị vòng đơn vòng" hoặc "dạng dị vòng đơn vòng" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là vòng carboxycyclic đơn vòng no hoàn toàn có ba, bốn, năm, sáu,

bảy, hoặc tám cạnh trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Dị vòng đơn vòng 3 và 4 cạnh có một nguyên tử vòng cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Dị vòng đơn vòng 5, 6, 7, và 8 cạnh có thể có một, hai, hoặc ba nguyên tử vòng cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Ví dụ về dị vòng đơn vòng năm cạnh bao gồm dị vòng đơn vòng năm cạnh chứa trong vòng: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S và 1 N; 1 S, và 2 N; 1 O và 1 N; hoặc 1 O và 2 N. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về nhóm dị vòng đơn vòng 5 cạnh bao gồm 1,3-dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dihydrothienyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, imidazolinyl, isoxazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, thiazolinyl, và thiazolidinyl. Ví dụ về dị vòng đơn vòng sáu cạnh bao gồm dị vòng đơn vòng sáu cạnh chứa trong vòng: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O, và 1 N; 1 S và 1 N; 1 S và 2 N; 1 S và 1 O; 1 S và 2 O; 1 O và 1 N; và 1 O và 2 N. Ví dụ về nhóm dị vòng đơn vòng 6 cạnh bao gồm tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dithianyl, hexahydropyrimidin, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiopyranlyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, và trithianyl. Ví dụ đại diện về dị vòng đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidiny, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, oxetanyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranlyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyranlyl, tetrahydrothienyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, thiopyranlyl, và trithianyl.

Thuật ngữ "dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh" hoặc "dạng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là dị vòng đơn vòng có 4, 5, hoặc 6 cạnh như được xác định ở trên. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bao gồm azetidiny, oxetanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranlyl, 1,4-dioxanyl, piperazinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, và morpholinyl.

Thuật ngữ "dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh" hoặc "dạng dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh" được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là dị vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh như được xác định ở trên. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh bao gồm aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperazinyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, và morpholinyl.

Thuật ngữ "dị vòng spiro có từ 5 đến 11 cạnh" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh trong đó hai phần tử thể trên cùng nguyên tử cacbon của vòng dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành hệ vòng thứ hai; trong đó hệ vòng thứ hai này là  $C_{3-6}$  xycloalkyl hoặc dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh. Ví dụ về dị vòng spiro có từ 5 đến 11 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1-oxaspiro[4.4]non-3-yl, và 1-oxaspiro[4.5]đecan-3-yl.

Thuật ngữ "dị vòng spiro có từ 7 đến 11 cạnh" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh trong đó hai phần tử thể trên cùng nguyên tử cacbon của dị vòng đơn vòng có vòng có từ 4 đến 6 cạnh cùng với nguyên tử cacbon này tạo thành hệ vòng thứ hai; trong đó hệ vòng thứ hai này là  $C_{4-6}$  xycloalkyl hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Ví dụ cụ thể về dị vòng spiro có từ 7 đến 11 cạnh là 6-oxa-2-azaspiro[3.5]nonyl, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octyl, và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl.

Dị vòng đơn vòng và dị vòng spiro, bao gồm các vòng ví dụ, được thể tùy ý, và được nối với gốc phân tử mẹ qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ chứa trong hệ vòng này, trừ khi có chỉ dẫn khác. Nguyên tử nitơ trong vòng dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa hoặc có thể tùy ý được tạo bậc bốn.

Thuật ngữ "heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là cấu trúc vòng thơm đơn vòng có năm hoặc sáu cạnh trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của vòng được thay thế bằng (các) nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Vòng năm cạnh chứa hai liên kết đôi. Vòng 5 cạnh có thể còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O và S; hoặc có thể chứa một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử nitơ và tùy ý một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh. Vòng 6 cạnh chứa ba liên kết đôi và một, hai, ba hoặc bốn

nguyên tử nitơ. Ví dụ đại diện về heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl, triazolyl, và triazinyl. Heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh, bao gồm các vòng ví dụ, được thể tùy ý trừ khi có chỉ dẫn khác, và được nối với gốc phân tử mẹ qua nguyên tử cacbon có thể thể bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể thể bất kỳ chứa trong hệ vòng. Nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa và có thể tùy ý được tạo bậc bốn.

Thuật ngữ "phenoxy" như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là phenyl gắn vào gốc phân tử mẹ qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" như được dùng trong bản mô tả này, có nghĩa là nitơ (N), oxy (O), hoặc lưu huỳnh (S).

Thuật ngữ "nhãn phóng xạ" dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế trong đó ít nhất là một trong các nguyên tử là nguyên tử có hoạt tính phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ, trong đó nguyên tử có hoạt tính phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ tự phát ra tia gamma hoặc hạt năng lượng, ví dụ như hạt alpha hoặc hạt beta, hoặc positron. Ví dụ về nguyên tử có hoạt tính phóng xạ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở,  $^3\text{H}$  (triti),  $^{14}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$ , và  $^{125}\text{I}$ .

Nếu gốc được mô tả dưới dạng "được thể", gốc không phải là hydro ở vị trí của gốc hydro của nguyên tử có thể thể bất kỳ của gốc. Do đó, ví dụ như, gốc dị vòng được thể là gốc dị vòng trong đó ít nhất là một gốc không phải hydro ở vị trí của gốc hydro trên dị vòng. Cần nhận thức rằng nếu có nhiều hơn một sự thể trên gốc, mỗi gốc không phải hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi có chỉ dẫn khác).

Nếu gốc được mô tả dưới dạng "được thể tùy ý," gốc này có thể là (1) không được thể hoặc (2) được thể. Nếu gốc được mô tả dưới dạng tùy ý được thể bằng lên đến một số lượng cụ thể của gốc không phải hydro, thì gốc này có thể (1) không được thể; hoặc (2) được thể bằng lên đến số lượng cụ thể đó của gốc không phải hydro hoặc bằng lên đến số lượng lớn nhất của vị trí có thể thể trên gốc, tùy theo giá trị nào nhỏ hơn. Do đó, ví dụ như, nếu gốc được mô tả dưới dạng heteroaryl tùy ý được thể bằng lên đến 3 gốc không phải hydro, thì heteroaryl bất kỳ có ít hơn 3 vị trí có thể thể sẽ được thể tùy ý chỉ

bằng lên đến số lượng gốc không phải hydro như khi heteroaryl có vị trí có thể thế. Để minh họa, tetrazolyl (mà chỉ có một vị trí có thể thế) sẽ tùy ý được thế bằng lên đến một gốc không phải hydro. Để minh họa thêm, nếu nitơ amin được mô tả dưới dạng tùy ý được thế bằng lên đến 2 gốc không phải hydro, thì nitơ amin bậc một sẽ tùy ý được thế bằng lên đến 2 gốc không phải hydro, trong khi đó nitơ amin bậc hai sẽ tùy ý được thế bằng lên đến chỉ 1 gốc không phải hydro.

Thuật ngữ "được thế bằng một hoặc nhiều" dùng để chỉ từ một đến bốn phần tử thế. Theo một phương án nó dùng để chỉ từ một đến ba phần tử thế. Theo phương án khác nó dùng để chỉ một hoặc hai phần tử thế. Theo phương án khác nữa nó dùng để chỉ một phần tử thế.

Thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", và "sự điều trị" dùng để chỉ phương pháp làm nhẹ bớt hoặc loại trừ bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó. Theo các phương án nhất định, "điều trị," "việc điều trị," và "sự điều trị" dùng để chỉ việc làm cho tốt hơn ít nhất là một thông số vật lý, mà có thể không được nhận thức rõ bởi đối tượng. Theo phương án khác nữa, "điều trị," "việc điều trị," và "sự điều trị" dùng để chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý (ví dụ như, làm ổn định triệu chứng không được nhận thức rõ), về mặt sinh lý (ví dụ như, làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác, "điều trị", "việc điều trị", và "sự điều trị" dùng để chỉ việc làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Thuật ngữ "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa", và "sự ngăn ngừa" dùng để chỉ phương pháp ngăn ngừa sự khởi phát của bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó hoặc ngăn không cho đối tượng mắc bệnh. Như được dùng trong bản mô tả này, "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa" và "sự ngăn ngừa" còn bao gồm việc làm chậm sự khởi phát của bệnh và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó và làm giảm nguy cơ của đối tượng bị mắc hoặc phát triển bệnh hoặc rối loạn.

Cụm từ "lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là lượng của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, đủ để ngăn ngừa sự phát triển, hoặc làm nhẹ bớt đến mức độ nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc rối loạn cần điều trị khi được dùng một mình hoặc kết hợp với tác nhân trị liệu khác để điều trị ở đối tượng hoặc quần thể đối tượng cụ thể. "Lượng hữu hiệu để điều trị" có thể thay đổi tùy theo hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, và tuổi, khối lượng, sức khỏe, v.v., của đối tượng cần điều

trị. Ví dụ như ở người hoặc động vật có vú khác, lượng hữu hiệu để điều trị có thể được xác định bằng cách thí nghiệm trong bố trí thí nghiệm hoặc lâm sàng, hoặc có thể là lượng đòi hỏi bởi hướng dẫn của Cơ Quan Quản Lý Thuốc Và Thực Phẩm Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration), hoặc cơ quan nước ngoài tương đương, đối với bệnh và đối tượng cụ thể cần điều trị.

Thuật ngữ "đối tượng" được xác định trong bản mô tả này để chỉ động vật chẳng hạn như động vật có vú, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, lợn, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt và động vật tương tự. Theo phương án được ưu tiên, đối tượng là người. Thuật ngữ "người," "bệnh nhân," và "đối tượng" được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này.

Như được dùng trong bản mô tả này, "(các) đột biến Lớp I" dùng để chỉ đột biến mà gây trở ngại cho sự tổng hợp protein. Chúng dẫn đến sự đưa vào của tín hiệu trưởng thành sớm của sự kết thúc dịch mã (bộ ba kết thúc) trong mARN. Protein đã cắt cụt CFTR không ổn định và bị thoái hóa nhanh chóng, do đó, tổng ảnh hưởng là không có protein ở màng ở đỉnh. Cụ thể là, (các) đột biến Lớp I dùng để chỉ đột biến p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), hoặc c.579+1G>T (711+1G>T). Cụ thể hơn, (các) đột biến Lớp I dùng để chỉ đột biến G542X; hoặc W1282X.

Như được dùng trong bản mô tả này, "(các) đột biến Lớp II" dùng để chỉ đột biến mà ảnh hưởng đến sự trưởng thành protein. Chúng dẫn đến sự sản xuất của protein CFTR mà không được cuộn gấp đúng và/hoặc được vận chuyển đến vị trí chức năng của nó trên màng ở đỉnh. Cụ thể là, (các) đột biến Lớp II dùng để chỉ đột biến p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, hoặc p.Asn1303Lys (N1303K). Cụ thể hơn, (các) đột biến Lớp II dùng để chỉ đột biến F508del hoặc N1303K.

Như được dùng trong bản mô tả này, "(các) đột biến Lớp III" dùng để chỉ đột biến mà làm thay đổi sự điều hòa của kênh CFTR. Protein CFTR đã đột biến được vận chuyển hợp lý và được định vị vào màng sinh chất nhưng không thể được hoạt hóa, hoặc nó không thể hoạt động dưới dạng kênh clorua. Cụ thể là, (các) đột biến Lớp III dùng để chỉ đột biến p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N. Cụ thể hơn, (các) đột biến Lớp III dùng để chỉ đột biến G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, hoặc S549N.

Như được dùng trong bản mô tả này, "(các) đột biến Lớp IV" dùng để chỉ đột biến mà ảnh hưởng đến độ dẫn clorua. Protein CFTR được vận chuyển chính xác đến màng tế bào nhưng tạo ra dòng clorua giảm hoặc "sự hư hỏng của việc cho qua cửa" (hầu hết là đột biến sai nghĩa nằm trong miền bắc cầu qua màng). Cụ thể là, (các) đột biến Lớp IV dùng để chỉ đột biến p.Arg117His (R117H), R347P, hoặc p.Arg334Trp (R334W).

Như được dùng trong bản mô tả này, "(các) đột biến Lớp V" dùng để chỉ đột biến mà làm giảm hàm lượng của CFTR có chức năng bình thường ở màng ở đỉnh hoặc dẫn đến "khiếm khuyết độ dẫn" (ví dụ như đột biến ghép nối bất thường một phần hoặc đột biến sai nghĩa vận chuyển không đủ). Cụ thể là, (các) đột biến Lớp V dùng để chỉ đột biến c.1210-12T[5] (alen 5T), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

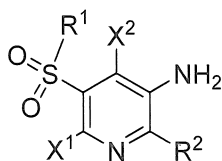
Như được dùng trong bản mô tả này, "(các) đột biến Lớp VI" dùng để chỉ đột biến mà làm giảm độ ổn định của CFTR có mặt hoặc mà ảnh hưởng đến sự điều hòa của kênh khác, dẫn đến sự mất ổn định nội tại của protein CFTR. Trên thực tế, mặc dù có chức năng, protein CFTR không ổn định ở bề mặt tế bào và nó nhanh chóng bị loại bỏ và bị thoái hóa bởi bộ máy tế bào. Cụ thể là, (các) đột biến Lớp VI dùng để chỉ đột biến Rescued F508del, 120del23, N287Y, 4326delITC, hoặc 4279insA. Cụ thể hơn, (các) đột biến Lớp VI dùng để chỉ đột biến Rescued F508del.

#### Hợp chất

Hợp chất theo sáng chế có Công thức chung I như được mô tả ở trên.

Các giá trị cụ thể của nhóm biến đổi như sau. Các giá trị này có thể được sử dụng mà thích hợp với giá trị, định nghĩa, yêu cầu bảo hộ hoặc phương án khác bất kỳ được xác định ở trên đây hoặc dưới đây.

Các phương án nhất định đề cập đến hợp chất có Công thức I,



I

trong đó:

$X^1$  và  $X^2$  độc lập được chọn từ:

H;

halo;

$C_{1-4}$  alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

-OH;

$C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

$-NR^{8A}R^{8B}$ ;

$-NR^{9A}R^{9B}$ ;

xyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

phenoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập; hoặc

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

$R^1$  là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ: -OH;  $C_{1-4}$  alkoxy; hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^4$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, được ngưng tụ với phenyl, trong đó dị vòng đơn vòng và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  độc lập được chọn;

$C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập; hoặc

$-NR^{6R^7}$ ;

$R^2$  là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập;



mỗi  $R^3$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

$C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:  $C_{3-7}$  xycloalkyl, halo, hoặc  $-OCH_3$ ;

$-OR^{11}$ ;

$-OH$ ;

halo;

$-CN$ ;

$-OC(O)R^{10}$ ;

$-OS(O)_2OH$ ;

$-NHC(=S)R^{11}$ ; hoặc

$-OP(O)(OH)(OH)$ ;

$-C(O)NH_2$ ;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

$C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập; và

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^4$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

halo; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

mỗi R<sup>5</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH;

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1-4</sub> alkoxy, halo hoặc -OH được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

R<sup>6</sup> là H, C<sub>1-4</sub> alkyl, hoặc C<sub>3-7</sub> xycloalkyl trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các nhóm R<sup>5</sup>;

R<sup>7</sup> là:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

halo;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

hoặc

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập; hoặc

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>8a</sup> và R<sup>8b</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H; và

C<sub>1-4</sub> alkyl;

R<sup>9a</sup> và R<sup>9b</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H;

C<sub>1-4</sub> alkyl; và

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; và

mỗi R<sup>10</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-6</sub> alkyl; và

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>11</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập; và

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập; và

mỗi R<sup>A</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

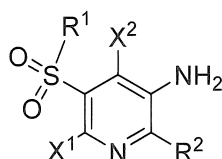
-CN,

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập.

Các phương án nhất định đề cập đến hợp chất có Công thức I,



## I

trong đó:

$X^1$  và  $X^2$  độc lập được chọn từ:

H;

halo;

$C_{1-4}$  alkyl được chọn độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

-OH;

$C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

$-NR^{8A}R^{8B}$ ;

$-NR^{9A}R^{9B}$ ;

cyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

phenoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

hoặc

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

$R^1$  là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

-OH;

$C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^4$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, được ngưng tụ với

phenyl, trong đó dị vòng đơn vòng và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập;

$C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập; hoặc

$-NR^6R^7$ ;

$R^2$  là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^3$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ:

xyclopropyl;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl;

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều xyclopropyl, halo, hoặc

$-OCH_3$  được chọn độc lập;

$-OR^{11}$ ;

$-OH$ ;

halo;

$-CN$ ;

$-OC(O)R^{10}$ ;

$-OS(O)_2OH$ ;

$-NHC(=S)R^{11}$ ; hoặc

$-OP(O)(OH)(OH)$ ;

$-C(O)NH_2$ ;

$C_{3-7}$  xycloalkyl; và

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

mỗi  $R^4$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

mỗi R<sup>5</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH;

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1-4</sub> alkoxy, halo hoặc -OH được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

R<sup>6</sup> là H, C<sub>1-4</sub> alkyl, hoặc C<sub>3-7</sub> xycloalkyl trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ các nhóm R<sup>5</sup>;

R<sup>7</sup> là:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

halo;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;  
hoặc

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;  
hoặc

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>8a</sup> và R<sup>8b</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H; và

C<sub>1-4</sub> alkyl;

R<sup>9a</sup> và R<sup>9b</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H;

C<sub>1-4</sub> alkyl; và

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; và

mỗi R<sup>10</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-6</sub> alkyl; và

phenyl; và

mỗi R<sup>11</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; và

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ: halo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>1</sup> là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>4</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>1</sup> là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm R<sup>4</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>1</sup> là phenyl mà không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>1</sup> là phenyl mà được thế bằng một hoặc hai nhóm R<sup>4</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>1</sup> là phenyl mà được thế bằng một nhóm R<sup>4</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi R<sup>4</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo; C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo; và C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi R<sup>4</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo; và C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $R^4$  được chọn từ nhóm bao gồm F,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , t-Bu,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , và  $-\text{OCF}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^4$  được chọn từ nhóm bao gồm F,  $-\text{CF}_3$ , và  $-\text{OCF}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^4$  là  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^4$  là F. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^4$  là  $-\text{CF}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^4$  là  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là phenyl được thế bằng một  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh liên kết N chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó dị vòng đơn vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh liên kết N chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và O, trong đó dị vòng đơn vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, mỗi  $R^5$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , t-Bu,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , và  $-\text{OCF}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I, mỗi  $R^5$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F,  $-\text{CH}_3$ , t-Bu,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , và  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là azetidiny, pyrrolidinyl, morpholinyl, hoặc piperidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, mỗi  $R^5$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , t-Bu,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , và  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl, mà tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, mỗi  $R^5$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F,  $-\text{CH}_3$ , t-Bu,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , và  $-\text{OCF}_3$ . Theo một số phương án,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng hai nhóm flo. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng một nhóm flo. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng một nhóm metyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng hai nhóm metyl. Theo một số phương



án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng một nhóm  $-CF_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng một nhóm  $-OCH_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng một nhóm  $-OCF_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là piperidinyl được thế bằng một nhóm t-Bu.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh liên kết N chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, được ngưng tụ với phenyl, trong đó dị vòng đơn vòng và phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là 3,4-đihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là 3,4-đihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là  $C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $C_{1-4}$  alkyl mà không được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $C_{1-4}$  alkyl mà được thế bằng  $-OH$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $C_{1-4}$  alkyl mà được thế bằng  $C_{1-4}$  alkoxy. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $C_{1-4}$  alkyl mà được thế bằng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $-CH_2CH_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $-CH_2CH_2OH$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $-CH(CH_3)_2$ . Theo một số phương án,  $R^1$  là  $-CH_2CH_2OCH_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là  $C_1$  alkyl được thế bằng tetrahydrofuran.

Theo các phương án nhất định có Công thức I,  $R^1$  là  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^1$  là xyclopentyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là  $-NR^6R^7$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là  $-NR^6R^7$ ; trong đó:

$R^6$  là H,  $-CH_3$ , hoặc xyclopropyl; trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập; và

$R^7$  là:

$C_{1-4}$  alkyl;

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo;

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

flo;

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo; hoặc

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo;

$C_{2-4}$  alkyl được thế bằng một  $C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là  $-NR^6R^7$ ; trong đó:

$R^6$  là H,  $-CH_3$ , xyclobutyl hoặc xyclopropyl; trong đó xyclobutyl và xyclopropyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập; và

$R^7$  là:

$C_{1-4}$  alkyl;

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo;

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

flo;

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo; hoặc

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo;

$C_{2-4}$  alkyl được thế bằng một  $C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong

đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^7$  là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3  $-CF_3$ , flo, hoặc  $C_{1-4}$  alkoxy được chọn độc lập. Theo một số phương án,  $R^7$  là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl trong đó phenyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là H; halo;  $C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halo;  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc  $-NR^{11A}R^{11B}$ ;  $-NR^{12A}R^{12B}$ ; xyclopropyl được thế tùy ý; phenoxy được thế tùy ý; hoặc phenyl được thế tùy ý.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là  $-NR^6R^7$ ; trong đó:

$R^6$  là  $-CH_3$ ; và

$R^7$  là:

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

flo;

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo; hoặc

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo;

$C_{2-4}$  alkyl được thế bằng một  $C_{1-4}$  alkoxy; hoặc

$C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^1$  là  $-NR^6R^7$ ; trong đó:

$R^6$  là  $-CH_3$ ; và

$R^7$  là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl. Theo một số phương án,  $R^1$  là  $-NR^6R^7$ ; trong đó  $R^6$  là  $-CH_3$ ; và  $R^7$  là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một phenyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  và  $X^2$  là H, halo, xyclopropyl được thế tùy ý, hoặc phenyl được thế tùy ý được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  và  $X^2$  là H, halo, hoặc xyclopropyl không được thể được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $X^1$  và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là H; và  $X^2$  là Cl. Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là H; và  $X^2$  là Br.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là Cl; và  $X^2$  là H. Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là Br; và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $X^1$  và  $X^2$  độc lập được chọn từ H, brom,  $-NR^{12A}R^{12B}$ ,  $C_{1-4}$  alkoxy, xyclopropyl, phenoxy, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl, phenoxy, và phenyl tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập, và  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều -OH,  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc  $-NR^{11A}R^{11B}$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, xyclopropyl không được thể. Theo một số phương án của Công thức I, phenyl và phenoxy được thể bằng F.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $X^1$  và  $X^2$  là H, brom, xyclopropyl, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl và phenyl tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, xyclopropyl không được thể.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là brom.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^2$  là brom.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là xyclopropyl, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl và phenyl tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập, và  $X^2$  là H. Theo một số phương án của Công thức I, xyclopropyl không được thể.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là xyclopropyl, phenoxy, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl, phenoxy, và phenyl tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập, và  $X^2$  là H. Theo một số phương án của Công thức I, xyclopropyl không được thể.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là xyclopropyl không được thể hoặc phenyl được thể bằng một flo; và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là xyclopropyl không được thế, phenyl được thế bằng một flo, hoặc phenoxy được thế bằng một flo; và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là xyclopropyl không được thế; và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là phenyl được thế bằng một flo; và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là phenoxy được thế bằng một flo; và  $X^2$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH,  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc  $-NR^{11A}R^{11B}$  được chọn độc lập; và  $X^2$  là H. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  là H hoặc  $C_{1-4}$  alkyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  đều là  $-CH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy mà không được thế; và  $X^2$  là H. Theo một số phương án,  $X^1$  là  $-OCH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy mà được thế bằng  $C_{1-4}$  alkoxy; và  $X^2$  là H. Theo một số phương án của Công thức I,  $X^1$  là  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy mà được thế bằng  $-NR^{11A}R^{11B}$ ; và  $X^2$  là H. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  là H hoặc  $C_{1-4}$  alkyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  đều là  $-CH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $X^1$  là  $-NR^{12A}R^{12B}$ ; và  $X^2$  là H. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{12A}$  và  $R^{12B}$  là H,  $C_{1-4}$  alkyl, hoặc  $C_{3-7}$  xycloalkyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{12A}$  và  $R^{12B}$  đều là  $-CH_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^{12A}$  là H và  $R^{12B}$  là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^2$  là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^3$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập; phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, halo, hoặc -OCH<sub>3</sub> được chọn độc lập;

-OR<sup>11</sup>;

-OH;

halo;

-CN;

-OC(O)R<sup>10</sup>;

-OS(O)<sub>2</sub>OH;

-NHC(=S)R<sup>11</sup>; hoặc

-OP(O)(OH)(OH);

-C(O)NH<sub>2</sub>;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập; và

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>2</sup> là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O,

S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, heteroaryl đơn vòng không được thế. Theo một số phương án của Công thức I, heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, heteroaryl đơn vòng được thế bằng một  $R^3$  được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^2$  là heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, hoặc thiazolyl; trong đó imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, và thiazolyl không được thế. Theo một số phương án của Công thức I, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiadiazolyl, và thiazolyl được thế bằng một hoặc hai  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là oxadiazolyl hoặc thiazolyl; trong đó oxadiazolyl hoặc thiazolyl được thế bằng một  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là oxadiazolyl được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là thiazolyl được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, hoặc thiazolyl; trong đó 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và thiazolyl được thế bằng một hoặc hai  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và thiazolyl được thế bằng một  $R^3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là 1,3,4-oxadiazolyl được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^2$  là 1,2,4-oxadiazolyl được thế. Theo một số phương án của Công thức

I, R<sup>2</sup> là 1,3,4-thiadiazolyl được thế. Theo một số phương án của Công thức I, R<sup>2</sup> là thiazolyl được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, R<sup>2</sup> là heteroaryl đơn vòng có 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>3</sup> được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, R<sup>2</sup> là pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl; trong đó pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>3</sup> được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl không được thế. Theo một số phương án của Công thức I, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R<sup>3</sup> được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl được thế bằng một hoặc hai R<sup>3</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi R<sup>3</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, halo, hoặc -OCH<sub>3</sub> được chọn độc lập;

-OR<sup>11</sup>;

-OH;

halo;

-CN;

-OC(O)R<sup>10</sup>;

-OS(O)<sub>2</sub>OH;



-NHC(=S)R<sup>11</sup>; hoặc

-OP(O)(OH)(OH);

-C(O)NH<sub>2</sub>;

phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập; và

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>A</sup> được chọn độc lập.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi R<sup>3</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>3-7</sub> xycloalkyl, halo, hoặc -OCH<sub>3</sub> được chọn độc lập;

-OR<sup>11</sup>;

-OH;

halo;

-NHC(=S)R<sup>11</sup>; hoặc

-OP(O)(OH)(OH);

-C(O)NH<sub>2</sub>;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; và

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $R^3$  độc lập là  $-C(O)NH_2$ .

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi  $R^3$  độc lập là  $C_{3-7}$  xycloalkyl. Theo một số phương án của Công thức I, mỗi  $R^3$  độc lập là  $C_6$  xycloalkyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^3$  độc lập là dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là tetrahydrofuranyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là tetrahydropyranyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $R^3$  là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

$C_{3-7}$  xycloalkyl;

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl;

$C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $C_{3-7}$  xycloalkyl, halo, hoặc  $-OCH_3$  được chọn độc lập;

$-OR^{11}$ ;

$-OH$ ;

halo;

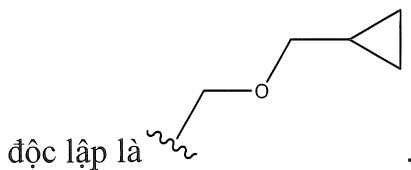
$-NHC(=S)R^{11}$ ; hoặc

$-OP(O)(OH)(OH)$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $-OH$ , halo, hoặc  $-OP(O)(OH)(OH)$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl, mà không được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-C(CH_3)_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-OH$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-CH_2OH$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-CH_2CH_2OH$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-CH(OH)CH_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-C(OH)(CH_3)_2$ .

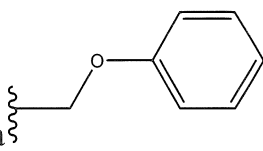
Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_1$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OH}$  và ba F. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_2$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OH}$  và ba F. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_3$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OH}$  và ba F.

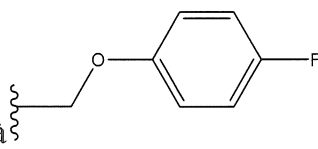
Theo các phương án nhất định của Công thức I, mỗi  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế tùy ý. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy và một phenyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{-phenyl}$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy trong đó  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl, halo, hoặc  $-\text{OCH}_3$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ . Theo một số phương án,  $R^3$  độc lập là  $-\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)_2$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  là  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy; trong đó  $\text{C}_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$



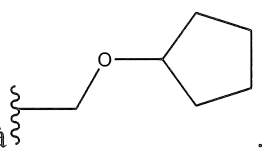
Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OR}^{11}$ ; và mỗi  $R^{11}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl; và phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-\text{OR}^{11}$ ; và  $R^{11}$  độc

lập là phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn

độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là . Theo

một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là . Theo một số

phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-OR^{11}$ , và  $R^{11}$  độc lập là  $C_{3-7}$  xycloalkyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $-CH_2O-C_5$  xycloalkyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-OR^{11}$ , và  $R^{11}$  độc lập là dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N. Theo một số phương

án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là .

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl không được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_1$  alkyl được thế bằng một  $C_3$  xycloalkyl; trong đó  $C_3$  xycloalkyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{3-7}$  xycloalkyl; trong đó  $C_{3-7}$  xycloalkyl không được thế. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là xyclopropyl.

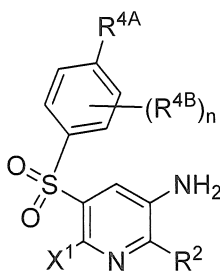
Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkyl được thế bằng một  $-NHC(=S)R^{11}$ ; và mỗi  $R^{11}$  độc lập được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;  $C_{3-7}$  xycloalkyl; và phenyl; trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^A$  được chọn độc lập; và mỗi  $R^A$  là halo được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $R^3$  độc lập là  $C_1$ .

$_4$  alkyl được thế bằng một  $-\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ; và mỗi  $\text{R}^{11}$  độc lập là  $\text{C}_{3-7}$  xycloalkyl. Theo một số phương án của Công thức I,  $\text{R}^3$  độc lập là  $\text{C}_1$  alkyl được thế bằng một  $-\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ; và mỗi  $\text{R}^{11}$  độc lập là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $\text{R}^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl được thế bằng một dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $\text{R}^A$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $\text{R}^3$  độc lập là  $\text{C}_1$  alkyl được thế bằng tetrahydrofuranyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I,  $\text{R}^2$  là heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một  $\text{R}^3$  được chọn độc lập; trong đó  $\text{R}^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $-\text{OH}$ , halo, hoặc  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I,  $\text{R}^2$  là oxadiazolyl hoặc thiazolyl trong đó oxadiazolyl hoặc thiazolyl được thế bằng một  $\text{R}^3$  được chọn độc lập; trong đó  $\text{R}^3$  độc lập là  $\text{C}_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $-\text{OH}$ , halo, hoặc  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$  được chọn độc lập.

Được bao gồm trong sáng chế là hợp chất có Công thức I-a, hoặc muối được dung của nó



I-a

trong đó  $n$  bằng 0, 1, hoặc 2,  $\text{R}^{4A}$  là H, F,  $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $t\text{-Bu}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , hoặc  $-\text{OCF}_3$ , mỗi  $\text{R}^{4B}$  độc lập là F hoặc  $-\text{OCF}_3$ , và  $\text{X}^1$  và  $\text{R}^2$  như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và các phương án trong bản mô tả này đối với Công thức I và I-b.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a,  $\text{X}^1$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 0 hoặc 1. Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 0. Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 1.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a,  $R^{4A}$  là H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , t-Bu,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , F,  $\text{CF}_3$ , hoặc  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a,  $R^{4A}$  là H, F,  $\text{CF}_3$ , hoặc  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a,  $R^{4A}$  là F,  $\text{CF}_3$ , hoặc  $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 0 hoặc 1,  $R^{4A}$  là F,  $\text{CF}_3$  hoặc  $-\text{OCF}_3$ , và  $R^{4B}$  là F.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a,  $R^{4A}$  là F.

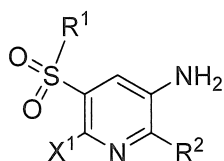
Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 0 và  $R^{4A}$  là F.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 0 và  $R^{4A}$  is- $-\text{OCF}_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a, n bằng 0 và  $R^{4A}$  là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-a,  $X^1$  là H; n bằng 0;  $R^{4A}$  là  $-\text{OCF}_3$ ;  $R^2$  là 1,3,4-oxadiazolyl hoặc thiazolyl được thế bằng một  $R^3$ ; và  $R^3$  is  $\text{C}_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều  $-\text{OH}$ ; halo; hoặc  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$  được chọn độc lập.

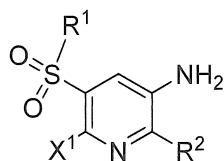
Được bao gồm trong sáng chế là hợp chất có Công thức I-b, hoặc muối được dùng của nó,



I-b

trong đó  $X^1$ ,  $R^1$ , và  $R^2$  như được xác định dưới đây và trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và các phương án trong bản mô tả này đối với Công thức I.

Các phương án nhất định đề cập đến hợp chất có Công thức I-b,



## I-b

trong đó:

X<sup>1</sup> là:

H;

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

-OH;

C<sub>1-4</sub> alkoxy; hoặc

-NR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>;

-NR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>;

cyclopropyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

phenoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập; hoặc

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

R<sup>1</sup> là:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

-OH;

C<sub>1-4</sub> alkoxy; hoặc

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>4</sup> được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

dị vòng đơn vòng liên kết N có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S, được ngưng tụ với phenyl, trong đó dị vòng đơn vòng và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập; hoặc  
 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>3</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>3</sup> độc lập là:

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

C<sub>1-4</sub> alkoxy được chọn độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

-OH;

halo;

-CN;

-OC(O)R<sup>10</sup>;

-OS(O)<sub>2</sub>OH; hoặc

-OP(O)(OH)(OH);

mỗi R<sup>4</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

mỗi R<sup>5</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

-OH;

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C<sub>1-4</sub> alkoxy, halo hoặc -OH được chọn độc lập; và

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

R<sup>6</sup> là H, C<sub>1-4</sub> alkyl, hoặc C<sub>3-7</sub> xycloalkyl trong đó C<sub>3-7</sub> xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các nhóm R<sup>5</sup>;

R<sup>7</sup> là:



C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

halo được chọn độc lập;

phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ:

halo;

C<sub>1-4</sub> alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

hoặc

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

C<sub>1-4</sub> alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập;

hoặc

dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N; trong đó dị vòng đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R<sup>5</sup> được chọn độc lập;

mỗi R<sup>8a</sup> và R<sup>8b</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H; và

C<sub>1-4</sub> alkyl;

R<sup>9a</sup> và R<sup>9b</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

H;

C<sub>1-4</sub> alkyl; và

C<sub>3-7</sub> xycloalkyl; và

mỗi R<sup>10</sup> độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

C<sub>1-6</sub> alkyl; và

phenyl.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b, X<sup>1</sup> là H, halo, xyclopropyl được thế tùy ý, hoặc phenyl được thế tùy ý.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b, X<sup>1</sup> là H, halo, hoặc xyclopropyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b, X<sup>1</sup> là H.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b, X<sup>1</sup> là brom, -NR<sup>12A</sup>R<sup>12B</sup>, alkoxy, xyclopropyl, phenoxy, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl, phenoxy, và phenyl tùy ý được

thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập, và  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH,  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc  $-NR^{11A}R^{11B}$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I-b, xyclopropyl không được thế. Theo một số phương án của Công thức I-b, phenyl và phenoxy được thế bằng F.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là brom, xyclopropyl, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl và phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I-b, xyclopropyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là brom.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là xyclopropyl, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl và phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I-b, xyclopropyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là xyclopropyl, phenoxy, hoặc phenyl; trong đó xyclopropyl, phenoxy, và phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm  $R^5$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I-b, xyclopropyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là xyclopropyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một flo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là xyclopropyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một flo, hoặc phenoxy được thế bằng một flo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là xyclopropyl không được thế.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là phenyl được thế bằng một flo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là phenoxy được thế bằng một flo.

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -OH,  $C_{1-4}$  alkoxy, hoặc  $-NR^{11A}R^{11B}$  được chọn độc lập. Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  là H hoặc  $C_{1-4}$  alkyl. Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  đều là  $-CH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy mà không được thế. Theo một số phương án của Công thức I-b,  $X^1$  là  $-OCH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy mà được thế bằng  $C_{1-4}$  alkoxy. Theo một số phương án của Công thức I-b,  $X^1$  là  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là  $C_{1-4}$  alkoxy mà được thế bằng  $-NR^{11A}R^{11B}$ . Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  là H hoặc  $C_{1-4}$  alkyl. Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{11A}$  và  $R^{11B}$  đều là  $-CH_3$ .

Theo các phương án nhất định của Công thức I-b,  $X^1$  là  $-NR^{12A}R^{12B}$ . Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{12A}$  và  $R^{12B}$  là H,  $C_{1-4}$  alkyl, hoặc  $C_{3-7}$  xycloalkyl. Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{12A}$  và  $R^{12B}$  đều là  $-CH_3$ . Theo một số phương án của Công thức I-b,  $R^{12A}$  là H và  $R^{12B}$  là xyclopropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I-b trong đó:

$X^1$  là H;

$R^1$  là phenyl tùy ý đư phương án, my ý đư phương án, sá<sup>4</sup> đư ý đư phương án,

$R^2$  là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^3$  độc lập là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ  $-OH$ ; halo; hoặc  $-OP(O)(OH)(OH)$ ; và

mỗi  $R^4$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý đư làOH); vát my ý đư làOH); và từ từ thế aryl đơn vò

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I-b trong đó

$X^1$  là H;

$R^1$  là phenyl tùy ý đư đến hợp chấ my ý đư đến hợp chấ c<sup>4</sup> đư ý đư đến hợp chấ

$R^2$  là heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^3$  độc lập là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ -OH; halo; hoặc -OP(O)(OH)(OH); và

mỗi  $R^4$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I-b trong đó  $X^1$  là H;

$R^1$  là phenyl tùy ý đư phương án, my ý đư phương án, sá<sup>4</sup> đư ý đư phương án,

$R^2$  là oxadiazolyl hoặc thiazolyl chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N, trong đó oxadiazolyl và thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm  $R^3$  được chọn độc lập;

mỗi  $R^3$  độc lập là:

$C_{1-4}$  alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ -OH; halo; hoặc -OP(O)(OH)(OH); và

mỗi  $R^4$  độc lập là  $C_{1-4}$  alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo được chọn độc lập.

Các phương án khác nhau của các phần tử thế  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ , và  $R^2$  đã được thảo luận ở trên. Các phương án của phần tử thế này có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác nhau của sáng chế. Tất cả các phương án của hợp chất, được tạo thành bằng cách kết hợp các phương án phần tử thế được thảo luận ở trên đều nằm trong phạm vi của sáng chế của Người nộp đơn.

Hợp chất ví dụ có Công thức I bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metylđiđiđrophosphat;

2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,2,2-trifloetan-1-ol;

(2-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3-thiazol-5-yl)metanol;

2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

(5-{3-amino-5-[4-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit;

{5-[3-amino-5-(4-flobenzen-1-sulfonyl)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metanol;

2-(5-xyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(*S*)-metoxy(phenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(xyclopropylmetoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[5-(phenoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(xyclopentyloxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-{5-[(triflometoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-3-amin;

2-(5-{[(oxolan-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[2-metoxyetoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

*N*-[(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metyl]xyclopropancarbothioamit;

2-{5-[(*S*)-metoxy(phenyl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

(2*S*)-2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol;

2-{5-[(1*R*)-1-metoxyetyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[5-(1-metoxyetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(1*S*)-1-metoxyetyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(cyclopropylmetoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[5-(etoxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[5-(metoxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(5-{[(pyridin-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-{5-[(triflometoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}pyridin-3-amin;

2-(5-{[(oxolan-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(diflometoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(5-{[(2*S*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(5-{[(2*R*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(2-metoxietoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(1*R*)-1-metoxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(1*S*)-1-metoxyetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[5-(etoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[5-(metoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(5-{[(pyridin-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{5-[(diflometoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(5-{[(2*S*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(5-{[(2*R*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethan-1-ol;

2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propan-2-ol;

(1*S*)-1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-phenyletan-1-ol;

(*S*)-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(phenyl)metanol;

2-[3-(2-metoxypropan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[3-(1-metoxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[3-(oxan-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{3-[(4-flophenoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-{3-[(oxolan-2-yl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[3-(oxolan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-(3-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[3-(2-metoxetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

2-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin;

(5-{3-amino-4-clo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-5-[3-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-5-[2-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

5-amino-*N*-benzyl-6-[5-(hydroxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-metylpyridin-3-sulfonamit;

{5-[3-amino-5-(benzensulfonyl)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metanol;

(5-{3-amino-5-[4-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-6-bromo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-6-clo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-5-[2-(propan-2-yl)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

(5-{3-amino-4-bromo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol;

2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)ethan-1-ol; và muối được dụng của nó.



Hợp chất theo sáng chế được đặt tên bằng cách sử dụng thuật toán đặt tên Name 2015 của Advanced Chemical Development hoặc thuật toán đặt tên Struct=Name dưới dạng một phần của CHEMDRAW® Bản Chuyên Nghiệp 15.0.0.106.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể trong đó có mặt tâm bất đối xứng hoặc tâm chiral. Các chất đồng phân lập thể này là "R" hoặc "S" tùy theo cấu hình của phần tử thể xung quanh nguyên tử cacbon chiral. Thuật ngữ "R" và "S" dùng trong bản mô tả này là các cấu hình như được xác định trong tài liệu IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Sáng chế bao hàm nhiều chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng và chúng được bao gồm một cách cụ thể trong phạm vi của sáng chế. Chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu bắt đầu có trên thị trường mà chứa tâm bất đối xứng hoặc tâm chiral hoặc bằng cách điều chế hỗn hợp triệt quang theo phương pháp phân giải đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp phân giải này được lấy ví dụ bởi (1) sự gắn của hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh với chất phụ trợ chiral, sự tách của hỗn hợp thu được của chất đồng phân không đối quang bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký và sự thoát ra tùy ý của sản phẩm tinh khiết quang học từ chất phụ trợ như được mô tả trong Furnis, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, hoặc (2) sự tách trực tiếp của hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh quang học trên cột sắc ký chiral hoặc (3) phương pháp tái kết tinh phân đoạn.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân *cis* hoặc *trans*, trong đó phần tử thể trên vòng có thể được gắn theo cách mà chúng ở trên cùng một phía của vòng (*cis*) đối với nhau, hoặc trên các phía đối diện của vòng đối với nhau (*trans*). Ví dụ như, xyclobutan có thể có mặt ở cấu hình *cis* hoặc *trans*, và có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đơn lẻ hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans*. Các chất đồng phân *cis* hoặc *trans* cụ thể của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu bắt đầu có trên thị trường bằng cách sử dụng sự biến đổi hữu cơ chọn lọc, hoặc được điều chế ở dạng đồng phân đơn lẻ bằng cách tinh chế hỗn

hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans*. Phương pháp này đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và có thể bao gồm sự tách các chất đồng phân bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký.

Cần hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể mang các dạng hổ biến, cũng như là các chất đồng phân hình học, và chúng cũng cấu thành khía cạnh của sáng chế.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được gắn nhãn đồng vị được dụng có Công thức I và I-a trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng nguyên tử khối hoặc số khối từ nguyên tử khối hoặc số khối mà chiếm ưu thế trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị thích hợp để bao gồm trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, chẳng hạn như  $^2\text{H}$  và  $^3\text{H}$ , cacbon, chẳng hạn như  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$ , clo, chẳng hạn như  $^{36}\text{Cl}$ , flo, chẳng hạn như  $^{18}\text{F}$ , iot, chẳng hạn như  $^{123}\text{I}$  và  $^{125}\text{I}$ , nitơ, chẳng hạn như  $^{13}\text{N}$  và  $^{15}\text{N}$ , oxy, chẳng hạn như  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  và  $^{18}\text{O}$ , phospho, chẳng hạn như  $^{32}\text{P}$ , và lưu huỳnh, chẳng hạn như  $^{35}\text{S}$ . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhất định có Công thức I, I-a, và I-b ví dụ như, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, hữu dụng trong nghiên cứu thuốc và/hoặc phân bố mô nèn. Các đồng vị phóng xạ triti, *tức là*  $^3\text{H}$ , và cacbon-14, *tức là*  $^{14}\text{C}$ , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này nhờ sự kết hợp dễ dàng và phương thức phát hiện sẵn có. Sự thế bằng chất đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri, *tức là*,  $^2\text{H}$ , có thể mang lại các lợi ích trị liệu bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ thời gian bán thải *in vivo* được tăng lên hoặc yêu cầu liều lượng giảm đi và, do đó, có thể được sử dụng trong một số trường hợp. Sự thế bằng đồng vị phát positron, chẳng hạn như  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  và  $^{13}\text{N}$ , có thể hữu dụng trong nghiên cứu Chụp Xạ Hình Cắt Lớp Positron (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra độ chiếm giữ thụ thể nèn. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có Công thức I, I-a, và I-b có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các Ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

Do đó, hình vẽ công thức trong bản mô tả này có thể chỉ thể hiện một trong số các dạng đồng phân triệt quang, đồng phân hình học, hoặc đồng phân lập thể. Cần hiểu rằng sáng chế bao hàm dạng đồng phân triệt quang, đồng phân hình học, hoặc đồng phân lập thể bất kỳ, và hỗn hợp của chúng, và không bị giới hạn chỉ ở một dạng đồng phân triệt

quang, đồng phân hình học, hoặc đồng phân lập thể bất kỳ được sử dụng trong hình vẽ công thức.

Hợp chất có Công thức I, I-a, và I-b có thể được sử dụng ở dạng muối dược dụng. Cụm từ "muối dược dụng" có nghĩa là muối mà, trong phạm vi của đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc, kích thích, đáp ứng dị ứng và dạng tương tự quá mức và tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Muối dược dụng được mô tả trong S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

Hợp chất có Công thức I, I-a, và I-b có thể chứa chức bazơ hoặc chức axit, hoặc cả hai, và có thể được chuyển đổi thành muối dược dụng, khi muốn, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ thích hợp. Muối có thể được điều chế *in situ* trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm, nhưng không giới hạn ở axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, đigluconat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat (isothionat), lactat, malat, maleat, metansulfonat, nicotinat, 2-naphtalensulfonat, oxalat, palmitat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, propionat, succinat, tartrat, thioxyanat, phosphat, glutamat, bicarbonat, *p*-toluensulfonat và undecanoat. Ngoài ra, nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, dibutyl và diamyl sulfat; halogenua mạch dài chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, dexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua; arylalkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và các chất khác. Bằng cách đó thu được sản phẩm tan trong nước hoặc dầu hoặc sản phẩm phân tán. Ví dụ về axit mà có thể được sử dụng để tạo thành muối cộng axit dược dụng bao gồm axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, và axit phosphoric và axit hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit maleic, axit 4-metylbensensulfonic, axit succinic, và axit xitric.

Muối cộng bazơ có thể được điều chế *in situ* trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của hợp chất theo sáng chế bằng cách cho gốc chứa axit carboxylic phản ứng với bazơ thích hợp chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của cation kim loại được dụng hoặc với amoniac hoặc amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba hữu cơ. Muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cation dựa trên kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và dạng tương tự và các cation amoniac và amin bậc bốn không độc bao gồm amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, dimetylamini, trimetylamini, trietylamini, dietylamini, etylamin và dạng tương tự. Ví dụ khác về amin hữu cơ hữu dụng để tạo thành muối cộng bazơ bao gồm etylendi-amin, etanolamin, dietanolamin, piperidin, piperazin và dạng tương tự.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như là dạng solvat hóa, bao gồm dạng hydrat hóa, chẳng hạn như hemi-hydrat. Nhìn chung, dạng solvat hóa, với dung môi được dụng chẳng hạn như nước và etanol trong số các dung môi khác là tương đương với dạng không solvat hóa theo mục đích của sáng chế.

### Dược Phẩm

Khi được dùng làm dược liệu, hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này có thể được điều chế theo phương thức đã biết rõ trong lĩnh vực dược và chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có Công thức I, I-a, I-b, hoặc muối được dụng của nó cùng với chất mang được dụng. Cụm từ "dược phẩm" dùng để chỉ hợp phần thích hợp để dùng trong y tế hoặc thú y.

Dược phẩm mà chứa hợp chất có Công thức I, I-a, hoặc I-b, một mình hoặc kết hợp với thành phần có hoạt tính trị liệu khác, có thể được dùng cho đối tượng qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bề, trong âm đạo, trong màng bụng, tại chỗ (như bằng bột, thuốc mỡ hoặc nhỏ giọt), qua má hoặc dưới dạng dịch phun miệng hoặc mũi. Thuật ngữ "dùng ngoài đường tiêu hóa," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phương thức sử dụng mà bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, dưới da và tiêm và truyền trong khớp.

Thuật ngữ "chất mang được dụng" dùng trong bản mô tả này có nghĩa là chất độn, chất pha loãng, nguyên liệu bao nang hoặc chất phụ trợ chế phẩm lỏng, bán rắn hoặc rắn tro, không độc thuộc loại bất kỳ. Một số ví dụ về nguyên liệu mà có thể đáp ứng làm chất mang được dụng là đường chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và dẫn xuất của nó chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; đá talc; tá dược chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, bơ ca cao và sáp đàn; dầu chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu tương; glycol; propylen glycol; este chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, etyl oleat và etyl laurat; aga; chất đệm chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và dung dịch đệm phosphat, cũng như là các chất làm trơn tương thích không độc khác chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như là chất tạo màu, chất giải phóng, chất phủ, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm, theo đánh giá của người bào chế.

Dược phẩm để tiêm ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch, dịch phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương trong nước hoặc không trong nước tiệt trùng được dụng cũng như là bột tiệt trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc dịch phân tán có thể tiêm được tiệt trùng ngay trước khi sử dụng. Ví dụ về chất pha loãng, dung môi, hoặc tá dược lỏng trong nước và không trong nước thích hợp bao gồm nước, etanol, rượu đa chức (chẳng hạn như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và chất tương tự), dầu thực vật (chẳng hạn như dầu ô liu), este hữu cơ có thể tiêm được (chẳng hạn như etyl oleat), và hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu phủ chẳng hạn như lecithin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các hợp phần này cũng có thể chứa chất phụ trợ chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ tương hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể đảm bảo bằng cách bao gồm các chất kháng khuẩn và chất kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clorobutanol, axit phenol sorbic và chất tương tự. Cũng có thể mong

muốn là bao gồm chất đặng trương chẳng hạn như đường, natri clorua, và chất tương tự. Sự hấp thụ kéo dài của dạng dược chất có thể tiêm được có thể được tạo ra bằng cách bao gồm các chất làm trì hoãn sự hấp thụ chẳng hạn như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài hiệu quả của thuốc, có thể mong muốn làm chậm sự hấp thụ của thuốc từ sự tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của nguyên liệu kết tinh hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Sau đó tốc độ hấp thụ của thuốc phụ thuộc vào tốc độ phân ly của nó mà, đến lượt nó, có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng kết tinh. Theo cách khác, sự hấp thụ chậm của dạng thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong tá dược lỏng trong dầu.

Các dạng vật chứa có thể tiêm được được tạo ra bằng cách tạo thành chất nền vi bao nang của thuốc trong polyme có thể thoái hóa sinh học chẳng hạn như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme có thể thoái hóa sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrua). Chế phẩm tiêm trong vật chứa cũng được điều chế bằng cách giam giữ thuốc trong liposom hoặc vi nhũ tương mà tương thích với mô cơ thể.

Chế phẩm tiêm có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách kết hợp các chất tiệt trùng ở dạng hợp phần rắn tiệt trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước tiệt trùng hoặc môi trường có thể tiêm được tiệt trùng khác ngay trước khi sử dụng.

Dạng liều lượng rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Theo các phương án nhất định, dạng liều lượng rắn có thể chứa từ 1% đến 95% (khối lượng/khối lượng) của hợp chất có Công thức I, I-a, hoặc I-b. Theo các phương án nhất định, hợp chất có Công thức I, I-a, hoặc I-b, hoặc muối được dùng của nó, có thể có mặt ở dạng liều lượng rắn trong khoảng từ 5% đến 70% (khối lượng/khối lượng). Ở dạng liều lượng rắn này, hoạt chất có thể được trộn với ít nhất là một chất mang được dùng, trợ, chẳng hạn như natri xitrat hoặc đicanxi phosphat và/hoặc a) chất nhồi hoặc chất độn chẳng hạn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannitol và axit silixic; b) chất gắn chẳng hạn như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza và keo; c) chất giữ ẩm chẳng hạn như glyxerol; d) chất làm phân hủy chẳng hạn

như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các silicat nhất định và natri cacbonat; e) chất làm hòa tan chậm chẳng hạn như parafin; f) chất tăng tốc hấp thụ chẳng hạn như hợp chất amoni bậc bốn; g) chất làm ẩm chẳng hạn như rượu xetyl và glyxerol monostearat; h) chất hấp thụ chẳng hạn như cao lanh và sét bentonit và i) chất làm trơn chẳng hạn như đá talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều lượng cũng có thể chứa chất đệm.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị. Ở dạng này chế phẩm được chia nhỏ thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của thành phần hoạt tính. Dạng liều đơn vị có thể là chế phẩm đã đóng gói, gói này chứa các lượng rời rạc của chế phẩm, chẳng hạn như viên nén, viên nang, và bột được đóng gói trong lọ nhỏ hoặc ampun. Ngoài ra, bản thân dạng liều đơn vị có thể là viên nang, viên nén, viên nhện, hoặc viên thuốc hình thoi, hoặc nó có thể là số lượng thích hợp của dạng đóng gói bất kỳ trong các dạng đóng gói này. Lượng của thành phần hoạt tính trong chế phẩm liều đơn vị có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh từ 0,1 mg đến 1000 mg, từ 1 mg đến 100 mg, hoặc từ 1% đến 95% (khối lượng/khối lượng) của liều đơn vị, theo ứng dụng cụ thể và hiệu lực của thành phần hoạt tính. Dược phẩm, nếu muốn, có thể còn chứa các tác nhân trị liệu tương thích khác.

Liều lượng để dùng cho đối tượng có thể được xác định bởi hiệu quả của hợp chất cụ thể được sử dụng và tình trạng bệnh của đối tượng, cũng như là khối lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể của đối tượng cần điều trị. Kích thước của liều lượng cũng sẽ được xác định bởi sự tồn tại, bản chất, và mức độ của tác dụng phụ có hại bất kỳ mà kèm theo việc sử dụng hợp chất cụ thể ở đối tượng cụ thể. Trong việc xác định lượng hữu hiệu của hợp chất để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa của rối loạn cần điều trị, bác sĩ có thể đánh giá các yếu tố chẳng hạn như hàm lượng trong huyết tương tuần hoàn của hợp chất, độ độc của hợp chất, và/hoặc sự tiến triển của bệnh, v.v.

Để sử dụng, hợp chất có thể được dùng ở tốc độ được xác định bởi các yếu tố mà có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, LD<sub>50</sub> của hợp chất, biên dạng dược động học của hợp chất, thuốc bị cấm dùng, và tác dụng phụ của hợp chất ở các nồng độ khác nhau, như được áp dụng cho khối lượng và sức khỏe chung của đối tượng. Việc dùng có thể được thực hiện thông qua liều dùng đơn lẻ hoặc liều dùng chia nhỏ.

Hợp phần rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được dùng làm chất nhồi trong viên nang gelatin được nhồi cứng và mềm bằng cách sử dụng chất mang này dưới dạng lactoza hoặc đường sữa cũng như là polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và chất tương tự.

Dạng liều lượng rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt có thể được điều chế có lớp phủ và vỏ chẳng hạn như lớp phủ trong ruột và lớp phủ khác đã biết trong lĩnh vực điều chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể là hợp phần sao cho chúng chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc tốt hơn là, trong phần nhất định của đường ruột, tùy ý, theo phương thức trì hoãn. Ví dụ về hợp phần nhúng mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Hoạt chất cũng có thể ở dạng vi bao nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều chất mang nêu trên.

Dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và cồn ngọt được dùng. Ngoài các hoạt chất, dạng liều lượng lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường là được sử dụng trong lĩnh vực chẳng hạn như, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất làm hòa tan và chất nhũ tương hóa chẳng hạn như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetyl formamit, các dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu cây thân củ, dầu ngô, dầu mầm, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen glycol, và este axit béo của sorbitan và hỗn hợp của chúng.

Bên cạnh chất pha loãng trợ, hợp phần dùng qua đường miệng cũng có thể bao gồm chất phụ trợ chẳng hạn như chất làm ẩm, chất tạo nhũ tương và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo vị và chất thơm.

Huyền phù, ngoài hoạt chất, có thể chứa chất tạo huyền phù như, ví dụ, rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và este của sorbitan, xenluloza vi kết tinh, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga, tragacan và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm để dùng qua trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là thuốc đạn mà có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất với chất mang không kích thích thích hợp hoặc chất mang chẳng hạn như bơ ca cao, polyetylen glycol, hoặc sáp đạn mà ở thể rắn ở nhiệt



độ trong phòng nhưng ở thể lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong khoang trực tràng hoặc âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Hợp chất cũng có thể được dùng ở dạng liposom. Liposom thường có thể có nguồn gốc từ phospholipit hoặc chất lipit khác. Liposom được tạo thành bằng tinh thể lỏng hydrat hóa đơn lớp hoặc nhiều lớp mà được phân tán trong môi trường nước. Lipit có thể chuyển hóa được và được chấp nhận về mặt sinh lý, không độc có khả năng tạo thành liposom có thể được sử dụng. Dược phẩm ở dạng liposom này có thể chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế, chất làm ổn định, chất bảo quản, tá dược, và chất tương tự. Ví dụ về lipit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phospholipit tự nhiên và tổng hợp, và phosphatidyl cholin (lexitin), được dùng riêng rẽ hoặc cùng nhau.

Phương pháp tạo thành liposom đã được mô tả, ví dụ xem trong, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Dạng liều lượng để dùng tại chỗ của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bột, thuốc xịt, thuốc mỡ, và thuốc xông. Hoạt chất có thể được trộn trong điều kiện tiệt trùng với chất mang được dùng và chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy cần thiết bất kỳ mà có thể được yêu cầu. Chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, bột và dung dịch cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng giải phóng duy trì hoặc từ hệ phân phối thuốc giải phóng duy trì.

#### Phương Pháp Sử Dụng

Hợp chất và dược phẩm bằng cách sử dụng lượng bất kỳ và đường dùng bất kỳ có thể được dùng cho đối tượng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ nang, thiếu năng tụy, hội chứng Sjögren (SS), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COLD), hoặc bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính (COAD).

Thuật ngữ "dùng" dùng để chỉ phương pháp cho hợp chất tiếp xúc với đối tượng. Do đó, hợp chất có thể được dùng bằng cách tiêm, mà là, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, dưới da, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc trong màng bụng. Ngoài ra, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng bằng cách xông, ví dụ như, trong mũi. Ngoài ra, hợp chất có thể được dùng qua da, tại chỗ, thông qua vật cấy ghép, qua

da, tại chỗ, và thông qua vật cấy ghép. Theo các phương án nhất định, hợp chất và dược phẩm của chúng có thể được phân phối qua đường miệng. Hợp chất cũng có thể được phân phối qua trực tràng, qua má, trong âm đạo, qua mắt, hoặc bằng cách bơm khí. Rối loạn và tình trạng bệnh được điều biến bằng CFTR có thể được điều trị theo cách dự phòng, cấp tính, và mãn tính bằng cách sử dụng hợp chất và dược phẩm của chúng, tùy theo bản chất của rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Thông thường, vật chủ hoặc đối tượng trong mỗi phương pháp là người, mặc dù động vật có vú khác cũng có thể có lợi từ việc dùng hợp chất và dược phẩm của chúng như nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm chất điều biến của CFTR. Do đó, hợp chất và dược phẩm đặc biệt hữu dụng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng hoặc sự tiến triển của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh trong đó có bao gồm sự tăng hoạt tính hoặc sự bất hoạt của CFTR. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị xơ nang, thiếu năng tụy, hội chứng Sjögren (SS), bệnh phổi thuyên tắc mạn tính (COLD), hoặc bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính (COAD) ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng này lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có Công thức I, I-a, hoặc I-b hoặc phương án được ưu tiên của chúng như nêu trên, với hoặc không với chất mang dược dụng. Cụ thể là, phương pháp này là để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ nang. Theo phương án cụ thể hơn, xơ nang là do đột biến Lớp I, II, III, IV, V, và/hoặc VI gây ra.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong y học. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong y học. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong việc điều trị xơ nang, thiếu năng tụy, hội chứng Sjögren (SS), bệnh phổi thuyên tắc mạn tính (COLD) hoặc bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính (COAD). Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong việc điều trị xơ nang. Theo phương án cụ thể hơn, xơ nang gây ra bởi đột biến Lớp I, II, III, IV, V, và/hoặc VI.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có Công thức I, I-a, hoặc I-b hoặc muối dược dụng của nó để điều chế thuốc. Thuốc tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều tác

nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, thuốc là để sử dụng trong việc điều trị xơ nang, thiếu năng tụy, hội chứng Sjögren (SS), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COLD) hoặc bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính (COAD). Theo phương án cụ thể, thuốc là để sử dụng trong việc điều trị xơ nang. Theo phương án cụ thể hơn, xơ nang là do đột biến Lớp I, II, III, IV, V, và/hoặc VI gây ra.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có Công thức I, I-a, hoặc I-b hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị xơ nang, hội chứng Sjögren, thiếu năng tụy, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính. Thuốc tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị xơ nang. Theo phương án cụ thể hơn, xơ nang gây ra bởi đột biến Lớp I, II, III, IV, V, và/hoặc VI.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong đó tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến CFTR và chất khuếch đại CFTR. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong đó tác nhân trị liệu bổ sung là chất điều biến CFTR.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất điều chỉnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và tác nhân trị liệu khác. Theo phương án cụ thể, tác nhân trị liệu khác là tác nhân điều trị xơ nang. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị xơ nang ở đối tượng bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị xơ nang ở đối tượng bao gồm bước dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị xơ nang ở đối tượng bao gồm bước dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối

được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong đó tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến CFTR và chất khuếch đại CFTR. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị xơ nang ở đối tượng bao gồm bước dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung trong đó tác nhân trị liệu bổ sung là chất điều biến CFTR. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị xơ nang ở đối tượng bao gồm bước dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và tác nhân trị liệu khác. Theo phương án cụ thể, tác nhân trị liệu khác là tác nhân điều trị xơ nang. Theo phương án cụ thể, (các) tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến CFTR và chất khuếch đại CFTR. Theo phương án cụ thể, (các) tác nhân trị liệu bổ sung là một hoặc nhiều chất điều chỉnh. Theo phương án khác, (các) tác nhân trị liệu khác là chất điều biến CFTR. Theo phương án cụ thể hơn, xơ nang là do đột biến Lớp I, II, III, IV, V và/hoặc VI gây ra.

Hợp chất này hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng dưới dạng hoạt chất duy nhất hoặc nó có thể được dùng cùng với tác nhân trị liệu khác, bao gồm hợp chất khác hoặc muối được dụng của nó mà chứng tỏ hoạt tính trị liệu giống hoặc tương tự và được xác định là an toàn và hữu hiệu đối với việc dùng kết hợp này. Các hợp chất này có thể được dùng cùng nhau cho đối tượng. Thuật ngữ "được dùng cùng nhau" có nghĩa là việc dùng hai hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác nhau cho đối tượng trong dược phẩm đơn lẻ hoặc trong các dược phẩm riêng rẽ. Do đó việc dùng cùng nhau bao gồm việc dùng cùng lúc của dược phẩm đơn lẻ chứa hai hoặc nhiều tác nhân trị liệu hoặc việc dùng hai hoặc nhiều dược phẩm khác nhau cho cùng một đối tượng vào cùng thời điểm hoặc các thời điểm khác nhau.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng nhau với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung để điều trị bệnh qua trung gian CFTR, trong đó các ví dụ về tác nhân trị liệu bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất kháng sinh (ví dụ như, aminoglycosit, colistin, aztreonam, xiprofloxacin, và azithromycin), chất làm long đờm (ví dụ như, nước muối ưu trương, axetylxystein, dornase alfa, và denufosol), chất bổ sung enzym tụy (ví dụ như, pancreatin, và pancrelipaza), chất ức chế chất phong bế kênh natri biểu mô (epithelial sodium channel blocker - ENaC), chất điều biến CFTR (ví dụ như, chất tăng cường hiệu lực CFTR, chất điều chỉnh CFTR), và chất khuếch đại CFTR. Theo một phương án, bệnh qua trung gian

CFTR là xơ nang, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh khô mắt, thiếu năng tụy, hoặc hội chứng Sjögren. Theo một phương án, bệnh qua trung gian CFTR là xơ nang.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một hoặc hai chất điều biến CFTR và một chất khuếch đại CFTR. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất tăng cường hiệu lực, một hoặc nhiều chất điều chỉnh, và một chất khuếch đại CFTR. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một hoặc nhiều chất điều biến CFTR. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất điều biến CFTR. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với hai chất điều biến CFTR. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với ba chất điều biến CFTR. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất tăng cường hiệu lực và một hoặc nhiều chất điều chỉnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất tăng cường hiệu lực và hai chất điều chỉnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất tăng cường hiệu lực. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một hoặc nhiều chất điều chỉnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất điều chỉnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với hai chất điều chỉnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một hoặc nhiều chất điều chỉnh, và một chất khuếch đại. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được đồng sử dụng với một chất điều chỉnh và một chất khuếch đại. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được đồng sử dụng với hai chất điều chỉnh và một chất khuếch đại. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với một chất điều chỉnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng cùng với hai chất điều chỉnh.

Ví dụ về chất tăng cường hiệu lực CFTR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, PTI-808, *N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit và 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-5-{[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamit. Ví dụ về chất tăng cường hiệu lực cũng được bộc lộ trong các tài liệu công bố: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, và WO2013038390; và các Đơn Mỹ 14/271,080, 14/451,619 và 15/164,317.

Theo một phương án, chất tăng cường hiệu lực có thể được chọn từ nhóm bao gồm

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*tert*-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxamit);

CTP-656;

NVS-QBW251;

FD1860293;

PTI-808;

2-(2-flobenzamido)-5,5,7,7-tetrametyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

2-(2-hydroxybenzamido)-5,5,7,7-tetrametyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-(1-hydroxyxyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetrametyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

5,5,7,7-tetrametyl-2-(2-(triflometyl)benzamido)-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-5,5,7,7-tetrametyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-(1-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-5-xylopropyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

5-*tert*-butyl-*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-3-ethyl-4-methyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

2-(2-hydroxypropanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-4-chloro-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydropyrano[4,3-*c*]pyrazol-3-carboxamit;

4-bromo-*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-4-chloro-5-methyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-4-methyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

2-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutanamido)-5,5,7,7-tetramethyl-5,7-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-[(2-hydroxy-4-methyl-pentanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

axit 5-(2-metoxi-etoxy)-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4,7-dihydro-5*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-amit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-4-(3-metoxypropyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-4-(2-etoxyetyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

2-[[*(2S)*-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-[[*(2R)*-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-[(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butanoyl)amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

[5-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]metyl dihydro phosphat;

[3-[(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]metyl dihydro phosphat;

*N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-2-yl)-4-(1,4-dioxan-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

5,5,7,7-tetramethyl-2-[[*(2S)*-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metyl-propanoyl]amino]-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;

2-[[*(2S)*-2-hydroxypropanoyl]amino]-5,5,7,7-tetramethyl-4*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carboxamit;



3-amino-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

3-amino-*N*-[(4-hydroxy-1-methylpiperidin-4-yl)methyl]-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

3-amino-*N*-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

3-amino-5-{[4-(4-fluorophenyl)sulfonyl]-*N*-[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]pyridin-2-carboxamid;

3-amino-5-{[4-(4-fluorophenyl)sulfonyl]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]pyridin-2-carboxamid;

3-amino-5-{[3-(4-fluorophenyl)sulfonyl]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)pyridin-2-carboxamid;

3-amino-*N*-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

(3-amino-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)(azetidin-1-yl)metanon;

(3-amino-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]metanon;

(3-amino-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)(3-fluoroazetidin-1-yl)metanon;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

(3-amino-5-{[2-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)(3,3-difluoroazetidin-1-yl)metanon;

*rac*-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl]-5-{[2-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

3-amino-5-[(4,4-diflopiiperidin-1-yl)sulfonyl]-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)pyridin-2-carboxamit;

(3-amino-5-{[2-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]metanon;

3-amino-*N*-(2-hydroxy-4-metylpentyl)-5-{[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamit;

(3-amino-5-{[4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

3-amino-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-5-{[4-(triflometyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-[2-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)etyl]-5-{[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamit;

3-amino-5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)sulfonyl]-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)pyridin-2-carboxamit;

3-amino-5-{[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]pyridin-2-carboxamit;

3-amino-5-{[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-*N*-[(2*R*)-2-hydroxy-3-metoxypropyl]pyridin-2-carboxamit;

3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)etyl]-5-{[4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamit;

(3-amino-5-{[4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]metanon;

3-amino-5-{[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-*N*-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]pyridin-2-carboxamit;

(3-amino-5-{[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-yl)[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]metanon;

3-amino-5-{[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-*N*-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]pyridin-2-carboxamit;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}-*N*-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-ylmethyl]pyridin-2-carboxamid;

3-amino-*N*-[2-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)propyl]-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

3-amino-*N*-(3-*tert*-butoxy-2-hydroxypropyl)-5-{[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid;

[3-amino-5-(phenylsulfonyl)pyridin-2-yl][3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]metanon;

{3-amino-5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]pyridin-2-yl}[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]metanon; và

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-5-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}pyridin-2-carboxamid.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất điều chỉnh bao gồm Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1*H*-indol-5-yl}xyclopropanecarboxamid (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG2851, GLPG3221, PTI-801, VX-152, VX-440, VX-659, VX-445, FDL169, FDL304, FD2052160, và FD2035659. Ví dụ về chất điều chỉnh cũng được bộc lộ trong các Đơn Mỹ 14/925649, 14/926727, 15/205512, 15/496094, 15/287922 và 15/287911.

Theo một phương án, (các) chất điều chỉnh có thể được chọn từ nhóm bao gồm

Lumacaftor (VX-809);

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1*H*-indol-5-yl}xyclopropanecarboxamid (VX-661);

VX-983;

GLPG2665;

GLPG2737;

GLPG3221;

PTI-801;

VX-152;

VX-440;

VX-659;

VX-445

FDL169

FDL304;

FD2052160;

FD2035659;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-metoxo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-6-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-6-metoxo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-(diflometoxy)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]xyclohexancarboxylic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-(diflometoxy)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-metoxo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]xyclohexancarboxylic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-flo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-({3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoyl}amino)-1-metylxclopentancarboxylic;

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-metyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]-*N*-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropyl]benzamid;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-(2-metoxetyoxy)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-7-(benzyloxy)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-(2-floroetoxi)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-(triflorometyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-(triflometyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]xyclohexancarboxylic;

axit 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-7-metoxi-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-8-flo-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl}amino)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)-7-(diflometoxy)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]benzoic;

axit *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

*axit rac*-4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

*axit rac*-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)-6-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)-6-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

axit 3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)-6-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

axit 4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropyl]carbonyl} amino)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]benzoic;

4-[6-(4-xyanopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-xyclobutyl-*N*-(metansulfonyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-(metansulfonyl)-4-[4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

4-[6-(4-xyanopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-xyclobutyl-*N*-(metansulfonyl)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamid;

*N*-(metansulfonyl)-4-[4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-4-[4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]-*N*-[2-(morpholin-4-yl)etansulfonyl]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-[2-(dimetylamino)etansulfonyl]-4-[4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

1-(4-flophenyl)-*N*-(metansulfonyl)-4-(1'-metyl[4,4'-bipiperidin]-1-yl)-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-(metansulfonyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]piperidin-1-yl}-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-4-[4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]-*N*-(oxolane-3-sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-(dimetylsulfamoyl)-1-(4-flophenyl)-4-(4-metoxyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-(morpholin-4-sulfonyl)-4-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-(morpholin-4-sulfonyl)-1-phenyl-4-{4-[(pyrolidin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

3-xyclobutyl-*N*-(metansulfonyl)-4-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxamit;

axit 3-xyclobutyl-4-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxylic;

axit 3-xyclobutyl-1-phenyl-4-{4-[(pyrolidin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-carboxylic;

axit 5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-metoxi-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]pyrazin-2-carboxylic;

axit 6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]pyridin-3-carboxylic;

*axit trans-4-[(2S,4S)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit 6-[(2R,4R)-7-(diflometoxy)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]pyridin-3-carboxylic;*

*axit trans-4-[(2S,4S)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-metoxi-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*etyl trans-4-[(2S,4S)-7-(diflometoxy)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylat;*

*axit cis-4-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit trans-4-[(2S,4S)-7-(diflometoxy)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit 1-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclopropan-1-carboxylic;*

*axit trans-4-[(2R,4R)-4-{[(5S)-2,2-diflo-5-metyl-6,7-dihydro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit trans-4-[(2R,4R)-4-{[(5S)-2,2-diflo-5-metyl-6,7-dihydro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-carbonyl]amino}-7-metoxi-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*



*axit trans-4-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit trans-4-[(2R,4R)-7-(diflometoxy)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit trans-4-[(2R,4R)-4-{[(7R)-2,2-diflo-7-metyl-6,7-dihydro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

*axit 4-{(2R,4R)-4-[2-(2,2-diflo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metylpropanamido]-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl}benzoic;*

*axit 4-[(2R,4R)-4-{[1-(3,4-diclophenyl)xyclopropan-1-carbonyl]amino}-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]benzoic;*

*axit 4-[(2R,4R)-4-{[1-(4-bromophenyl)xyclopropan-1-carbonyl]amino}-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]benzoic;*

*axit 4-[(2R,4R)-7-metoxy-4-{[1-[4-(triflometyl)phenyl]xyclopropan-1-carbonyl}amino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]benzoic;*

*axit 4-[(2R,4R)-7-metoxy-4-{[1-(4-metylphenyl)xyclopropan-1-carbonyl]amino}-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]benzoic;*

*axit 4-{(2R,4R)-4-[(1,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonyl)amino]-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl}benzoic;*

*axit 3-[(2R,4R)-4-{[(1S)-1,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonyl]amino}-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]benzoic;*

*axit 4-[(2R,4R)-4-{[(1S)-1,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbonyl]amino}-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]benzoic;*

*axit trans-4-[(2R,4R)-4-{[1-(2,2-diflo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropan-1-carbonyl]amino}-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic;*

axit *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-điflo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropan-1-carbonyl]amino}-7-(triflometoxy)-3,4-đihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic; và

axit 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-điflo-2*H*-1,3-benzodioxol-5-yl)xyclopropan-1-carbonyl]amino}-7-(điflometoxy)-3,4-đihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl]xyclohexan-1-carboxylic.

Theo một phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất khuếch đại CFTR. Chất khuếch đại CFTR tăng cường hiệu quả của chất điều biến CFTR đã biết, chẳng hạn như chất tăng cường hiệu lực và chất điều chỉnh. Ví dụ về chất khuếch đại CFTR bao gồm PTI130 và PTI-428. Ví dụ về chất khuếch đại cũng được bộc lộ trong các Công Bố Sáng Chế Quốc Tế Số: WO2015138909 và WO2015138934.

Theo một phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất làm ổn định CFTR. Chất làm ổn định CFTR tăng cường độ ổn định của CFTR đã được điều chỉnh mà đã được xử lý bằng chất điều chỉnh, chất điều chỉnh/ chất tăng cường hiệu lực hoặc (các) dạng kết hợp chất điều biến CFTR khác. Ví dụ về chất làm ổn định CFTR là cavosonstat (N91115). Ví dụ về chất làm ổn định cũng được bộc lộ trong Công Bố Sáng Chế Quốc Tế Số: WO2012048181.

Theo một phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất mà làm giảm hoạt tính của chất phong bế kênh natri biểu mô (ENaC) trực tiếp bằng cách phong bế kênh hoặc gián tiếp bằng cách điều biến proteaza mà dẫn đến sự tăng lên của hoạt tính ENaC (ví dụ, serin proteaza, proteaza hoạt hóa kênh). Ví dụ về các chất bao gồm camostat (chất ức chế proteaza giống trypsin), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amiloride, và VX-371. Các chất khác mà làm giảm hoạt tính của chất phong bế kênh natri biểu mô (ENaC) có thể được tìm thấy, ví dụ như, trong Công Bố Sáng Chế Quốc Tế Số: WO2009074575 và WO2013043720; và Bằng Sáng Chế Mỹ Số US8999976.

Theo một phương án, chất ức chế ENaC là VX-371.

Theo một phương án, chất ức chế ENaC là SPX-101 (S18).

Sáng chế còn đề cập đến bộ kit mà chứa một hoặc nhiều hợp chất và/hoặc muối theo sáng chế, và, tùy ý, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

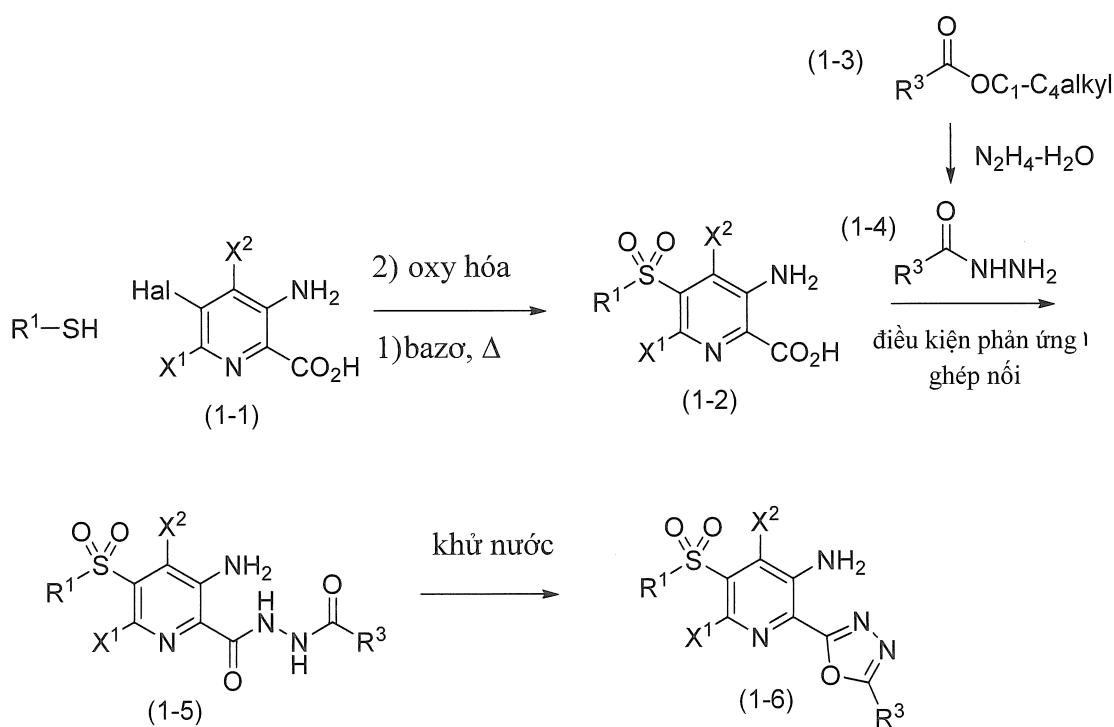
Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sử dụng hợp chất, muối, dược phẩm, và/hoặc bộ kit theo sáng chế, ví dụ như, để điều biến protein Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang (CFTR), và điều trị bệnh có thể điều trị được bằng cách điều biến protein Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang (CFTR) (bao gồm xơ nang, hội chứng Sjögren, thiếu năng tụy, bệnh phổi thuyên tắc mạn tính, và bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính).

#### Phương Pháp Tổng Hợp Chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được hiểu tốt hơn khi liên hệ đến các sơ đồ và phương pháp tổng hợp sau đây mà minh họa cho phương thức mà có thể điều chế hợp chất.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều quy trình tổng hợp. Các quy trình đại diện được thể hiện trong, nhưng không giới hạn ở, các Sơ đồ 1-3. Trong các Sơ đồ 1-3, các biến  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ , và  $R^3$  như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, hoặc chúng thể hiện gốc mà có thể được biến đổi thành một trong các nhóm này bằng cách sử dụng sự biến đổi hóa học đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

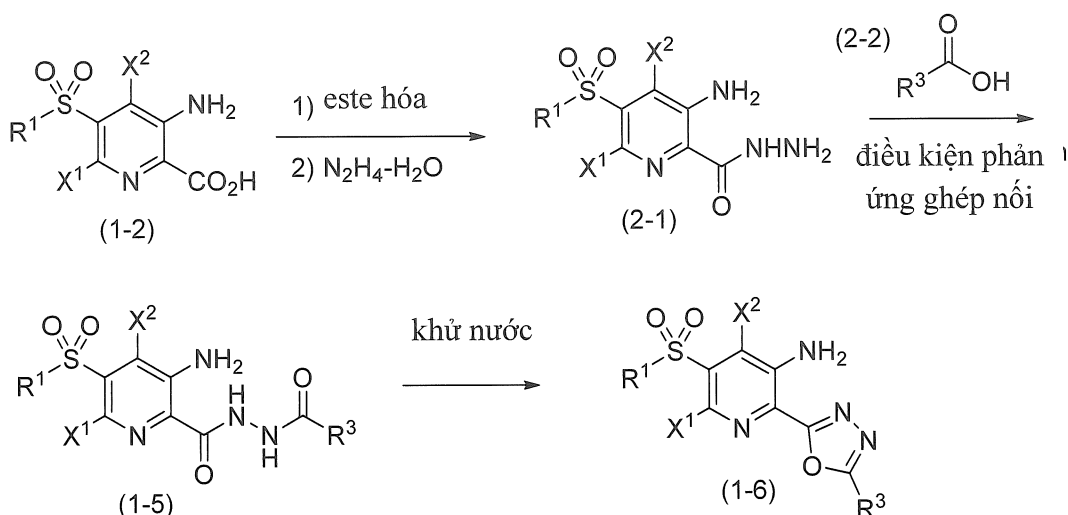
#### Sơ đồ 1



Như thể hiện trên Sơ đồ 1, hợp chất có công thức (1-6) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1). Hợp chất có công thức (1-1), trong đó Hal là halogen, có thể được phản ứng trước hết là với các thiol ( $R^1$ -SH) trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en hoặc kali cacbonat trong dung môi chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở *N,N*-đimetylaxetamid được gia nhiệt theo cách thông thường hoặc bằng cách chiếu xạ vi sóng để tạo ra hợp chất trung gian thioete. Hợp chất trung gian thioete có thể được oxy hóa trong bước thứ hai bằng hydro peroxit trong dung môi chẳng hạn như axit trifloaxetic lạnh để tạo ra hợp chất có công thức (1-2). Axit carboxylic có công thức (1-2) có thể được ghép nối với axylhydrazin có công thức (1-4) để tạo ra hợp chất có công thức (1-5). Ví dụ về điều kiện đã biết để tạo ra hợp chất có công thức (1-5) từ hỗn hợp của axit carboxylic và axylhydrazin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bổ sung chất phản ứng nối chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, *N*-(3-đimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimide hoặc 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimide (EDC, EDAC hoặc EDCI) hoặc muối hydroclorua tương ứng, 1,3-đicyclohexylcarbodiimide (DCC), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (BOPCl), *N*-[(đimetylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-ylmetylen]-*N*-metylmethanaminium hexaflophosphat *N*-oxit hoặc 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat hoặc 1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (HATU), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetraflorurat (TBTU), 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (HBTU), và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P®). Chất phản ứng nối có thể được bổ sung dưới dạng chất rắn, dung dịch, hoặc dưới dạng chất phản ứng liên kết với nhựa đỡ rắn. Ngoài chất phản ứng nối, chất phản ứng nối phụ có thể làm thuận lợi cho phản ứng nối. Chất phản ứng nối phụ mà thường được sử dụng trong phản ứng nối bao gồm nhưng không giới hạn ở 4-(đimetylamino)pyridin (DMAP), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) và 1-hydroxybenzotriazol (HOBt). Phản ứng này có thể được thực hiện tùy ý trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, trietylamin, *N,N*-điisopropyletylamin hoặc pyridin. Phản ứng nối có thể được thực hiện trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran, *N,N*-đimetylformamid, *N,N*-đimetylaxetamid, đimetyl sulfoxit, điclorometan, và etyl axetat. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc được gia nhiệt. Việc gia nhiệt có thể được thực hiện

theo cách thông thường hoặc bằng chiếu xạ vi sóng. Axylylhydrazin có công thức (1-4) có trên thị trường hoặc được điều chế từ este có công thức (1-3). Este có công thức (1-3) có thể được xử lý bằng hydrazin hydrat trong dung môi chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở tetrahydrofuran được gia nhiệt. Hợp chất có công thức (1-5) có thể được khử nước bằng cách xử lý bằng *p*-toluensulfonyl clorua và bazơ chẳng hạn như triethylamin trong dung môi chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở diclometan để tạo ra hợp chất có công thức (1-6). Phần tử thế  $R^3$  có thể còn được thao tác trong điều kiện phản ứng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để tạo ra phần tử thế  $R^3$  như mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế. Hợp chất có công thức (1-6) là đại diện của hợp chất có công thức (I).

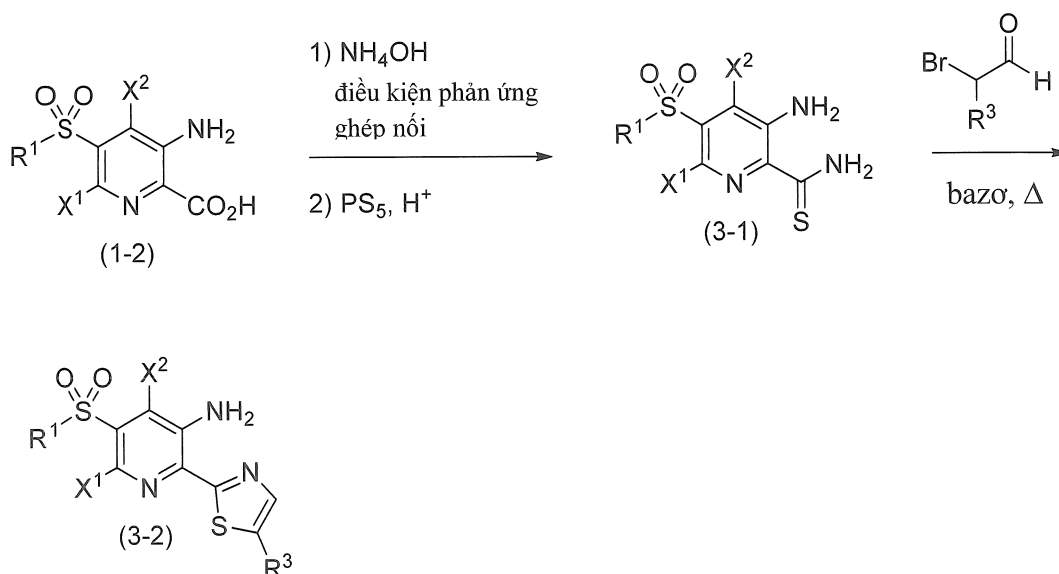
## Sơ đồ 2



Như thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất có công thức (1-6) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-2) theo cách thay thế cho trình tự thể hiện trong Sơ đồ 1. Hợp chất có công thức (1-2) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (2-1) trong quy trình hai bước. Trong bước thứ nhất, hợp chất có công thức (1-2) có thể được este hóa bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (1-2) với metanol hoặc etanol trong sự có mặt của chất xúc tác axit chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở axit sulfuric. Gia nhiệt hỗn hợp tạo ra hợp chất trung gian este. Hợp chất trung gian este này có thể được xử lý trong bước thứ hai bằng hydrazin hydrat trong dung môi được gia nhiệt chẳng hạn như tetrahydrofuran để tạo ra hợp chất có công thức (2-1). Hợp chất có công thức (2-1) có thể được ghép nối với hợp chất có công thức (2-2) bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 1 để ghép nối axit carboxylic với axylhydrazin để tạo ra hợp chất có công

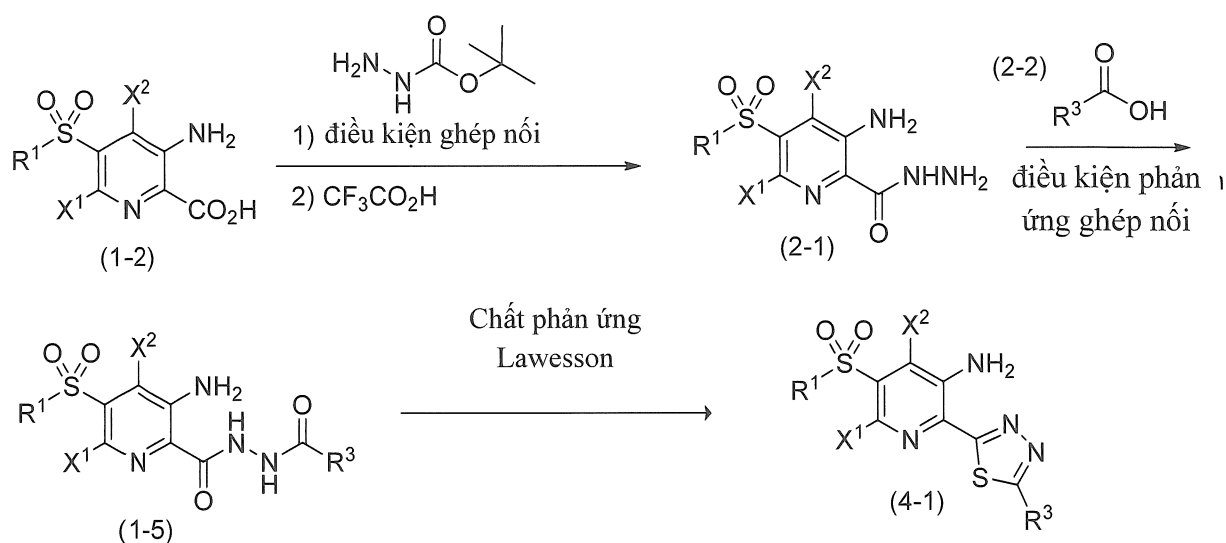
thức (1-5). Hợp chất có công thức (1-5) có thể được khử nước như mô tả trong Sơ đồ 1 để tạo ra hợp chất có công thức (1-6). Hợp chất có công thức (1-6) là đại diện của hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3



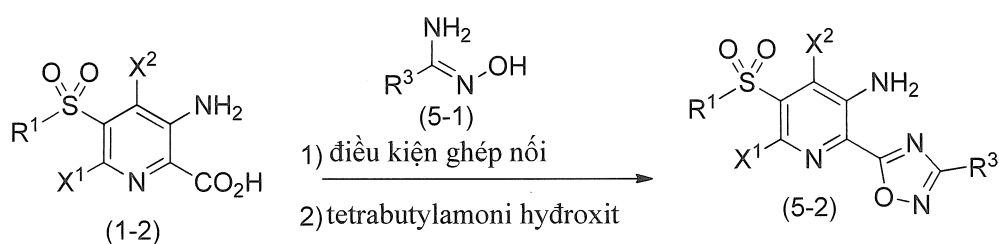
Như thể hiện trên Sơ đồ 3, hợp chất có công thức (3-3) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-2). Hợp chất có công thức (1-2) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (3-1) trong quy trình hai bước. Hợp chất có công thức (1-2) cũng có thể được ghép nối với amoniac bằng cách sử dụng điều kiện ghép nối được mô tả trong Sơ đồ 1 để ghép nối axit carboxylic và axylhydrazin để tạo ra hợp chất trung gian amit bậc một. Amit bậc một này có thể được phản ứng với photpho pentasulfua trong sự có mặt của axit chẳng hạn như axit clohydric 1 M trong hỗn hợp được gia nhiệt của dung môi chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở tetrahydrofuran và toluen để tạo ra thioamit có công thức (3-1). Thioamit có công thức (3-1) có thể được phản ứng với  $\alpha$ -bromoaldehyt có công thức (3-2) trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở pyridin trong dung môi được gia nhiệt chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở 2-metyltetrahydrofuran để tạo ra hợp chất có công thức (3-3). Hợp chất có công thức (3-3) là đại diện của hợp chất có công thức (I).

## Sơ đồ 4



Như thể hiện trong Sơ đồ 4, hợp chất có công thức (4-1) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-2) theo trình tự tương tự với trình tự được thể hiện trong Sơ đồ 2. Hợp chất có công thức (1-2) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (2-1) trong quy trình hai bước. Trong bước thứ nhất, hợp chất có công thức (1-2) được ghép nối với *tert*-butyl hydrazinecarboxylat bằng cách sử dụng điều kiện ghép nối peptit tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và có sẵn rộng rãi trong tài liệu. Cơ chất được bảo vệ bằng Boc có thể được xử lý bằng axit, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở TFA (axit trifloaxetic), để tạo ra hợp chất có công thức (2-1). Hợp chất có công thức (2-1) có thể được ghép nối với hợp chất có công thức (2-2) bằng cách sử dụng điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 1 để ghép nối axit carboxylic với axylhydrazin để tạo ra hợp chất có công thức (1-5). Hợp chất có công thức (1-5) có thể được xử lý bằng chất phản ứng Lawesson để tạo ra hợp chất có công thức (4-1). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ tăng cao trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (4-1) là đại diện của hợp chất có công thức (I).

## Sơ đồ 5



Như thể hiện trên Sơ đồ 5, hợp chất có công thức (5-2) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-2). Hợp chất có công thức (1-2) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (5-1), trong đó  $R^3$  như được mô tả trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng điều kiện ghép nối, chẳng hạn như trong sự có mặt của 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, *N,N*-dimetyl axetamit. Sau đó hợp chất trung gian đã được ghép nối có thể được xử lý bằng tetrabutylamoni hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (5-2). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (5-2) là đại diện của hợp chất có công thức (I).

#### Quy Trình Tổng Hợp Hóa Học

Danh mục chữ viết tắt dùng trong phần ví dụ: min là phút; DBU là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DCI là sự ion hóa hóa học giải hấp; DMSO là dimetyl sulfoxit; EDCI là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt hydroclorua; ESI là sự ion hóa phun điện tử; HATU là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat; HPLC là sắc ký lỏng hiệu năng cao; MS là đo phổ khối; NMR là cộng hưởng từ nhân; wt là khối lượng, và UPLC là sắc ký lỏng siêu hiệu năng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu có thể có được một cách dễ dàng bằng cách sử dụng phương pháp và quy trình chung sau đây. Rõ ràng rằng các điều kiện quy trình điển hình hoặc được ưu tiên (*tức là*, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỉ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, nhưng các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có chỉ dẫn khác. Điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi theo các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng tình trạng bệnh này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng quy trình tối ưu hóa thông thường.

Ngoài ra, như hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, nhóm bảo vệ thông thường có thể cần thiết để ngăn ngừa nhóm chức nhất định phải trải qua phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm chức cụ thể cũng như là tình trạng bệnh thích hợp cho sự bảo vệ và sự khử bảo vệ là đã được biết rõ



trong lĩnh vực (*Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition*; Greene, T W and Wuts, P G M, Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1991).

Các phương pháp sau đây được trình bày với các chi tiết như đối với việc điều chế hợp chất theo sáng chế như được xác định trên và các ví dụ so sánh. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu và chất phản ứng đã biết hoặc có sẵn trên thị trường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Tất cả các chất phản ứng đều thuộc loại thương mại và được dùng như khi nhận được mà không cần tinh chế thêm, trừ khi có chỉ dẫn khác. Dung môi khan có sẵn trên thị trường được dùng cho phản ứng được thực hiện trong khí trơ. Dung môi thuộc loại chất phản ứng được dùng trong tất cả các trường hợp, trừ khi có chỉ dẫn khác. Sắc ký cột được thực hiện trên silicagel 60 (35-70  $\mu\text{m}$ ). Sắc ký lớp mỏng được tiến hành bằng cách sử dụng đĩa F-254 silicagel đã tải sẵn (độ dày 0,25 mm). Phổ  $^1\text{H}$  NMR được ghi trên phổ kế Bruker Advance 300 NMR (300 MHz), phổ kế Agilent 400 MHz NMR, hoặc 500 MHz NMR. Độ dịch chuyển hóa học ( $\delta$ ) đối với phổ  $^1\text{H}$  NMR được ghi theo phần triệu (ppm) tương quan với tetrametylsilan ( $\delta$  0,00) hoặc đỉnh dung môi dư thích hợp, tức là  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), làm tham chiếu nội tại. Số bội được đưa ra dưới dạng mức đơn (s), mức đôi (d), mức đôi của mức bốn (dq), mức ba (t), mức bốn (q), mức năm (quin), mức bội (m) và mức rộng (br). Phổ MS phun điện tử thu được trên quang phổ kế LC/MS nền tảng Waters hoặc bằng Waters Acquity H-Class UPLC ghép với quang phổ kế Waters Mass detector 3100. Cột được sử dụng: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm ID x 50 mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 mm ID x 30 mm L, hoặc Waters Xterra® MS 5  $\mu\text{m}$  C18, 100 x 4,6 mm. Các phương pháp này sử dụng gradien  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{H}_2\text{O}$  chứa 0,1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  hoặc 0,1%  $\text{NH}_3$ ) hoặc gradien  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{H}_2\text{O}$  chứa 0,05%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ). Việc gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện với Biotage® Initiator.

Phương Pháp Tinh Chế Pha Đảo

Phương Pháp Axit Trifloaxetic

Tinh chế mẫu bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu\text{m}$  100Å AXIA (30 mm x 75 mm). Gradien của axetonitril (A) và 0,1% axit trifloaxetic trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng chảy bằng 50 ml/phút (0-1,0 phút 5% A, 1,0-

8,5 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 8,5-11,5 phút 100% A, 11,5-12,0 phút gradien tuyến tính 95-5% A).

#### Phương Pháp LC/MS Điều Chế TFA6

Tinh chế mẫu bằng HPLC điều chế đảo pha trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100Å AXIA (50 mm  $\times$  21,2 mm). Gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng chảy bằng 40 ml/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 7,0-8,9 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10 phút 15% A). Hệ thống tinh chế tùy chỉnh được sử dụng, gồm có các môđun sau đây: Các bơm Gilson 305 và 306; môđun Đo áp Gilson 806; bộ phát hiện Gilson UV/Vis 155; hộp giao diện Gilson 506C; bộ thu gom phân đoạn Gilson FC204; Bộ Chia Hoạt Động Agilent G1968D; và khối phổ kế Thermo MSQ Plus. Hệ thống được điều khiển thông qua sự kết hợp của phần mềm Thermo Xcalibur 2.0.7 và ứng dụng tùy chỉnh được viết nội bộ bằng cách sử dụng Microsoft Visual Basic 6.0.

#### Phương Pháp LC/MS Điều Chế TFA8

Tinh chế mẫu bằng HPLC điều chế đảo pha trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100Å AXIA (50 mm  $\times$  21,2 mm). Gradien của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng chảy bằng 40 ml/phút (0-0,5 phút 35% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 35-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 7,0-8,9 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-35% A, 9,1-10 phút 35% A). Hệ thống tinh chế tùy chỉnh được sử dụng, gồm có các môđun sau đây: Các bơm Gilson 305 và 306; môđun Đo áp Gilson 806; bộ phát hiện Gilson UV/Vis 155; hộp giao diện Gilson 506C; bộ thu gom phân đoạn Gilson FC204; Bộ Chia Hoạt Động Agilent G1968D; và khối phổ kế Thermo MSQ Plus. Hệ thống được điều khiển thông qua sự kết hợp của phần mềm Thermo Xcalibur 2.0.7 và ứng dụng tùy chỉnh được viết nội bộ bằng cách sử dụng Microsoft Visual Basic 6.0.

#### Phương Pháp LC/MS Điều Chế TFA10

Tinh chế mẫu bằng HPLC điều chế đảo pha trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100Å AXIA (50 mm  $\times$  21,2 mm). Gradien của axetonitril (A) và 0,1% axit trifloaxetic trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng chảy bằng 30 ml/phút (0-0,2 phút

5% A, 0,2-3,0 phút gradien tuyến tính 5-100% A, 4,1-4,5 phút 100-5% A, 4,5-5,0 phút 5% A). Hệ thống tinh chế tùy chỉnh được sử dụng, gồm có các môđun sau đây: Các bơm Gilson 305 và 306; môđun Đo áp Gilson 806; bộ phát hiện Gilson UV/Vis 155; hộp giao diện Gilson 506C; bộ thu gom phân đoạn Gilson FC204; Bộ Chia Hoạt Động Agilent G1968D; và khối phổ kế Thermo MSQ Plus. Hệ thống được điều khiển thông qua sự kết hợp của phần mềm Thermo Xcalibur 2.0.7 và ứng dụng tùy chỉnh được viết nội bộ bằng cách sử dụng Microsoft Visual Basic 6.0.

#### Phương Pháp LC/MS Điều Chế AA6

Tinh chế mẫu bằng HPLC điều chế đảo pha trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100Å AXIA (50 mm  $\times$  21,2 mm). Gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng chảy bằng 40 ml/phút (0-0,5 phút 15% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 15-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 7,0-8,9 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-15% A, 9,1-10 phút 15% A). Hệ thống tinh chế tùy chỉnh được sử dụng, gồm có các môđun sau đây: Các bơm Gilson 305 và 306; môđun Đo áp Gilson 806; bộ phát hiện Gilson UV/Vis 155; hộp giao diện Gilson 506C; bộ thu gom phân đoạn Gilson FC204; Bộ Chia Hoạt Động Agilent G1968D; và khối phổ kế Thermo MSQ Plus. Hệ thống được điều khiển thông qua sự kết hợp của phần mềm Thermo Xcalibur 2.0.7 và ứng dụng tùy chỉnh được viết nội bộ bằng cách sử dụng Microsoft Visual Basic 6.0.

#### Phương Pháp LC/MS Điều Chế AA7

Tinh chế mẫu bằng HPLC điều chế đảo pha trên cột Phenomenex® Luna® C8(2) 5  $\mu$ m 100Å AXIA (50 mm  $\times$  21,2 mm). Gradien của axetonitril (A) và amoni axetat 0,1% trong nước (B) được sử dụng, ở tốc độ dòng chảy bằng 40 ml/phút (0-0,5 phút 25% A, 0,5-8,0 phút gradien tuyến tính 25-100% A, 8,0-9,0 phút 100% A, 7,0-8,9 phút 100% A, 9,0-9,1 phút gradien tuyến tính 100-25% A, 9,1-10 phút 25% A). Hệ thống tinh chế tùy chỉnh được sử dụng, gồm có các môđun sau đây: Các bơm Gilson 305 và 306; môđun Đo áp Gilson 806; bộ phát hiện Gilson UV/Vis 155; hộp giao diện Gilson 506C; bộ thu gom phân đoạn Gilson FC204; Bộ Chia Hoạt Động Agilent G1968D; và khối phổ kế Thermo MSQ Plus. Hệ thống được điều khiển thông qua sự kết hợp của phần mềm Thermo Xcalibur 2.0.7 và ứng dụng tùy chỉnh được viết nội bộ bằng cách sử dụng Microsoft Visual Basic 6.0.

## Ví dụ thực hiện sáng chế

### Ví dụ 1

(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

#### Bước 1: Axit 3-amino-5-(4-triflometoxy-phenylsulfanyl)-pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của axit 3-amino-5-bromo-pyridin-2-carboxylic (CAS: 870997-85-6, 3,26 g, 15 mmol), 4-(triflometoxy)benzen-1-thiol (CAS: 169685-29-4, 3,5 g, 18 mmol) và 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 2,22 ml, 15 mmol) được điều chế trong *N,N*-dimetylaxetamit (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 140 °C trong thời gian 45 phút trong bình phản ứng vi sóng. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp bằng hỗn hợp của axit axetic 1% trong nước. Thu được huyền phù mà sau đó được lọc. Rửa chất rắn đã được thu gom này bằng hỗn hợp axit axetic 1%/nước sau đó là rửa bằng ete dầu mỏ. Sau khi làm khô trong lò chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

#### Bước 2: Axit 3-amino-5-(4-triflorometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic

Hòa tan axit 3-amino-5-(4-triflometoxy-phenylsulfanyl)-pyridin-2-carboxylic (12,5 g, 40 mmol, Bước 1) trong axit trifloaxetic (80 ml), và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 0 °C bằng bể nước đá. Tiếp theo, bổ sung H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (14 ml, 160 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C đến khi phản ứng kết thúc. Để thực hiện phản ứng phụ, pha loãng hỗn hợp bằng hỗn hợp của axit axetic 1% trong nước. Thu được huyền phù mà sau đó được lọc. Rửa chất rắn đã được thu gom bằng hỗn hợp axit axetic 1%/nước sau đó là rửa bằng ete dầu mỏ. Sau khi làm khô trong lò chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI+) *m/z* 363 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,26 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

#### Bước 3: 3-amino-*N'*-(hydroxyaxetyl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbohydrazit

Bổ sung vào lọ 40 ml axit 3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic (0,50 g, 1,311 mmol, Bước 2) và *N,N*-dimetylformamit (3 ml). Sau đó bổ sung 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat

(HATU, 0,548 g, 1,442 mmol), và khuấy dung dịch thu được trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó chuyển dung dịch này qua ống thông vào lọ 20 ml khác mà chứa 2-hydroxyaxetohydrazit (0,154 g, 1,704 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 ml). *N,N*-dimetylformamit (1 ml) được bổ sung làm dịch súc rửa. Sau đó bổ sung từng giọt bazơ Hunig (0,458 ml, 2,62 mmol), và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung etyl axetat (20 ml) và NaHCO<sub>3</sub> 5% (20 ml), khuấy hỗn hợp hai pha thu được trong thời gian 5 phút, và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (20 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước (2 × 20 ml) và nước muối (20 ml), làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, và sau đó cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (470 mg). <sup>1</sup>H RMN (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,93 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12-7,24 (m, 2H), 7,64 (dq, J = 7,8, 1,1 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,23 (s, 1H); MS (ESI-) *m/z* 433,1 [M-H]<sup>-</sup>.

Bước 4: 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N'*-( {[tri(propan-2-yl)silyl]oxy} axetyl)pyridin-2-carbohydrazit

3-Amino-*N'*-(hydroxyaxetyl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbohydrazit (0,5315 g, 1,224 mmol, Bước 3) được tạo huyền phù trong 10 ml diclometan trong bình thót cổ đáy tròn 50 ml, và bình thót cổ được làm lạnh xuống 0 °C trong bể nước đá. Bổ sung triethylamin (0,341 ml, 2,447 mmol), sau đó là bổ sung từng giọt triisopropylsilyl triflometansulfonat (0,660 ml, 2,447 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 15 phút, ở thời điểm đó làm ấm bình thót cổ lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2,5 giờ nữa. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn qua sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien của CH<sub>3</sub>OH 0-2,5% trong CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> trên cột silicagel 40 g để tạo ra 720 mg hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 (d, J = 7,1 Hz, 18H), 1,08-1,19 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11-8,20 (m, 2H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 591,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Bước 5: 5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-[5-( {[tri(propan-2-yl)silyl]oxy} metyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-3-amin

Bổ sung vào dung dịch của 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N'*-( {[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}axetyl)pyridin-2-carbohydrazit (0,4638 g, 0,785 mmol, Bước 4) và triethylamin (0,219 ml, 1,570 mmol) trong điclotetan (1,8 ml) *p*-toluensulfonyl clorua (0,299 g, 1,570 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Sau đó rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch bão hòa trong nước của NaHCO<sub>3</sub>. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thông qua sự kết tủa từ 3 ml dimetyl sulfoxit và 3 ml metanol để tạo ra 268 mg hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 (d, *J* = 7,1 Hz, 18H), 1,08-1,19 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11-8,20 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); MS (ESI+) *m/z* 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Bước 6: (5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Bổ sung từng giọt dung dịch của tetrabutylamoni florua trong (1 M trong tetrahydrofuran, 0,465 ml, 0,465 mmol) vào dung dịch của 5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-[5-( {[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}metyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-3-amin (0,2664 g, 0,465 mmol, Bước 5) trong tetrahydrofuran (3 ml), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa ethyl axetat và nước. Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Sau đó nghiền siêu âm phần cặn trong điclotetan để tạo ra chất rắn màu trắng, mà được tách bằng cách lọc và làm khô đến khối lượng không đổi để tạo ra 168 mg hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,71 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,63 (dq, *J* = 8,9, 1,1 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,07-8,20 (m, 2H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); MS (ESI-) *m/z* 414,9 [M-H]<sup>-</sup>.

Điều chế theo cách khác của 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N'*-( {[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}axetyl)pyridin-2-carbohydrazit

Bước 1: metyl {[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}axetat

Trộn metyl 2-hydroxyaxetat (CAS: 96-35-5, 80 g, 888,9 mmol) với imidazol (CAS: 288-32-4, 182 g, 2,7 mol) trong *N,N*-dimetylformamit khô (1 l). Bổ sung vào dung dịch này triisopropylsilyl clorua (CAS:13154-24-0, 228 ml, 1,1 mol). Khuấy hỗn hợp thu

được ở nhiệt độ môi trường dưới khí nitơ. Sau khi khuấy qua đêm, làm dừng hỗn hợp bằng  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa (1,5 l) và tiếp đó chiết bằng dietyl ete. Rửa các phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng  $\text{HCl}$  2 M (1,4 l, 2,8 mol), nước (0,5 l) và nước muối (1 l). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô đến khô để tạo ra 199 g hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng nguyên như vậy.

Bước 2: 2- $\{[\text{tri}(\text{propan-2-yl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ axetohydrazit

Hòa tan metyl  $\{[\text{tri}(\text{propan-2-yl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ axetat (199 g, 808,4 mmol) trong tetrahydrofuran (1 l). Bổ sung dung dịch hydrazin trong nước (35% khối lượng/khối lượng, 200 ml, 2,2 mol), và làm hồi lưu hỗn hợp qua đêm. Tiếp theo, làm dừng hỗn hợp bằng  $\text{NaHCO}_3$  (1,5 l) sau đó là chiết bằng ete ( $4 \times 500$  ml). Làm khô các phân đoạn hữu cơ kết hợp trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô đến khô để tạo ra 191 g nguyên liệu thô. Kết tủa nguyên liệu thô qua đêm từ etyl axetat/heptan (500 ml, 5/95) để tạo ra 122 g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N'*-( $\{[\text{tri}(\text{propan-2-yl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ axetyl)pyridin-2-carbohydrazit

Trộn axit 3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic (107,3 g, 296,4 mmol) với 2- $\{[\text{tri}(\text{propan-2-yl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ axetohydrazit (87,5 g, 355,7 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDCI, CAS: 1892-57-5, 68,3 g, 355,7 mmol) và 4-dimethylaminopyridin (CAS: 1122-58-3, 43,4 g, 355,7 mmol) trong diclometan (2 l). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Tiếp theo, làm dừng phản ứng bằng dung dịch  $\text{HCl}$  1 N (1 l, 1 mol) và chiết bằng diclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và  $\text{H}_2\text{O}$ , làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô đến khô để tạo ra 186,5 g hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng nguyên như vậy.

Ví dụ 2

(5- $\{3\text{-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}\}$ -1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl dihydro phosphat

Bước 1: (5- $\{3\text{-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}\}$ -1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl di-*tert*-butyl phosphat

Pha loãng 1*H*-Tetrazol (0,45 M trong  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 42,7 ml, 19,22 mmol) bằng *N,N*-dimethylacetamid (19,22 ml), và loại bỏ  $\text{CH}_3\text{CN}$  trong chân không ở nhiệt độ bể băng 60

°C. Sau khi để nguội bình thót cổ xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung (5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol (4 g, 9,61 mmol, Ví dụ 1) trong một phần dưới dạng chất rắn nguyên chất, sau đó là bổ sung từng giọt di-*tert*-butyl N,N-diethylphosphoramidit (4,01 ml, 14,41 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, ở thời điểm đó để bình phản ứng trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng, và tiến hành bổ sung từng giọt hydro peroxit (30% trong nước, 2,94 ml, 96 mmol). Thấy có sự tỏa nhiệt chậm đến nhiệt độ 40 °C. Sau khi bình thót cổ nguội xuống nhiệt độ trong phòng, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 phút, và sản phẩm bắt đầu kết tủa ra khỏi dung dịch. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, sau đó làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Kết tủa phần cặn rắn từ ethyl axetat/heptan để tạo ra 5,255 g hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 5,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 18H); MS (ESI-) *m/z* 607,0 [M-H]<sup>-</sup>.

Bước 2: (5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl dihydro phosphat

Hòa tan (5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl di-*tert*-butyl phosphat (5,0 g, 8,22 mmol, Bước 1) trong axit axetic (20,0 ml). Bổ sung HCl (1 M trong axit axetic, 41,1 ml, 41,1 mmol) qua bơm tiêm, và khuấy mạnh dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau xấp xỉ 1 phút, chất rắn bắt đầu kết tủa ra khỏi dung dịch. Khuấy huyền phù thu được trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, ở thời điểm đó thu gom chất rắn bằng phễu thiêu kết. Rửa bánh lọc bằng 5 ml axit axetic và 2 × 10 ml heptan, và sau đó làm khô đến khối lượng không đổi trong lò chân không trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 35 °C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (3,7 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 5,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); MS (ESI-) *m/z* 495,0 [M-H]<sup>-</sup>.

Ví dụ 3

2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Bước 1: methyl 3-amino-5-[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl-pyridin-2-carboxylat

Bổ sung vào huyền phù của axit 3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic (1,08 g, 3 mmol, Ví dụ 1-Bước 2) trong CH<sub>3</sub>OH (20 ml) một ít giọt của H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Khuấy hỗn hợp thu được ở 70 °C trong lọ được bịt kín trong thời gian 72 giờ. Tiếp theo, bổ sung hỗn hợp vào nước, mà đưa về độ pH = 7 bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 1 M. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng nước và làm khô trong lò chân không (50 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,93 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]<sup>+</sup>.

Bước 2: 3-amino-5-[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl-pyridin-2-carbohydrazit

Bổ sung hydrazin hydrat (CAS: 7803-57-8, 80% trong nước, 4 ml) vào dung dịch của methyl 3-amino-5-[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl-pyridin-2-carboxylat (0,92 g, 2,44 mmol, Bước 1) trong tetrahydrofuran (15 ml). Gia nhiệt dung dịch ở nhiệt độ 55 °C trong lọ được bịt kín. Sau khi khuấy qua đêm, pha loãng hỗn hợp trong nước, và lọc huyền phù thu được để tạo ra chất rắn mà được rửa bằng nước. Tiếp theo làm khô trong lò chân không (50 °C) mang lại hợp chất nêu ở đề mục (0,7 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]<sup>+</sup>.

Bước 3: 3-amino-*N'*-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbohydrazit

Bổ sung vào dung dịch 1-metyl-2-pyrrolidinon (4 ml) chứa 3-amino-5-[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl-pyridin-2-carbohydrazit (188 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng, Bước 2), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (190 mg, 0,5 mmol, HATU, 1 đương lượng) và triethylamin (139 µl, 1 mmol, 2 đương lượng), axit 3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoic (72 mg, 0,5 mmol, [CAS # 114715-77-4], 1 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng đến khi phản ứng kết thúc. Thu được hợp chất nêu ở đề mục sau khi chiết bằng etyl axetat và cô các phân đoạn hữu cơ kết hợp. MS (ESI+) *m/z* 517 [M+H]<sup>+</sup>.

Bước 4: 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N'*-(3,3,3-triflo-2-metyl-2-[[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}propanoyl)pyridin-2-carbohydrazit

Bổ sung vào huyền phù của 3-amino-*N'*-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbohydrazit (258

mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng, Bước 3) và triethylamin (28  $\mu$ l, 1 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ 0 °C, từng giọt triisopropylsilyl triflometansulfonat (108  $\mu$ l, 1 mmol CAS: 80522-42-5, 2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 15 phút, sau đó để nó đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành, bổ sung hỗn hợp vào nước và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô các phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI+)  $m/z$  629  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ .

Bước 5: 5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-[5-(1,1,1-triflo-2-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}propan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-3-amin

Bổ sung vào dung dịch của 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N'*-(3,3,3-triflo-2-metyl-2-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}propanoyl)pyridin-2-carbohydrazit (336 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng, Bước 4) và triethylamin (209  $\mu$ l, 1,5 mmol, 3 đương lượng) trong khô diclometan (10 ml) *p*-toluensulfonyl clorua (286 mg, 1,5 mmol, CAS: 98-59-9, 3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường đến khi hoàn thành. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Rửa phân đoạn hữu cơ kết hợp bằng  $\text{NaHCO}_3$  trong nước, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng ete dầu mỏ/ethyl axetat (9/1) làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI+)  $m/z$  655  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Bước 6: 2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua 1 M trong tetrahydrofuran (0,15 ml, 0,15 mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 ml) của 5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-[5-(1,1,1-triflo-2-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}propan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-3-amin (98 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng, Bước 5). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường đến khi hoàn thành. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô các phân đoạn hữu cơ kết hợp và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký điều chế (Cột XSelect™ CSH Prep Guard, C18 19×10 mm 5  $\mu$ m (Waters) với Cột XSelect™ CSH Prep OBD, C18 19×100 mm 5  $\mu$ m (Waters) và gradien của axit formic 0,1% trong nước (A) và axetonitril (B) ở tốc độ dòng chảy bằng 20 ml/phút được sử dụng. Theo cách khác, Cột XBridge™ Prep Guard, C18 19×10 mm 5  $\mu$ m (Waters) với Cột XBridge™ Prep OBD, C18 19×100 mm

5  $\mu$ m (Waters) và gradient 0,5%  $\text{NH}_3$  trong nước (A) và axetonitril (B) ở tốc độ dòng chảy bằng 20 ml/phút). Sau khi rửa giải, loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI+)  $m/z$  499  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,93 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,27 (s a, 2H), 1,84 (s, 3H).

#### Ví dụ 4

1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,2,2-trifloetan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong phương pháp tổng hợp của Ví dụ 3 và axit 3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic thay cho axit 3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoic trong Bước 3 và tạo ra các hợp chất trung gian theo thứ tự sau đây: 3-amino-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoyl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbohydrazit (MS (ESI+)  $m/z$  503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-*N*-(3,3,3-triflo-2-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}propanoyl)pyridin-2-carbohydrazit (MS (ESI+)  $m/z$  615  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ , 643  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-[5-(2,2,2-triflo-1-{[tri(propan-2-yl)silyl]oxy}etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridin-3-amin (MS (ESI+)  $m/z$  641  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). MS (ESI+)  $m/z$  485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,43 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,29 (s a, 2H), 6,04 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J = 6$  Hz, 2H).

#### Ví dụ 5

(2-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3-thiazol-5-yl)metanol

Bước 1: 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carboxamit

Xử lý dung dịch của axit 3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic (140 mg, 0,386 mmol, Ví dụ 1-Bước 2) và 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (294 mg, 0,773 mmol, HATU) trong *N,N*-dimetylformamit (1,4 ml) bằng trietylamin (108  $\mu$ l, 0,773 mmol), khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút, xử lý bằng lượng dư của dung dịch amoni hydroxit trong nước 37% (407  $\mu$ l, 3,86 mmol), và khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp

bằng nước (20 ml) và khuấy trong 15 phút. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (129 mg, 0,357 mmol, hiệu suất 92%). MS (DCI+)  $m/z$  362  $[M+H]^+$ , 379  $[M+NH_4]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,17 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 2H), 8,02 (s a, 1H), 7,69 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,58 (s a, 1H), 7,25 (s a, 2H).

Bước 2: 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbothioamit

Khuấy hỗn hợp 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carboxamit (80 mg, 0,221 mmol, Bước 1) và photpho pentasulfua (49,2 mg, 0,221 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ 55 °C trong thời gian 45 phút. Xử lý hỗn hợp bằng HCl 1 M (~10 ml) và toluen (20 ml). Khuấy mạnh hỗn hợp và gia nhiệt lên 95 °C trong thời gian 2 giờ, và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat bằng nước muối, làm khô ( $MgSO_4$ ), lọc, cô, tái hòa tan trong etyl axetat/ $CH_2Cl_2$ , xử lý bằng silicagel (~3 g) và cô đến khô. Chuyển huyền phù silicagel vào hộp chứa DASi™-12 ở đỉnh cột silicagel 25 g được cân bằng trước. Sắc ký qua sự rửa giải bằng gradien của etyl axetat từ 20% đến 50% trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,095 mmol, hiệu suất 43,1%).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,93 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 2H), 7,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,71 (s a, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H).

Bước 3: 2-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3-thiazol-5-carbaldehyt

Xử lý hỗn hợp của 3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-carbothioamit (30 mg, 0,079 mmol, Bước 2) và 2-bromomalonaldehyt (48,0 mg, 0,318 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran bằng pyridin (12,86  $\mu$ l, 0,159 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp đến 70 °C trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp được để nguội và được phân chia giữa etyl axetat (50 ml) và HCl trong nước 0,1 M (15 ml). Rửa lớp etyl axetat bằng nước muối, làm khô ( $MgSO_4$ ), lọc, cô, tái hòa tan trong  $CH_2Cl_2$ /etyl axetat, xử lý bằng silicagel (~1,5 g) và cô đến khô. Chuyển huyền phù silicagel vào hộp chứa DASi™-12 ở đỉnh cột silicagel 12 g được cân bằng trước. Sự rửa giải bằng gradien của etyl axetat từ 15% đến 50% trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 20,51%). MS (ESI+)  $m/z$  462  $(M+CH_3OH+H)^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  428  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10,07 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,06 – 8,01 (m, 2H), 7,62 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H).

Bước 4: (2-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3-thiazol-5-yl)metanol

Xử lý dung dịch của 2-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3-thiazol-5-carbaldehyt (7 mg, 0,016 mmol, Bước 3) trong metanol (1 ml) bằng lượng dư  $\text{NaBH}_4$  (5 mg), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, xử lý bằng HCl trong nước 1 M (5 ml) và chiết bằng etyl axetat (30 ml). Rửa lớp etyl axetat bằng nước muối, làm khô ( $\text{MgSO}_4$ ), lọc và cô đến khô. Hòa tan phần cặn trong hỗn hợp của  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và etyl axetat, xử lý bằng silicagel (~1,5 g) và cô đến khô. Chuyển huyền phù silicagel vào hộp chứa DASi™-12 ở đỉnh cột silicagel 4 g được cân bằng trước. Sắc ký qua sự rửa giải bằng gradien của etyl axetat từ 50% đến 100% trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3 mg, 6,95  $\mu\text{mol}$ , hiệu suất 42,7%). MS (ESI-)  $m/z$  430  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,38 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,04 – 8,00 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,43 (s, 2H), 4,93 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,90 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H).

Ví dụ 6

2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Khuấy dung dịch của iodobenzen (696 mg, 2,162 mmol), (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO, 45,0 mg, 0,288 mmol) và (5-(3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol (300 mg, 0,721 mmol, Ví dụ 1) trong 1,4-dioxan (20 ml) và nước (6,00 ml) ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút. Phân tích LC/MS cho thấy chủ yếu là sản phẩm mong muốn. Chiết hỗn hợp bằng 60 ml etyl axetat và 20 ml nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Khuấy nguyên liệu thô trong 20 ml etyl axetat, và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (177 mg, 0,458 mmol, hiệu suất 63,6%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,44 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,21 – 8,12 (m, 2H), 7,93 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 9,0, 1,2$  Hz, 2H), 7,30 (s, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  387 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ví dụ 7

(5-{3-amino-5-[4-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Bước 1: axit 3-amino-5-((4-(triflometyl)phenyl)thio)picolinic

Sục dung dịch của axit 3-amino-5-bromopicolinic (15,00 g, 69,1 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (150 ml) và 4-(triflometyl)benzenthio (11,37 ml, 83 mmol) bằng  $N_2$  trong thời gian 20 phút. Bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (24,14 ml, 138 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 100 °C dưới khí  $N_2$  trong thời gian 4 giờ. Rót từ từ phản ứng vào hỗn hợp của 150 ml nước và 20 ml dung dịch HCl trong nước 1 M, mà đã được làm lạnh xuống 0 °C. Rửa chất rắn tạo thành trong bình thót cổ chứa hỗn hợp phản ứng bằng nước (100 ml) và dầu mỡ (30 ml x 3), và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19,5 g, 61,4 mmol, hiệu suất 89%). MS (ESI+)  $m/z$  315,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 2: axit 3-amino-5-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)picolinic

Hòa tan axit 3-amino-5-((4-(triflometyl)phenyl)thio)picolinic (2,000 g, 6,36 mmol) trong axit trifloaxetic (TFA, 15 ml) và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 0 °C bằng bể nước đá. Tiếp theo, bổ sung  $H_2O_2$  (2,60 ml, 25,5 mmol, 30% trong nước) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp ấm lên đến 20 °C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Pha loãng bột nhão bằng hỗn hợp của axit axetic 1% trong nước. Thu được huyền phù và tiếp đó lọc hỗn hợp. Rửa chất rắn đã được thu gom bằng hỗn hợp axit axetic 1%/nước và sau đó là điclorometan/metanol (10/1, 20 ml). Làm khô chất rắn dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,96 g, 5,66 mmol, hiệu suất 89%).  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,28 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 8,06 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (s a, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  347 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 3: 3-amino-*N'*-(2-hydroxyaxetyl)-5-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)picolinohyđrazit

Bổ sung axit 3-amino-5-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)picolinic (3,00 g, 8,66 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ol (0,059 g, 0,433 mmol), và 2-hydroxyaxetohyđrazit (0,858 g, 9,53 mmol) vào *N,N*-dimetylformamit (20 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25 °C trong 10 phút. Bổ sung tất cả 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-

ethylcarbodiimide hydrochloride (2,491 g, 13,00 mmol) trong một lần. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước (20 ml). Lọc hỗn hợp, rửa bằng ethyl acetate (3 x 10 ml), và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,4 g, 7,96 mmol, hiệu suất 92%); MS (ESI+)  $m/z$  419,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 4: 3-amino-5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-*N'*-(2-(((triisopropylsilyl)oxy)acetyl)picolinohydrazide

Bổ sung triethylamine (5,00 ml, 35,9 mmol) vào hỗn hợp của 3-amino-*N'*-(2-hydroxyacetyl)-5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazide (6,00 g, 14,34 mmol) trong *N,N*-dimethyl formamide (50 ml). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0 °C, và bổ sung trifluoromethyl triisopropylsilanesulfonate (5,03 ml, 18,64 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20 °C trong 3 giờ. Bổ sung nước (100 ml). Lọc chất rắn, rửa bằng nước (50 ml x 2), rửa bằng ethyl acetate (2 x 15 ml), và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,2 g, 12,53 mmol, hiệu suất 87%). MS (ESI+)  $m/z$  575,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 5: 5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-2-(5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridine-3-amine

Nạp vào bình thót cổ ba đáy tròn 250 ml lắp với nam châm khuấy với 3-amino-5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-*N'*-(2-(((triisopropylsilyl)oxy)acetyl)picolinohydrazide (3,50 g, 6,09 mmol) và để dưới khí N<sub>2</sub>. Bổ sung *N,N*-dimethylpyridine-4-amine (0,074 g, 0,609 mmol), 4-methylbenzen-1-sulfonyl chloride (1,742 g, 9,14 mmol), và acetonitrile (35 ml), tạo ra bột nhão. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 50 °C. Bổ sung từ từ *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (3,72 ml, 21,32 mmol) qua bơm tiêm (nhiệt độ bên trong tăng lên đến 50 °C trong quá trình bổ sung) làm cho hỗn hợp phản ứng trở nên đồng nhất. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp, và bổ sung nước (15 ml). Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn bằng nước (15 ml x 2) và methanol (2 x 10 ml). Làm khô chất rắn dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,2 g, 5,12 mmol, hiệu suất 84%). MS (ESI+)  $m/z$  557,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 6: 5-(3-amino-5-[4-(trifluoromethyl)benzen-1-sulfonyl]pyridine-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanol

Trộn dung dịch của 5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)-2-(5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridine-3-amine (5,80 g, 10,42

mmol) trong axetonitril (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Bổ sung tetra-*N*-butylamoni florua (TBAF 1,0 M, 10,94 ml, 10,94 mmol) trong tetrahydrofuran. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, cô phản ứng đến khoảng 10 ml. Bổ sung nước (30 ml). Lọc chất rắn, và rửa bằng nước (2 x 30 ml) và metanol (15 ml x 3). Làm khô chất rắn trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,57 g, 8,92 mmol, hiệu suất 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 401,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 8

5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

Bước 1: 2-(2-(3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinoyl)hydrazinyl)-2-oxoaxetamit

Nạp vào lọ 20 ml với axit 3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinic (0,5 g, 1,380 mmol, Bước 2 Ví dụ 1), 2-hydrazinyl-2-oxoaxetamit (0,213 g, 2,070 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ol (9,39 mg, 0,069 mmol), và *N,N*-dimetylformamit (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung tất cả 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua (0,397 g, 2,070 mmol) trong một lần, và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian một giờ. Bổ sung nước (8 ml). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,431 g, 0,963 mmol, hiệu suất 69,8%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,53 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 448 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 2: 5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

Nạp vào lọ 20 ml với 2-(2-(3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinoyl)hydrazinyl)-2-oxoaxetamit (390 mg, 0,872 mmol, Bước 1), 4-dimetylaminopyridin (10,65 mg, 0,087 mmol), *p*-toluensulfonyl clorua (316 mg, 1,656 mmol), và axetonitril (5,1 ml). Gia nhiệt bột nhào thu được ở nhiệt độ 45



°C. Bổ sung từng giọt bazơ Hunig (*N,N*-điisopropyletylamin, 0,533 ml, 3,05 mmol) từ từ và tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian hai giờ. Bổ sung nước (8 ml) và khuấy bột nhão trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lọc chất rắn qua giấy bằng cách sử dụng trọng lực. Hòa tan chất rắn trong 5 ml DMSO với nhiệt ở 60 °C, để nguội, và lọc. Làm khô chất rắn thu được trong chân không trong thời gian 16 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục tinh khiết (180 mg, 0,420 mmol, hiệu suất 48,1%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 2H), 7,32 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 430 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 9

{5-[3-amino-5-(4-flobenzen-1-sulfonyl)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metanol

##### Bước 1: axit 3-amino-5-((4-flophenyl)thio)picolinic

Khuấy axit 3-amino-5-bromopicolinic (5 g, 23,04 mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (50 ml). Bổ sung 4-flobenzenthio (3,54 g, 27,6 mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (8,05 ml, 46,1 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng. Rót từ từ hỗn hợp vào nước đá, và điều chỉnh độ pH về 5 bằng dung dịch HCl trong nước 1N. Lọc chất rắn và rửa bằng nước lạnh, sau đó là ete dầu mỏ, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,6 g, 20,77 mmol, hiệu suất 90%); MS (ESI+) *m/z* 265,7 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Bước 2: axit 3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)picolinic

Hòa tan axit 3-amino-5-((4-flophenyl)thio)picolinic (3 g, 11,35 mmol) trong axit trifloaxetic (21 ml) và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 0 °C bằng bể nước đá. Bổ sung hydro peroxit (4,64 ml, 45,4 mmol, 30% trong nước) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp ấm lên đến 20 °C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng hỗn hợp của axit axetic 1% trong nước (150 ml). Thu được huyền phù mà sau đó được lọc. Rửa chất rắn đã được thu gom bằng nước đá (200 ml), và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,0 g, 10,02 mmol, hiệu suất 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (s a, 2H); MS (ESI+) *m/z* 297,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 3: 3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)-*N'*-(2-hydroxyaxetyl)picolinohydrazit

Khuấy axit 3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)picolinic (5 g, 16,88 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (0,115 g, 0,844 mmol) và 2-hydroxyaxetohydrazit (1,672 g, 18,56 mmol) trong dimetyl formamit (30 ml) ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 10 phút. Bổ sung tất cả 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (4,85 g, 25,3 mmol) trong một lần ở nhiệt độ bên trong là 25 °C. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 10 phút, và gia nhiệt lên 45 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước đá và khuấy trong thời gian 3 giờ. Thu gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng nước đá để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,7 g, 14,70 mmol, hiệu suất 87%). MS (ESI+)  $m/z$  369,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 4: 3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)-*N'*-(2((triisopropylsilyl)oxy)axetyl)picolinohydrazit

Khuấy dung dịch của 3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)-*N'*-(2-hydroxyaxetyl)picolinohydrazit (6,2 g, 16,83 mmol) trong *N,N*-dimetyl formamit (45 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Bổ sung trietylamin (7,04 ml, 50,5 mmol), và bổ sung từ từ triisopropylsilyl triflometansulfonat (8,77 g, 28,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20 °C trong 16 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước đá và khuấy trong thời gian 2 giờ. Thu gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng nước đá để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,5 g, 15,39 mmol, hiệu suất 91%). MS (ESI+)  $m/z$  525,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 5: 5-((4-flophenyl)sulfonyl)-2-(5-(((triisopropylsilyl)oxy)metyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-amin

Khuấy dung dịch của 3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)-*N'*-(2-((triisopropylsilyl)oxy)axetyl)picolinohydrazit (4 g, 7,62 mmol), *N,N*-đimetylpyridin-4-amin (0,931 g, 7,62 mmol) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (1,453 g, 7,62 mmol) trong axetonitril (40 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 45 °C. Bổ sung từ từ *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,985 g, 7,62 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 2 giờ, và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,8 g, 7,13 mmol, hiệu suất 93%). MS (ESI+)  $m/z$  507,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Bước 6: (5-(3-amino-5-((4-flophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Khuấy hỗn hợp của 5-((4-flophenyl)sulfonyl)-2-(5-(((triisopropylsilyl)oxy)metyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-amin (8 g, 15,79 mmol) trong thời gian 5 phút trong axetonitril (120 ml). Bổ sung tetra-*N*-butylamoni florua (18,95 ml, 18,95 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từ từ dung dịch của 0,53 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85% trong 75 ml nước vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy bột nhão thu được ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 3 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng 35 ml dung dịch 1:5 (thể tích/thể tích) của CH<sub>3</sub>CN/nước, rửa bằng 15 ml nước, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,06 g, 14,15 mmol, hiệu suất 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 2H), 6. (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); MS (ESI+) *m/z* 351,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 10

2-(5-xyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Bước 1: tert-butyl 2-(3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinoyl)hydrazincarboxylat

Bổ sung vào lọ 20 ml axit 3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinic (100 mg, 0,276 mmol) trong *N,N*-dimetylxetamit (4 ml). Bổ sung 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (115 mg, 0,304 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,145 ml, 0,828 mmol), sau đó là tert-butyl hydrazincarboxylat (43,8 mg, 0,331 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới luồng khí nitơ. Pha loãng phần cặn bằng 4 ml etyl axetat và rửa bằng nước (1x 5 ml). Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silicagel (bằng cách sử dụng etyl axetat trong heptan làm gradien, 5-100%, cột 4 g) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,18 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Bước 2: 3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit

Bổ sung axit trifloaxetic (1 ml, 12,98 mmol) vào *tert*-butyl 2-(3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinoyl)hydrazincarboxylat, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới luồng khí nitơ. Tạo huyền phù nguyên liệu thô trong 1 ml heptan và khuấy qua đêm. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.  $^1\text{H}$  RMN (501 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  : $\text{D}_2\text{O}$  = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,25 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,82 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dq,  $J$  = 7,9, 1,1 Hz, 2H).

Bước 3: 3-amino-*N'*-(xyclohexancarbonyl)-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit

Bổ sung vào lọ 4 ml axit xyclohexancarboxylic (25,7 mg, 0,201 mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (70,0 mg, 0,184 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,088 ml, 0,502 mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (1 ml). Bổ sung 3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit (63 mg, 0,167 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng quy trình tinh chế TFA6 pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, hiệu suất 24,6%).  $^1\text{H}$  RMN (501 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  : $\text{D}_2\text{O}$  = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,24 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 2H), 7,76 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 3H), 1,62 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1H), 1,43 – 1,12 (m, 6H).

Bước 4: 2-(5-xyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Trong lọ 4 ml, bổ sung 3-amino-*N'*-(xyclohexancarbonyl)-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit (20 mg, 0,041 mmol) vào axetonitril (1 ml). Bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (15,68 mg, 0,082 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,022 ml, 0,123 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng chỉ hoàn thành 50% theo HPLC, do đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 65 °C qua cuối tuần. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp bằng cách sử dụng phương pháp HPLC/MS điều chế TFA6 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,2 mg, hiệu suất 27%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  : $\text{D}_2\text{O}$  = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,43 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,89 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J$  = 8,8, 1,2 Hz, 2H),

3,17 – 3,27 (m, 1H), 2,05 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,83 – 1,20 (m, 8H); MS (APCI+)  $m/z$  469,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 11

2-{5-[(*S*)-metoxy(phenyl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit (*S*)-2-metox-2-phenylaxetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,42 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,90 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,52 – 7,36 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  506,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 12

2-{5-[(xyclopropylmetoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-(xyclopropylmetoxy)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,09 – 0,94 (m, 1H), 0,56 – 0,40 (m, 2H), 0,24 – 0,15 (m, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  471,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 13

2-[5-(phenoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-phenoxyaxetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,34 (dd,  $J = 8,8, 7,3$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H), 7,03 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,51 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  492,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 14

2-{5-[(xyclopentylloxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-(xyclopentyloxy)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  :  $\text{D}_2\text{O}$  = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,45 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 1,83 – 1,39 (m, 8H); MS (APCI+)  $m/z$  485,0 (M+H) $^+$ .

Ví dụ 15

5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-{5-[(triflometoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-(triflometoxy)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  :  $\text{D}_2\text{O}$  = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 2H), 5,62 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  484,9 (M+H) $^+$ .

Ví dụ 16

2-(5-{[(oxolan-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$  :  $\text{D}_2\text{O}$  = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,45 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 3,79 – 3,59 (m, 4H), 2,14 – 1,76 (m, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  486,9 (M+H) $^+$ .

Ví dụ 17

2-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Bước 1: 3-amino-*N'*-(2-(2-metoxyetoxy)axetyl)-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit

Bổ sung vào lọ 4 ml axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic (0,4 M trong *N,N*-đimetylaxetamit, 199  $\mu\text{l}$ , 0,08 mmol, 1,5 đương lượng) và 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (0,12 M trong *N,N*-đimetylaxetamit, 500  $\mu\text{l}$ , 0,063 mmol, 1,2 đương lượng). Bổ sung 3-amino-5-((4-

(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohyđrazit từ Bước 2 trong Ví dụ 10 (0,10 M trong *N,N*-đimetylaxetamit, 500  $\mu$ l, 0,053 mmol, 1,0 đương lượng), sau đó là *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (27  $\mu$ l, 0,16 mmol, 3,0 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng quy trình pha đảo TFA6 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: 2-{5-[(2-metoxietoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Chuyển hợp chất từ Bước 1 vào lọ 4 ml và bổ sung toluen (500  $\mu$ l). Bổ sung chất phản ứng Lawesson (32 mg, 0,08 mmol, 1,5 đương lượng) nguyên chất vào lọ và gia nhiệt phản ứng lên 110 °C trong thời gian 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới luồng khí nitơ. Bổ sung nước và điclotetan và xoay hỗn hợp. Loại bỏ pha hữu cơ, làm khô dưới luồng khí nitơ, và hoàn nguyên trong DMSO/CH<sub>3</sub>OH. Tinh chế nguyên liệu thô bằng cách sử dụng phương pháp HPLC/MS đảo pha AA7 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,4 mg, hiệu suất 25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 490,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 18

*N*-[(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metyl]xyclopropanecarbothioamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-(xyclopropanecarboxamido)axetic thay cho axit 2-(2-metoxietoxy)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 1,12 – 0,99 (m, 2H), 0,99 – 0,84 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 515,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 19

2-{5-[(*S*)-metoxy(phenyl)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit (*S*)-metoxy-phenyl-axetic thay cho axit 2-(2-metoxietoxy)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400

MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,38 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,52 – 7,31 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 3,41 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  522,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 20

(2*S*)-2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit (*R*)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoic thay cho axit 2-(2-metoxymetoxi)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 3H), 1,86 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  514,7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 21

2-{5-[(1*R*)-1-metoxymetyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit (*R*)-2-metoxipropanoic thay cho axit 2-(2-metoxymetoxi)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,26 – 4 (m, 2H), 7,90 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 4,88 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,55 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  460,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 22

2-[5-(1-metoxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-metoxipropanoic thay cho axit 2-(2-metoxymetoxi)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 4,88 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,56 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  460,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 23

2-{5-[(1*S*)-1-metoxymetyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit (*S*)-2-metoxypromanoic thay cho axit 2-(2-metoxietoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 : \text{D}_2\text{O} = 9:1$  (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 4,88 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,56 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  460,9 (M+H) $^+$ .

#### Ví dụ 24

2-{5-[(xyclopropylmetoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-(xyclopropylmetoxy)axetic thay cho axit 2-(2-metoxietoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 : \text{D}_2\text{O} = 9:1$  (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,78 – 7,55 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,42 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,13 – 0,86 (m, 1H), 0,58 – 0,43 (m, 2H), 0,29 – 0,11 (m, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  486,9 (M+H) $^+$ .

#### Ví dụ 25

2-[5-(etoxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-etoxiaxetic thay cho axit 2-(2-metoxietoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 : \text{D}_2\text{O} = 9:1$  (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,90 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,62 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  460,9 (M+H) $^+$ .

#### Ví dụ 26

2-[5-(metoxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-metoxiaxetic thay cho axit 2-(2-metoxietoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 : \text{D}_2\text{O} = 9:1$  (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,91 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,42 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  446,8(M+H) $^+$ .

## Ví dụ 27

2-(5-{[(pyridin-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-(pyridin-3-yloxy)axetic hydroclorua thay cho axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D $_2$ O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,61 – 8,54 (m, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J$  = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,72 – 7,56 (m, 3H), 5,79 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  509,8 (M+H) $^+$ .

## Ví dụ 28

5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]-2-{5-[(triflometoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-(triflometoxy)axetic thay cho axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D $_2$ O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,41 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,93 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 5,70 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  500,8 (M+H) $^+$ .

## Ví dụ 29

2-(5-{[(oxolan-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)axetic thay cho axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D $_2$ O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,13 (m, 2H), 7,90 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  502,9 (M+H) $^+$ .

## Ví dụ 30

2-{5-[(diflometoxy)metyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit 2-(diflometoxy)axetic thay cho axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,41 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$  = 8,9, 1,1 Hz, 2H), 6,88 (t,  $J$  = 74,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  482,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 31

2-(5-{[(2*S*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit (*S*)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetic thay cho axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,39 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 3,86 – 3,61 (m, 2H), 3,44 – 3,18 (m, 2H), 2,03 (dd,  $J$  = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,54 (dd,  $J$  = 12,2, 7,6 Hz, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  486,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 32

2-(5-{[(2*R*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 17, axit (*R*)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetic thay cho axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,39 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 4,24 – 4,11 (m, 1H), 3,85 – 3,58 (m, 2H), 3,42 – 3,18 (m, 2H), 2,03 (dq,  $J$  = 13,1, 6,8 Hz, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,62 – 1,45 (m, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  486,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 33

2-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-(2-metoxyetoxy)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,44 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,70 – 3,66 (m, 2H), 3,50 – 3,47 (m, 2H), 3,23 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  474,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 34

2-{5-[(1*R*)-1-metoxymetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit (*R*)-2-metoxypromanoic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,60 (m, 2H), 4,82 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 35

2-{5-[(1*S*)-1-metoxymetyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit (*S*)-2-metoxypromanoic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 4,81 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,8(M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 36

2-[5-(etoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-etoxypromanoic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,59 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 37

2-[5-(metoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-metoxypromanoic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* =

2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,38 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  430,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 38

2-(5-{[(pyridin-3-yl)oxy]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-(pyridin-3-yloxy)axetic hydroclorua thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,52 – 8,38 (m, 3H), 8,31 – 8,24 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 4,7 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  493,8(M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 39

2-{5-[(diflometoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit 2-(diflometoxy)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 6,87 (t, *J* = 73,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  466,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 40

2-(5-{[(2*S*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit (*S*)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 – 8,11 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,65 – 3,57 (m, 2H), 3,28 – 3,02 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,76 (m, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  470,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 41

2-(5-{[(2*R*)-oxolan-2-yl]metyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 10, axit (*R*)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)acetic thay cho axit xyclohexancarboxylic. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,24 – 3,08 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 42

1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethan-1-ol

Bước 1: (*S*)-3-amino-*N'*-(2-hydroxypropanoyl)-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit

Bổ sung vào trong lọ 4 ml axit (*S*)-2-hydroxypropanoic (10,8 mg, 0,12 mmol, 1,5 đương lượng) và 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (36,4 mg, 0,10 mmol, 1,2 đương lượng) trong *N,N*-dimetylaxetamid (1,0 ml). Bổ sung 3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinohydrazit từ Ví dụ 10 Bước 2 (30,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 đương lượng), sau đó là *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (42 μl, 0,24 mmol, 3,0 đương lượng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh chế phản ứng bằng cách sử dụng phương pháp đảo pha TFA10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: (*S*)-3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)-*N'*-(2-((triisopropylsilyl)oxy)propanoyl)picolinohydrazit

Tạo huyền phù nguyên liệu đã được tinh chế từ Bước 1 trong 500 μl điclorometan. Bổ sung trietylamin (30 μl, 0,21 mmol, 2,5 đương lượng) sau đó là TIPS Triflat (triisopropylsilyl triflometansulfonat, 50 μl, 0,21 mmol, 2,5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa hỗn hợp phản ứng hai lần bằng nước. Lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và lọc. Cô dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: (*S*)-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)-2-(5-(1-((triisopropylsilyl)oxy)etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-amin

Hòa tan phần cặn từ Bước 2 trong 500  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_3\text{CN}$ . Bổ sung các dung dịch dự trữ 4-(đimethylamino)pyridin (0,007 M, 1 ml, 0,007 mmol, 0,1 đương lượng) và *p*-toluensulfonyl clorua (0,14 M, 1 ml, 0,14 mmol, 1,9 đương lượng), sau đó là diisopropyletylamin (50  $\mu\text{l}$ , 0,29 mmol, 4,0 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 1 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp qua pha đảo bằng cách sử dụng phương pháp TFA8.

Bước 4: 1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethan-1-ol

Hòa tan hợp chất từ Bước 3 trong tetrahydrofuran (500  $\mu\text{l}$ ). Bổ sung tetrabutylamoni florua (1 M trong tetrahydrofuran, 70  $\mu\text{l}$ , 0,07 mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng đến khi hoàn thành theo LC. Tinh chế hỗn hợp phản ứng qua phương pháp HPLC/MS đảo pha điều chế TFA8. Sau khi tinh chế, mẫu vẫn chứa muối tetrabutylamoni vết và được tinh chế lại bằng cách sử dụng cùng phương pháp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.  $^1\text{H}$  RMN (501 MHz,  $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$  (v/v))  $\delta$  ppm 8,44 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 5,05 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 1,54 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  430,9 (M+H) $^+$ .

Ví dụ 43

2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 42, axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic thay cho axit (*S*)-2-hydroxypropanoic.  $^1\text{H}$  RMN (501 MHz,  $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O} = 9:1$  (v/v))  $\delta$  ppm 8,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 1,61 (s, 6H); MS (APCI+)  $m/z$  444,9 (M+H) $^+$ .

Ví dụ 44

(1*S*)-1-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-phenyletan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 42, axit (*S*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoic thay cho axit (*S*)-2-hydroxypropanoic.  $^1\text{H}$  RMN

(400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,91 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 5H), 5,12 (t,  $J$  < 37920/g > 7,2 Hz, 1H), 3,20 (dd,  $J$  = 7,1, 4,7 Hz, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  506,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 45

(S)-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(phenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 42, axit (S)-2-hydroxy-2-phenylaxetic thay cho axit (S)-2-hydroxypropanoic. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,40 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,88 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 6,11 (s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  492,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 46

2-[3-(2-metoxypropan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Bổ sung vào lọ 4 ml axit 3-amino-5-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)picolinic (60,4 mg, 0,167 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-dimetyl axetamit (1 ml). Bổ sung 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (69,7 mg, 0,183 mmol, 1,1 đương lượng) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,087 ml, 0,500 mmol, 3,0 đương lượng), sau đó là (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxy-2-metylpropanimidamit (26,4 mg, 0,2 mmol, 1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, ở thời điểm đó nó đã hoàn thành theo LC/MS. Loại bỏ dung môi dưới luồng khí nitơ. Pha loãng phần cặn bằng 2 ml diclometan và rửa bằng nước (1x 5 ml). Pha loãng phần cặn từ bước thứ nhất bằng 1 ml tetrahydrofuran. Bổ sung tetrabutylamoni hydroxit (40% theo khối lượng trong nước, 108 mg, 0,167 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Loại bỏ dung môi dưới luồng khí nitơ. Hòa tan phần cặn trong 0,5 ml CH<sub>3</sub>CN và bổ sung vào 4 ml nước đang được khuấy trong thời gian 30 phút. Loại bỏ nước bằng pipet, và hòa tan chất rắn trong DMSO và tinh chế trên HPLC/MS pha đảo bằng cách sử dụng phương pháp TFA8. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,47 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 7,99 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MS (APCI+)  $m/z$  458,8 (M+H)<sup>+</sup>.



## Ví dụ 47

2-[3-(1-metoxyletyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxy-2-metoxi-propanamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxi-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 4,69 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 48

2-[3-(oxan-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxytetrahydropyran-4-carboxamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxi-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 3,96 – 3,88 (m, 2H), 3,50 (td, *J* = 11,5, 2,3 Hz, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 470,8 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 49

2-{3-[(4-flophenoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, 2-(4-flophenoxy)-*N'*-hydroxy-axetamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxi-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,20 – 7,06 (m, 4H), 5,38 (s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 510,8 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 50

2-[3-(xyclopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, 2-xyclopropyl-*N'*-hydroxy-axetamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxy-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,19 – 1,14 (m, 1H), 0,58 – 0,49 (m, 2H), 0,32 – 0,24 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 440,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 51

2-{3-[(oxolan-2-yl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxy-2-tetrahydrofuran-2-yl-axetamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxy-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 4,29 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,80 – 3,74 (m, 1H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 1H); MS (APCI+) *m/z* 470,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 52

2-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxyxyclopropancoarboxamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxy-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> :D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 – 8,13 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,19 – 1,09 (m, 2H), 1,10 – 1,01 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 426,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 53

2-[3-(oxolan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxytetrahydrofuran-3-carboxamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxymethylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 4H), 2,42 – 2,15 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 456,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 54

2-(3-*tert*-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxy-2,2-dimethyl-propanamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxymethylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 442,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 55

2-[3-(2-metoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxy-3-metoxymethylpropanamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxymethylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 3,78 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 444,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 56

2-[3-(metoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N'*-hydroxy-3-metoxymethylacetamidin thay cho (*Z*)-*N'*-hydroxy-2-metoxymethylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai. <sup>1</sup>H

RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ :D $_2$ O = 9:1 (v/v))  $\delta$  ppm 8,47 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,27 – 8,18 (m, 2H), 7,98 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,42 (s, 3H); MS (APCI+)  $m/z$  430,9 (M+H) $^+$ .

Ví dụ 57

(5-{3-amino-4-clo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Hòa tan {5-[3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-metanol (200 mg, 0,48 mmol) trong axit axetic (5 ml). *Bổ sung* *N*-closuxinimit (CAS: 128-09-6, 640 mg, 4,8 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước, và lọc huyền phù thu được để tạo ra 250 mg nguyên liệu thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC điều chế pha đảo (97% NH $_4$ HCO $_3$  10 mM/độ pH 10, 3% CH $_3$ CN) để tạo ra hai chất đồng phân regioisome, Ví dụ 57 và Ví dụ 64. Ví dụ 57:  $^1$ H RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,34 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,45 (s a, 2H), 6,03 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+)  $m/z$  451 [M+H] $^+$ . Ví dụ 64:  $^1$ H RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 6,07 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), MS (ESI+)  $m/z$  451 [M+H] $^+$ .

Ví dụ 58

(5-{3-amino-5-[3-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Bước 1: metyl 2-triisopropylsilyloxyaxetat

Bổ sung tri-isopropylclorua (CAS: 13154-24-0, 228 ml, 1067 mmol) vào dung dịch của metyl-glycolat (CAS: 96-35-5, 80 g, 889 mmol) và imidazol (CAS: 288-32-4, 182 g, 1067 mmol) trong *N,N*-đimetylformamit khô (1 l) dưới khí N $_2$ . Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, sắc ký lớp mỏng (etyl axetat/ete dầu mỏ, 35:65) cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn của nguyên liệu bắt đầu. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng 1,5 l dung dịch NaHCO $_3$  bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp thu được bằng dietyl ete. Rửa tiếp lớp hữu cơ bằng 1,4 l HCl trong nước 2N (2,8 mol), 0,5 l H $_2$ O, và 1 l nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na $_2$ SO $_4$ , lọc và cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục thô mà được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo.

### Bước 2: 2-triisopropylsilyloxyacetohydrazit

Hòa tan methyl 2-triisopropylsilyloxyacetat (199 g, 889 mmol) trong tetrahydrofuran (1 l). Bổ sung hydrazin monohydrat (CAS: 7803-57-8, 35%khối lượng/khối lượng, 203 ml, 2,222 mol), và làm hồi lưu hỗn hợp. Sau khi khuấy qua đêm ở dòng hồi lưu, sắc ký lớp mỏng (etyl axetat/ete dầu mỏ, 5:95) cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn của nguyên liệu bắt đầu. Để hỗn hợp phản ứng nguội và làm dừng bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa trong nước (1,5 l). Chiết dung dịch thu được bằng dietyl ete (4 x 500 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, và cô đến khô để tạo ra 191 g nguyên liệu thô dưới dạng chất rắn dạng sáp. Kết tủa từ etyl axetat/heptan (5%, 500 ml), tạo ra 122 g hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (d, J=4,3 Hz, 2H), 1,19-1,05 (m, 21H).

### Bước 3: axit 3-amino-5-(3-triflometoxy-phenylsulfanyl)-pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của axit 3-amino-5-bromo-pyridin-2-carboxylic (CAS: 870997-85-6, 500 mg, 2,3 mmol), 3-(triflometoxy) benzenthiol (CAS: 220239-66-7, 534 mg, 2,76 mmol) và 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,344 ml, 2,3 mmol) được điều chế trong *N,N*-dimetylaxetamid (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 45 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng (Biotage, SW phiên bản 2.2). Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO<sub>3</sub> bão hòa trong nước, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 783 mg hợp chất nêu ở đề mục.

### Bước 4: axit 3-amino-5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic

Hòa tan axit 3-amino-5-(3-triflometoxy-phenylsulfanyl)-pyridin-2-carboxylic (783 mg, 2,37 mmol) trong axit trifloaxetic (5 ml), và làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 0 °C bằng bể nước đá. Tiếp theo, bổ sung H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% trong nước, 0,968 ml, 9,48 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng axit axetic 1% trong nước (10 ml). Thu được huyền phù mà sau đó được lọc. Rửa chất rắn đã được thu gom bằng axit axetic 1% sau đó là ete dầu mỏ để tạo ra 652 mg hợp chất nêu ở đề mục.

### Bước 5: axit 3-amino-5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic *N'*-(2-triisopropylsilyloxy-axetyl)-hydrazit

Bổ sung diisopropyletylamin (0,323 ml, 1,86 mmol), *N*-[(dimetylamin)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-ylmetylen]-*N*-metylmethanaminium hexaflophosphat *N*-

oxit (354 mg, 0,93 mmol) và 2-triisopropylsilyloxyaxetohydrazit (231 mg, 0,93 mmol) vào dung dịch điclotetan (10 ml) chứa axit 3-amino-5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic (336 mg, 0,93 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng đến khi phản ứng hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng điclotetan. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO<sub>3</sub>, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 540 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 6: 5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-2-(5-triisopropylsilyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-ylamin

Trộn axit 3-amino-5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-carboxylic *N'*-(2-triisopropylsilyl oxy-axetyl)-hydrazit (540 mg, 0,91 mmol) với tosyl clorua (522 mg, 2,74 mmol) và trietylamin (381 μl, 2,74 mmol) trong điclotetan dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 18 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng NaOH trong nước 1N và tiếp đó chiết bằng điclotetan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đến khô để tạo ra 670 mg nguyên liệu thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột (bằng cách sử dụng điclotetan làm chất rửa giải) để tạo ra 68 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 7: {5-[3-amino-5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-metanol

Hòa tan 5-(3-triflometoxy-benzensulfonyl)-2-(5-triisopropylsilyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-ylamin (68 mg, 0,12 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml). Bổ sung dung dịch của tetrabutyl amoni florua (CAS: 429-41-4, 1M trong tetrahydrofuran, 0,12 ml, 0,12 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Cô hỗn hợp. Làm dừng nguyên liệu thô bằng H<sub>2</sub>O, chiết bằng ethyl axetat, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 56 mg nguyên liệu thô. Sau khi tán nhỏ trong điclotetan, thu được 14 mg hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,02 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 59

(5-{3-amino-5-[2-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như mô tả trong Ví dụ 58, 2-(triflometoxy)-benzenthioi (CAS: 175278-01-0) thay cho 3-(triflometoxy) benzenthioi). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,02 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 60

5-amino-*N*-benzyl-6-[5-(hydroxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-metylpyridin-3-sulfonamit

Bước 1: axit 3-amino-5-bromo-pyridin-2-carboxylic *N'*-(2-triisopropylsilanyloxy-axetyl)-hydrazit

Bổ sung vào dung dịch điclometan (200 ml) chứa axit 3-amino-5-bromo-pyridin-2-carboxylic (CAS: 870997-85-6, 10 g, 46 mmol) diisopropyletylamin (16 ml, 92 mmol), *N*-[(đimetylamin)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-ylmetylen]-*N*-metylmethanaminium hexaflophosphat *N*-oxit (17,49 g, 46 mmol) và 2-triisopropylsilyloxyaxetohydrazit (11,35 g, 46 mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO<sub>3</sub> bão hòa trong nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, và cô để tạo ra 25,37 g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: axit 3-amino-5-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-pyridin-2-carboxylic *N'*-(2-triisopropylsilanyloxy axetyl)-hydrazit

Làm bay hơi bình đã được nạp bằng hỗn hợp của axit 3-amino-5-bromo-pyridin-2-carboxylic, *N'*-(2-triisopropylsilanyloxy-axetyl)-hydrazit (1 g, 2,2 mmol), diisopropyletylamin (0,768 ml, 4,4 mmol) và toluen (10 ml) và nạp bình phản ứng bằng argon. Tiếp theo, bổ sung sản phẩm cộng tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)-cloroform (68 mg, 0,07 mmol), Xantphos (4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetyl-xanthen, 76 mg, 0,13 mmol) và (4-metoxi-phenyl)-metanthiol (432 mg, 2,8 mmol)). Nạp bình phản ứng bằng argon một lần nữa và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút silic oxit (bằng cách sử dụng etyl axetat làm chất rửa giải) và cô để tạo ra 759 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: 5-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-2-(5-triisopropylsilanyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-ylamin

Trộn axit 3-amino-5-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-pyridin-2-carboxylic *N*-(2-triisopropylsilanyloxy axetyl)-hydrazit (160 mg, 0,29 mmol) với tosyl clorua (166 mg, 0,87 mmol) và trietylamin (0,121 ml, 0,87 mmol) trong điclotetan (10 ml) dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 ngày. Làm dừng hỗn hợp bằng NaOH trong nước 1N và tiếp đó chiết bằng điclotetan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đến khô để tạo ra 360 mg nguyên liệu thô. Tinh chế thêm nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (SiO<sub>2</sub>, cột 5 g, rửa giải bằng điclotetan) để tạo ra 69 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 4: 5-amino-6-(5-triisopropylsilanyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-sulfonyl clorua

Hỗn hợp của 5-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-2-(5-triisopropylsilanyloxymetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-ylamin (69 mg, 0,14 mmol) trong 2 ml hỗn hợp của CH<sub>3</sub>CN/axit axetic/H<sub>2</sub>O=7: 0,37: 0,18 được làm lạnh trong bể nước đá và được xử lý từng phần bằng 1,3-điclo-5,5-đimetylhydantoin (CAS: 118-52-5, 54 mg, 0,28 mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 90 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô để tạo ra 98 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 5: axit 5-amino-6-(5-triisopropylsilanyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-sulfonic benzyl-metyl-amit

Xử lý huyền phù của 5-amino-6-(5-triisopropylsilanyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-sulfonyl clorua (98 mg, 0,21 mmol) trong điclotetan (2 ml) bằng pyridin (0,051 ml, 0,63 mmol) và *N*-metyl-benzylamin (CAS: 103-67-3, 0,037 ml, 0,28 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột (SiO<sub>2</sub>, cột 2 g, điclotetan làm chất rửa giải) để tạo ra 36 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 6: 5-amino-*N*-benzyl-6-[5-(hydroxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-*N*-metyl-pyridin-3-sulfonamit

Hòa tan 5-amino-6-(5-triisopropylsilanyloxymetyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-sulfonic axit benzyl-metyl-amit (36 mg, 0,07 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml). Bổ sung dung dịch của tetrabutyl amoni florua (TBAF, CAS: 429-41-4, 1 M trong tetrahydrofuran, 0,02 ml, 0,02 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng



trong thời gian 10 phút. Cô hỗn hợp để loại bỏ hầu hết tetrahydrofuran. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng H<sub>2</sub>O, chiết bằng etyl axetat, làm khô (bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 18 mg sản phẩm thô. Tán nhỏ nguyên liệu thô thu được với diclometan để tạo ra 3 mg hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,04 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), MS (ESI+) *m/z* 376 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 61

{5-[3-amino-5-(benzensulfonyl)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}metanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như mô tả trong Ví dụ 58 3-benzenthioi (CAS: 108-98-5) thay cho 3-(triflometoxy) benzenthiol. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 333 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 62

(5-{3-amino-5-[4-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)metanol

Bước 1: 5-[4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl-2-[5-(triisopropylsilyloxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridin-3-amin

Bổ sung chất phản ứng Lawesson (CAS Number 19172-47-5, 155 mg, 0,38 mmol) vào huyền phù của 3-amino-5-[4-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl-*N'*-(2-triisopropylsilyloxyaxetyl) pyridin-2-carbohydrazit (200 mg, 0,35 mmol) trong toluen khô (8 ml) và làm hồi lưu dung dịch trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, làm khô (bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 178 mg nguyên liệu thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột (SiO<sub>2</sub>, cột 2 g, chất rửa giải là diclometan) để tạo ra 107 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: [5-[3-amino-5-[4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl-2-pyridyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl] metanol

Hòa tan 5-[4-(triflometyl)phenyl]sulfonyl-2-[5-(triisopropylsilyloxymetyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridin-3-amin (107 mg, 0,18 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml). Bổ sung dung dịch của tetrabutyl amoni florua (TBAF, CAS: 429-41-4, 1M trong

tetrahydrofuran, 0,18 ml, 0,18 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Cô hỗn hợp để loại bỏ hầu hết tetrahydrofuran. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng H<sub>2</sub>O, chiết bằng etyl axetat, làm khô (bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 140 mg nguyên liệu thô. Sau khi tán nhỏ với điclorometan, thu được 36 mg hợp chất nêu ở đề mục. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,29 (s a, 1H), 4,89 (s a, 2H), MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>, MS (ESI+) *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 63

(5-{3-amino-6-bromo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Hòa tan 5-[3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-metanol (200 mg, 0,48 mmol) trong axit axetic (5 ml). *Bổ sung* *N*-bromosuccinimide (NBS, 85 mg, 0,48 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. *Bổ sung* NBS thêm (170 mg, 0,41 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ nữa. Một lần nữa, lượng *bổ sung* của NBS được *bổ sung* (340 mg, 0,82 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, *bổ sung* nước và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng NaHCO<sub>3</sub> bão hòa trong nước. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô (bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô để tạo ra 380 mg nguyên liệu thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC điều chế pha đảo (bằng cách sử dụng hỗn hợp của các chất rửa giải, 97% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM/độ pH 10 3% CH<sub>3</sub>CN) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 63) và Ví dụ 66. Ví dụ 63: <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,45 (s a, 2H), 6,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]<sup>+</sup>. Ví dụ 66: <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 6,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (s a, 2H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 64

(5-{3-amino-6-clo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Hòa tan {5-[3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-metanol (200 mg, 0,48 mmol) trong axit axetic (5 ml). *Bổ sung*

*N*-closucxinimit (CAS: 128-09-6, 640 mg, 4,8 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước và lọc huyền phù thu được để tạo ra 250 mg sản phẩm thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC điều chế pha đảo (bằng cách sử dụng hỗn hợp của các chất rửa giải 97%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM/độ pH 10 3%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) để tạo ra cả hai chất đồng phân regioisome, Ví dụ 57 và hợp chất nêu ở đề mục. Ví dụ 64:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,68 (s, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 6,07 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,78 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), MS (ESI+)  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ví dụ 65

(5-{3-amino-5-[2-(propan-2-yl)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như mô tả trong Ví dụ 58 2-isopropylbenzenthionol (CAS: 6262-87-9) thay cho 3-(triflometoxy) benzenthionol.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,24 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,01 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H), MS (ESI+)  $m/z$  375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ví dụ 66

(5-{3-amino-4-bromo-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol

Hòa tan 5-[3-amino-5-(4-triflometoxy-benzensulfonyl)-pyridin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-metanol (200 mg, 0,48 mmol) trong axit axetic (5 ml). *Bổ sung* *N*-bromosucxinimit (NBS, 85 mg, 0,48 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. *Bổ sung* NBS thêm (170 mg, 0,41 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ nữa. Lượng *bổ sung* của NBS được *bổ sung* (340 mg, 0,82 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, *bổ sung* nước và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa trong nước. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô (bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), lọc, và cô để tạo ra 380 mg nguyên liệu thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC điều chế pha đảo (bằng cách sử dụng các chất rửa giải, 97%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM/độ pH 10 3%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục và Ví dụ 63. Ví dụ 63:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,34 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H),

7,45 (s a, 2H), 6,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+)  $m/z$  496  $[M+H]^+$ . Ví dụ 66:  $^1H$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,68 (s, 1H, ), 8,16 (d, 2H, ), 7,64 (m, 2H), 6,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (s a, 2H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), MS (ESI+)  $m/z$  496  $[M+H]^+$ .

Ví dụ 67

2-(5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)ethan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 46, *N*',3-dihiđroxypropanimidamit thay cho (Z)-*N*'-hiđroxy-2-metox-2-metylpropanimidamit và bằng cách tinh chế mẫu sau cả hai bước thứ nhất và thứ hai.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 4,83 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H). MS (APCI+)  $m/z$  431,0 (M+H) $^+$ .

Ví dụ sinh học

Danh mục chữ viết tắt dùng trong phần ví dụ sinh học: cAMP là adenosin monophosphat vòng; DMSO là dimetyl sulfoxit; D-PBS là nước muối đệm phosphat Dulbecco; và PBS là nước muối đệm phosphat.

*Thử nghiệm in vitro*

*Thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với đột biến CFTR-  $\Delta F508$*

Thử nghiệm dòng vào YFP halogenua đo độ chức của kênh Chất Điều Hòa độ dẫn Xuyên Màng trong bệnh xơ nang (CFTR) trong dòng tế bào biểu mô phế quản xơ nang CFBE41o-. Thử nghiệm được sử dụng để đánh giá khả năng của hợp chất để làm tăng khả năng mở của kênh CFTR hiện có ở màng. Nó sử dụng quan sát rằng biến thể protein huỳnh quang màu vàng (YFP) YFP H148Q, I152L, F47L có độ huỳnh quang về cơ bản bị làm dừng bởi ion halogenua như  $Cl^-$  và  $I^-$  (Galletta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220–224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87–90. doi:10.1038/nbt0102-87).

Nhằm đạt được mục đích này, tế bào CFBE41o- được cấy trong đĩa 384 giếng (3000 tế bào CFBE/giếng). Một ngày sau khi cấy, tế bào CFBE được chuyển nạp bằng vật truyền adenovirut mà định hướng sự biểu hiện của thể đột biến CFTR  $\Delta F508$  và của chất báo cáo YFP. Ủ tế bào ở nhiệt độ 27 °C, CO<sub>2</sub> 5% trong 24 giờ sao cho cho phép sự cuộn gập và di chuyển thích hợp đến màng của kênh CFTR hoặc được xử lý bằng chất điều biến CFTR trong 24 giờ ở nhiệt độ 37 °C.

Ngày tiếp theo kênh CFTR được hoạt hóa bằng cách xử lý bằng chất cảm ứng CAMP forskolin (10,67  $\mu$ M) và hợp chất thử nghiệm trong 1xD-PBS trong tổng thể tích bằng 30  $\mu$ l (của hãng Gibco, Cat n# 14090-041) trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung 30  $\mu$ l dung dịch iốtua sau đây (375 mM NaI, 7,5 mM KI, 1,76 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10,1 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 13,75 mM glucoza). Việc làm dừng được cảm ứng bằng I của huỳnh quang được ghi lại ngay lập tức sau khi phun iốtua trong 2 phút trên FDSS/ $\mu$ Cell (Hamamatsu). Khả năng của hợp chất để làm tăng sự mở kênh tương quan trực tiếp với sự giảm đi của huỳnh quang, và được biểu diễn dưới dạng (1-(độ huỳnh quang sau 36 giây (F)/độ huỳnh quang trước khi phun (F<sub>0</sub>))) và EC<sub>50</sub> được suy ra từ đồ thị (1-F/F<sub>0</sub>) so với nồng độ hợp chất.

Bảng I. EC<sub>50</sub> minh họa đo được bằng thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với CFTR-  $\Delta F508$  của hợp chất theo sáng chế.

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) | Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|------------|------------|-----------------------|
| 1          | 113,82     | 5,57                  | 34         | 102,19     | 21,34                 |
| 3          | 120,51     | 2,36                  | 35         | 98,52      | 20,83                 |
| 4          | 103,69     | 1,8                   | 36         | 102,93     | 12,27                 |
| 5          | 58,29      | >667                  | 37         | 119,85     | 28,66                 |
| 6          | 86,03      | 78,11                 | 38         | 109,05     | 223,95                |
| 7          | 109,69     | 5,8                   | 39         | 119,45     | 9,88                  |
| 8          | 93,73      | 299,95                | 40         | 106,65     | 36,75                 |
| 9          | 104,65     | 96,75                 | 41         | 96,97      | 41,3                  |
| 10         | 106,5      | 14,87                 | 42         | 109,65     | 1,57                  |

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) | Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|------------|------------|-----------------------|
| 11         | 109,82     | 35,07                 | 43         | 110,8      | <0,77                 |
| 12         | 100,38     | 8,52                  | 44         | 105,25     | 1,63                  |
| 13         | 100,57     | 327,1                 | 45         | 109,25     | 1,13                  |
| 14         | 116,8      | 67,87                 | 46         | 82,3       | >1660                 |
| 15         | 113,65     | 6,94                  | 47         | 59,4       | >1660                 |
| 16         | 110,75     | 78,12                 | 48         | 6,28       | >4990                 |
| 17         | 117,3      | 11,39                 | 49         | 29,2       | >3325                 |
| 18         | 106,2      | 9,09                  | 50         | 45,59      | >1660                 |
| 19         | 97,54      | 349,8                 | 51         | 23,23      | >3325                 |
| 20         | 97,45      | 8,12                  | 52         | 3,42       | >4990                 |
| 21         | 109,42     | 8,54                  | 53         | 15,28      | >4990                 |
| 22         | 112,9      | 15,17                 | 54         | 12,02      | >4990                 |
| 23         | 100,92     | 37,09                 | 55         | 2,76       | >4990                 |
| 24         | 100,82     | 13,75                 | 57         | 93,64      | 2,41                  |
| 25         | 104,42     | 4,4                   | 58         | 104,91     | 3,51                  |
| 26         | 101,69     | 3,33                  | 59         | 106,56     | 4,25                  |
| 27         | 96,45      | 150,75                | 60         | 122,9      | 15,31                 |
| 28         | 50,3       | 1660                  | 61         | 97,36      | 97,4                  |
| 29         | 102,9      | 16,04                 | 62         | 113        | <0,44                 |
| 30         | 94,98      | 3,61                  | 63         | 109,95     | <0,39                 |
| 31         | 102,85     | 36,92                 | 64         | 122        | <0,46                 |
| 32         | 105,02     | 36,55                 | 65         | 106,55     | <1,05                 |
| 33         | 103,5      | 39,84                 | 66         | <1,18      | 100,47                |

*Thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với đột biến CFTR-G551D*

Thử nghiệm dòng vào YFP halogenua đo độ chức của kênh Chất Điều Hòa Độ Dẫn Xuyên Màng Trong Bệnh Xơ Nang (CFTR). Thử nghiệm này được sử dụng để đánh giá khả năng của hợp chất để làm tăng sự mở kênh của kênh CFTR đột biến hiện có ở màng. Nó sử dụng quan sát rằng biến thể protein huỳnh quang màu vàng (YFP) YFP H148Q, I152L, F47L có độ huỳnh quang về cơ bản bị làm dừng bởi ion halogenua như  $\text{Cl}^-$  và  $\text{I}^-$  (Galiotta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220–224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3).

Nhằm đạt được mục đích này, tế bào HEK293 được cấy trong đĩa 96 giếng. Trong quá trình cấy, tế bào được chuyển nạp ngược bằng vật truyền plasmit mà định hướng sự biểu hiện của thể đột biến CFTR G551D và của chất báo cáo YFP. Tế bào được ủ ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$ ,  $\text{CO}_2$  5% trong 24 giờ sao cho cho phép biểu hiện đủ protein CFTR.

Ngày tiếp theo kênh CFTR được hoạt hóa bằng cách xử lý bằng chất cảm ứng CAMP Forskolin ( $10,67\ \mu\text{M}$ ) và hợp chất thử nghiệm trong D-PBS (Gibco) trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung dung dịch I ( $137\ \text{mM NaI}$ ,  $2,7\ \text{mM KI}$ ,  $1,76\ \text{mM KH}_2\text{PO}_4$ ,  $10,1\ \text{mM Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $5\ \text{mM}$  glucoza). Việc làm dừng được cảm ứng bằng  $\text{I}^-$  của huỳnh quang được ghi lại ngay sau khi phun  $\text{I}^-$  trong 7 giây. Khả năng của hợp chất để làm tăng sự mở kênh tương quan trực tiếp với sự giảm đi của huỳnh quang, và được biểu diễn dưới dạng  $(1-(\text{độ huỳnh quang sau 7 giây (F)}/\text{độ huỳnh quang trước khi phun (F0)}))$  và  $\text{EC}_{50}$  được suy ra từ đồ thị  $(1-F/F_0)$  so với nồng độ hợp chất.

Thử nghiệm YHA tương tự được phát triển đối với các thể đột biến CFTR khiếm khuyết về sự cho qua cửa kênh hoặc khiếm khuyết về độ dẫn kênh khác để xác định tác dụng của hợp chất lên hoạt tính kênh. Ví dụ về thể đột biến này là G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W. Thử nghiệm này cũng được dùng cho các thể đột biến CFTR lớp I khác, bao gồm G542X, W1282X; các thể đột biến lớp II bao gồm N1303K, và đối với thể đột biến lớp III bao gồm S1251N; hoặc CFTR kiểu dại.

Bảng II. EC<sub>50</sub> minh họa đo được bằng thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với CFTR-G551D của hợp chất theo sáng chế.

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|
| 1          | 37,7       | >10000                |
| 3          | 49,0       | 181                   |
| 4          | 34,3       | >6768,2               |
| 5          | 0,3        | >10000                |

Bảng III. EC<sub>50</sub> minh họa đo được bằng thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với CFTR-G178R của hợp chất theo sáng chế.

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|
| 1          | 67,2       | 196                   |
| 3          | 57,4       | 1440                  |

Bảng IV. EC<sub>50</sub> minh họa đo được bằng thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với CFTR-G1349D của hợp chất theo sáng chế.

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|
| 1          | 72,8       | 137                   |
| 3          | 58,6       | 44,9                  |

Bảng V. EC<sub>50</sub> minh họa đo được bằng thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với CFTR-S549N của hợp chất theo sáng chế.

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|
| 1          | 75,4       | 275                   |
| 3          | 56,3       | 55,9                  |



Bảng VI. EC<sub>50</sub> minh họa đo được bằng thử nghiệm dòng vào YFP-halogenua đối với CFTR-R117H của hợp chất theo sáng chế.

| Hợp chất # | % Hoạt hóa | EC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|------------|-----------------------|
| 1          | 88,7       | 184                   |
| 3          | 89,0       | 35,5                  |

#### *Thử nghiệm tế bào*

Các phép đo điện sinh lý trên môi trường nuôi cấy tế bào biểu mô phế quản người sơ cấp là đối tượng thay thế tiền lâm sàng hữu dụng của hiệu quả lâm sàng (Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761), do đó hợp chất được đánh giá trong buồng Ussing và/hoặc thử nghiệm TECC mà là các thử nghiệm đo điện sinh lý.

#### *Thử nghiệm buồng Ussing*

##### *Quy trình*

Thử nghiệm buồng Ussing đo độ chức của chất điều hòa Độ Dẫn Xuyên Màng trong bệnh xơ nang (CFTR) bằng cách đo dòng điện mạch ngắn ( $I_{sc}$ ) được tạo ra trong màng đáy bên và ở đỉnh của tế bào biểu mô phổi.

Để đo  $I_{sc}$ , biểu mô được tạo mạch ngắn bằng cách đưa vào dòng điện mà được điều chỉnh bằng bộ khuếch đại hồi tiếp để giữ điện thế qua biểu mô ( $V_t$ ) ở 0 mV. Lượng của dòng điện cần thiết được điều chỉnh bằng mạch hồi tiếp và được đo liên tục. Một cách không liên tục điện áp được kẹp vào các giá trị khác nhau từ 0 mV do đó giúp cho có thể ước tính điện trở qua biểu mô ( $R_t$ ).

Nhằm đạt được mục đích này, tế bào biểu mô phế quản phân lập từ bệnh nhân CF đồng hợp tử về đột biến CFTR  $\Delta F508$  (hAEC-CF, Epithelix) hoặc dị hợp tử về các đột biến CFTR G551D và  $\Delta F508$  (University of North Carolina, Chapel Hill) được đặt vào đĩa trên giá đỡ Snapwell™ phủ collagen typ IV (Corning-Costar). Biểu mô đường thở của người được tạo ra bởi sự bảo đảm của bề mặt khí-lông trong 21 ngày để tạo thành môi trường phân cực biệt hóa tốt mà giống *in vivo* với biểu mô có lông phân tầng giả (Fulcher,

M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. *Methods Mol. Med.* 107, 183-206). Trong trường hợp các mẫu  $\Delta F508$  CFTR đồng hợp tử, các tế bào biệt hóa được xử lý bằng 3  $\mu\text{M}$  VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n# S1565) để cho phép biểu hiện đủ protein CFTR cuộn gấp thích hợp trên màng (xử lý đáy bên 48 giờ và xử lý đỉnh 24 giờ), trước khi ghi lại điện sinh lý. Đối với G551D/ $\Delta F508$  dị hợp tử, tế bào biệt hóa được dùng như vậy để ghi.

Để ghi điện sinh lý, biểu mô đường thở của người được đặt trong khoang Ussing để đo dòng điện mạch ngắn ( $I_{sc}$ ). Biểu mô được nhúng trong dung dịch NaCl-Ringer (120 mM NaCl, 25 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 1,2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1,2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,8 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,8 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , độ pH 7,4, 5 mM glucoza) trên phía nền bên và dung dịch glutamat-ringer (120 mM natri glutamat, 25 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 1,2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1,2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,8 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,8 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , độ pH 7,4, 5 mM glucoza) trên phía đỉnh để tạo ra gradien  $\text{Cl}^-$ . Cả hai khoang được sục khí bằng  $\text{O}_2$  95%,  $\text{CO}_2$  5%, và được duy trì ở nhiệt độ 27 °C. Amiloride đỉnh được dùng để ức chế dòng điện ENaC nội sinh trong khi Forskolin được áp dụng lên cả phía đỉnh và phía nền bên để kích thích CFTR. Sau khi kích hoạt Forskolin, hợp chất được bổ sung lên cả hai phía để thử nghiệm khả năng của chúng để làm tăng sự cho qua của CFTR. Sự tăng lên của  $I_{sc}$  được dùng làm số đo của hoạt tính CFTR tăng, giá trị  $\text{EC}_{50}$  có thể được tạo ra bằng cách đo ảnh hưởng của các nồng độ khác nhau của hợp chất lên Dòng điện mạch ngắn trên tế bào sơ cấp, nhằm đạt được mục đích này cùng Snapwell<sup>TM</sup> được dùng để bổ sung lượng tăng lên của hợp chất và sự tăng lên của tín hiệu  $I_{sc}$  ở mỗi bước này sau đó được biến đổi thành đường cong đáp ứng liều lượng. Inh-172, chất ức chế đặc hiệu đối với CFTR, được dùng để thử nghiệm độ đặc hiệu của các hợp chất được thử nghiệm.

#### *Thử nghiệm TECC*

##### *Quy trình tế bào biểu mô phế quản sơ cấp*

Thử nghiệm TECC (Mạch Kẹp Qua Biểu Mô - Transepithelial Clamp Circuit, EP-design) đo độ chức của chất điều hòa Độ Dẫn Xuyên Màng trong bệnh xơ nang (CFTR) bằng cách đo dòng điện mạch ngắn ( $I_{sc}$ ) được tạo ra trong màng đáy bên và ở đỉnh của tế bào biểu mô phổi. Trong TECC điện thế qua biểu mô PD và độ kháng qua biểu mô ( $R_t$ )

được đo trong mạch hở và được biến đổi thành  $I_{sc}$  bằng cách sử dụng định luật Ohm. 24 Giếng có thể được đo đồng thời cho phép năng suất cao hơn so với khoang Ussing.

Nhằm đạt được mục đích này, tế bào biểu mô phế quản phân lập từ bệnh nhân CF đồng hợp tử đối với đột biến CFTR  $\Delta F508$  (hAEC-CF, McGill, UNC) được cho lên đĩa trên giá đỡ Transwell® phủ collagen typ IV (Costar). Biểu mô đường thở của người được tạo ra bởi sự bảo đảm của bề mặt khí-lông trong 21 ngày để tạo thành môi trường phân cực biệt hóa tốt mà giống với biểu mô có lông phân tầng giả (Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. *Methods Mol. Med.* 107, 183-206). Trong trường hợp các mẫu  $\Delta F508$  CFTR đồng hợp tử, các tế bào biệt hóa được xử lý bằng 3  $\mu M$  VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, Cat n# S1565) hoặc 0,15  $\mu M$  GLPG2222 để cho phép biểu hiện đủ protein CFTR cuộn gập thích hợp trên màng (xử lý đáy bên 48 giờ và xử lý đỉnh 24 giờ), trước khi ghi lại điện sinh lý.

Thông tin trên hợp chất có thể được lấy lại trên các mẫu  $\Delta F508$  CFTR đồng hợp tử nhìn ở hoạt tính CFTR tăng lên khi hợp chất được bổ sung theo phương thức cấp tính hoặc theo phương thức mãn tính.

Đối với phương thức cấp tính, để ghi điện sinh lý, biểu mô đường thở của người được đặt trong đĩa gia nhiệt TECC để đo điện sinh lý và được giữ ở nhiệt độ 37 °C. Biểu mô được nhúng trong dung dịch NaCl-Ringer (120 mM NaCl, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 1,2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,8 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,8 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, độ pH 7,4, 5 mM glucoza) trên cả phía đáy bên và phía đỉnh. Amiloride đỉnh được dùng để ức chế dòng điện ENaC nội sinh trong khi Forskolin được áp dụng lên cả phía đỉnh và phía nền bên để kích thích CFTR. Sau khi kích hoạt Forskolin, hợp chất được bổ sung lên cả hai phía để thử nghiệm khả năng của chúng để làm tăng sự cho qua của CFTR. Các phép đo được thực hiện trong khung thời gian 20 phút với sự ghi lại mỗi 2 phút. Sự tăng lên của  $I_{sc}$  được dùng làm số đo đối với hoạt tính CFTR tăng lên, giá trị EC<sub>50</sub> có thể được tạo ra bằng cách đo ảnh hưởng của các nồng độ khác nhau của hợp chất lên  $I_{sc}$  trên tế bào sơ cấp, nhằm đạt được mục đích này mỗi giếng xuyên (transwell) được xử lý bằng các nồng độ hợp chất khác nhau. Inh-172, chất ức chế đặc hiệu đối với CFTR, được dùng để thử nghiệm độ đặc hiệu của các hợp chất được thử nghiệm.

Việc ghi TECC tương tự được thực hiện bằng cách sử dụng các tế bào sơ cấp đối với các thể đột biến CFTR khiếm khuyết về sự cho qua cửa kênh hoặc khiếm khuyết về độ dẫn kênh khác để xác định tác dụng của hợp chất lên hoạt tính kênh. Ví dụ về thể đột biến bao gồm R117H, G178R. Tương tự các tế bào sơ cấp chứa thể đột biến CFTR lớp I, bao gồm G542X, W1282X; và các thể đột biến lớp II khác bao gồm N1303K có thể được sử dụng để ghi điện sinh lý.

### *Kết quả*

Khi được cho tham gia vào quy trình này, thu được các giá trị sau đây. Độ chênh lệch giữa  $\Delta I_{sc}$  đo được dưới dạng DMSO (đường cơ sở), và  $\Delta I_{sc}$  đo được bằng hợp chất được thử nghiệm.

### *Các phép đo $EC_{50}$ thử nghiệm TECC CFTR $\Delta F508$*

Bảng VII. Thử nghiệm TECC trong  $EC_{50}$  CFTR  $\Delta F508$  đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế.

| Hợp chất # | $EC_{50}$ (nM) |
|------------|----------------|
| 1          | 40             |
| 4          | 6              |

Dữ liệu nêu trong đơn này chứng tỏ rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính *in vitro*, và có thể hữu dụng trong việc điều trị xơ nang *in vivo*.

Các lợi ích khác của sáng chế của Người nộp đơn sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi đọc bản mô tả sáng chế này.

Cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết nêu trên và các ví dụ kèm theo chỉ để minh họa và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà được xác định chỉ bằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo và dạng tương đương của chúng. Các thay đổi và cải biến khác nhau đối với các phương án là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các thay đổi và cải biến này, bao gồm nhưng không giới hạn ở các thay đổi và cải biến về cấu trúc hóa học, phần tử thế, dẫn xuất, hợp chất trung gian, tổng hợp, tạo chế phẩm, hoặc phương pháp, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của các thay đổi và cải biến này của việc sử dụng theo sáng chế, có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Hợp chất (5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol, hoặc muối được dụng của nó.
2. Hợp chất (5-{3-amino-5-[4-(triflometoxy)benzen-1-sulfonyl]pyridin-2-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanol.