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

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

(11) **1-0043051**

(51)[2020.01] **C07D 401/12**; A61K 31/444; A61P 29/00; C07D 401/14; C07D 413/12; C07D 495/04; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 471/10; C07D 487/04; C07D 491/04; A61K 31/4439; C07D 413/14

(13) **B**

(21) 1-2021-03150
(22) 31/10/2019
(86) PCT/US2019/058999 31/10/2019
(87) WO2020/092667 07/05/2020
(30) 62/754,742 02/11/2018 US
(45) 25/02/2025 443
(43) 26/07/2021 400

(73) Merck Sharp & Dohme LLC (US)
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America

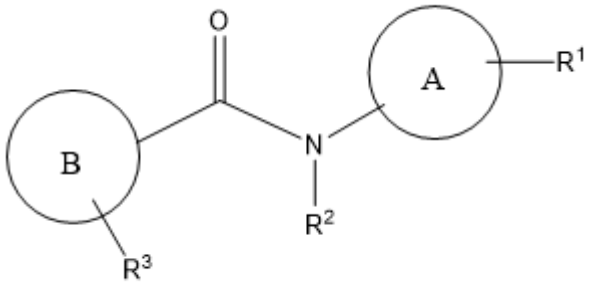
(72) ARASAPPAN, Ashok (US); BELL, Ian, M. (US); BRESLIN, Michael, J. (US); BUNGARD, Christopher James (US); BURGEY, Christopher, S. (US); CHOBANIAN, Harry, R. (US); COX, Jason, M. (US); GUIADEEN, Deodial Guy (US); JONES, Kristen, L. G. (US); LAYTON, Mark, E. (US); LIU, Hong (US); LIU, Jian (US); PERKINS, James, J. (US); STACHEL, Shawn, J. (US); SUEN-LAI, Linda, M. (US); WU, Zhe (CN); GINNETTI, Anthony, T. (US).

(74) Công ty Luật TNHH ROUSE Việt Nam (ROUSE LEGAL VIETNAM LTD.)

(54) HỢP CHẤT 2-AMINO-N-HETEROARYL-NICOTINAMIT LÀM CÁC CHẤT ỨC CHẾ NAV1.8 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03150

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo chung (I) trong đó các biến số là như được định nghĩa trong bản mô tả, và các muối dược dụng của chúng, mà là các chất ức chế hoạt tính kênh $Na_v1.8$ và có thể hữu ích trong việc điều trị, phòng ngừa, quản lý, cải thiện, kiểm soát và triệt các bệnh qua trung gian bởi hoạt tính kênh $Na_v1.8$. Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị, phòng ngừa hoặc quản lý các rối loạn đau, các rối loạn ho, các rối loạn ngứa cấp tính, và các rối loạn ngứa mạn tính. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 2-amino-N-heteroaryl-nicotinamit đóng vai trò làm các chất ức chế $Na_v1.8$ và các dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kênh natri điện thế cổng (kênh natri mở theo điện thế hoặc kênh natri phụ thuộc điện thế - Voltage-gated sodium channel - VGSC) làm trung gian cho dòng chảy vào có chọn lọc của các ion natri ở các tế bào dễ bị kích thích và đóng vai trò trung tâm trong việc khơi mào và lan truyền các điện thế hoạt động (Yu et al., Genome Biology 4:207 (2003)). Các kênh natri điện thế cổng có mặt ở khắp nơi trong hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên nơi mà chúng đóng vai trò trung tâm trong việc khơi mào và lan truyền các điện thế hoạt động, và ngoài ra trong cơ xương và cơ tim nơi mà điện thế hoạt động kích hoạt co rút tế bào (Goldin et al., Ann N Y Acad Sci. 1999 Apr 30; 868:38-50). Các thay đổi về chức năng VGSC hoặc sự biểu hiện của chúng có thể tác động một cách sâu sắc đến tính dễ bị kích thích của tế bào bình thường (Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28; 33 (35):14087-97; Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20; 35(20):7674-81; Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6;11(9):e0161789; và Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):432-44).

Các kênh natri điện thế cổng là các phức multime được đặc trưng bởi một tiểu đơn vị α, mà tạo thành lỗ chứa nước dẫn ion, và ít nhất một tiểu đơn vị-β mà biến đổi động học và sự phụ thuộc điện thế của cổng kênh. Chín tiểu đơn vị α khác nhau đã được nhận dạng và được đặc trưng ở các kênh natri điện thế cổng ở động vật có vú, bao gồm $Na_v1.8$, cũng đã được biết là SNS, PN3 hoặc $Na_v1.8$ (Goldin et al., Neuron. 2000 Nov; 28 (2):365-8).

Việc biểu hiện của các kênh natri có thể là đặc hiệu với mô. Các kênh ion natri điện thế cổng $Na_v1.8$ được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào thần kinh nhận cảm, mà chịu trách nhiệm cho việc truyền tải thông tin từ hệ thần kinh ngoại biên (ví dụ, da, cơ và các khớp) đến hệ thần kinh trung ương thông qua tủy sống. Các kênh natri đóng vai trò quan trọng trong quá trình này vì hoạt tính của kênh natri là cần thiết để khơi mào và lan truyền các điện thế hoạt động được kích hoạt bởi các bộ phận nhận cảm đau ngoại biên hoạt hóa kích thích yếu tố nguy hiểm (nhiệt, cơ và hóa học) (Catterall et al., Nat Chem Biol. 2017 Apr 13;13(5):455-463). Sự tăng mức protein VGSC tại bề mặt tế bào hoặc sự thay

đổi về hoạt tính của các kênh VGSC có thể gây ra các trạng thái bệnh lý như nhức nửa đầu, thoái hóa thần kinh sau thiếu máu cục bộ, động kinh, và các trạng thái đau thần kinh mạn tính và các trạng thái đau do viêm. Sự khuếch đại các đột biến chức năng ở $Na_V1,7$, $Na_v1.8$, và $Na_V1,9$ biểu hiện ở nhiều hội chứng đau nơi các bệnh nhân phải chịu đau tự phát mà không có kích thích bên ngoài (Bennett et al., Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):587-99; Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28;33(35):14087-97; Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6;11(9):e0161789; Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20;35(20):7674-81; và Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):432-44).

Các kênh ion natri điện thế cổng $Na_v1.8$ được tin là đóng vai trò trong các chứng bệnh khác nhau, bao gồm đau thần kinh, ngứa mạn tính, và nhận cảm đau do viêm (Belkouch et al., J Neuroinflammation. 2014 Mar 7;11:45; Coward et al., Pain. 2000 Mar;85(1-2):41-50; Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11;467(2-3):249-52; Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec;64(6):644-53; Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May;172(10):2654-70; Liu et al., Neuron. 2010 Nov 4;68(3):543-56; và Zhao et al., J Clin Invest. 2013).

Các phần lớn của các kênh ion natri điện thế cổng được bảo tồn trong số các kiểu con khác nhau, do đó có khả năng tạo ra các tác dụng phụ nghiêm trọng khi sử dụng các tác nhân trị liệu mà không chứng minh được tính chọn lọc kiểu con. Do đó, các tác nhân trị liệu thích hợp để sử dụng hướng đến sự cảm thụ đau, ho, hoặc các rối loạn ngứa, đòi hỏi tính đặc hiệu về hoạt động của chúng, ví dụ, phân biệt giữa hoạt động trên các kênh ion natri $Na_v1.5$, được cho rằng quan trọng trong việc điều chỉnh chức năng tim, và hoạt động trên các kênh ion natri $Na_v1.8$, được cho rằng là trung tâm trong sự cảm thụ đau do viêm, hoặc rối loạn ngứa và các rối loạn xuất phát từ các kênh ion natri $Na_v1.8$ rối loạn chức năng và/hoặc được tăng cường điều chỉnh.

Theo đó, tin rằng các chất ức chế hoạt tính kênh ion natri điện thế cổng $Na_v1.8$ có thể hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh liên quan đến các thụ thể $Na_v1.8$ và/hoặc cụ thể xuất phát từ rối loạn chức năng của các kênh ion natri điện thế cổng $Na_v1.8$ (Han et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014 May;85(5):499-505), bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nhức nửa đầu, thoái hóa thần kinh sau thiếu máu cục bộ, động kinh, đau do viêm, đau tự phát, đau cấp tính, đau trước phẫu thuật, đau trong phẫu thuật, đau sau phẫu thuật, đau thần kinh, ngứa mạn tính, và các rối loạn ngứa.

Vẫn có nhu cầu đối với các chất ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hiệu nghiệm với hoạt tính chọn lọc đối với các kênh ion natri $Na_v1.8$. Kết quả là, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc điều trị và phòng ngừa

các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh liên quan đến các thụ thể $Na_v1.8$ và các kênh ion natri điện thế cổng $Na_v1.8$.

Vai trò của các kênh ion natri $Na_v1.8$ được thảo luận trong: Bennett et al., Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2001, 12(2):447-459; Meissner et al., Br J Sports Med. 2018 May; 52(10):642-650; Legroux-Crespel et al., Neurology. 2016 Feb 2;86(5):473-83; và Flaxman et al., Lancet, 380:2163-2196 (2012).

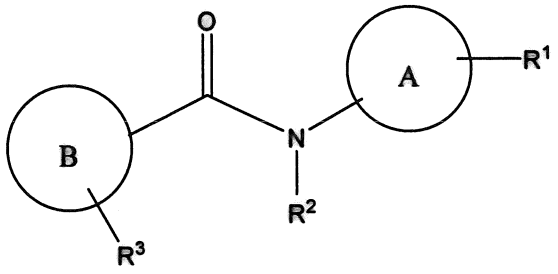
Các hợp chất hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh có liên quan đến kênh ion natri $Na_v1.8$ được bộc lộ trong: ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 650; BJP 2015, 172, 2654; PNAS 2007, 104, 8520; J. Med. Chem. 2008, 51, 407; JPET 2008, 324, 1204; và Neuropharmacology 2010, 59, 201.

Các hợp chất $Na_v1.8$ cũng được bộc lộ trong: WO 2009/049180, WO 2009/049181, WO 2009/049183, WO 2014/120808; WO 2014/120815; WO 2014/120820; WO 2015/010065; và WO 2015/089361; WO 2017/209322; US 8,519,137; US 9,051,270; US 9,108,903; US 9,163,042; và US 9,783501.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mới hữu ích trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$. Mục đích này đạt được bằng các hợp chất 2-amino-N-heteroaryl-nicotinamit đóng vai trò làm các chất ức chế $Na_v1.8$ và các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới có công thức cấu tạo I:



I

và các muối dược dụng của chúng. Các hợp chất có công thức cấu tạo I, và các phương án của chúng, là các chất ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ (hoặc các chất ức chế $Na_v1.8$) và có thể hữu ích trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$, như cảm thụ đau, viêm xương khớp, bệnh thần kinh ngoại biên, chứng đỏ đau các đầu chi do di truyền, bệnh xơ cứng rải rác, hen,

ngứa, chứng quá mẫn, viêm da dị ứng hoặc viêm da do tiếp xúc, suy thận, ứ mật, ngứa, ngứa cấp tính, ngứa mạn tính, nhức nửa đầu, thoái hóa thần kinh sau thiếu máu cục bộ, động kinh, đau, đau do viêm, đau tự phát, đau cấp tính, đau cấp tính do các chỗ gãy, tổn thương cơ xương, viêm tụy và đau thận, đau trong phẫu thuật, đau sau phẫu thuật, đau thần kinh, đau dây thần kinh sau Herpes, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cột sống thắt lưng mạn tính, đau do tưởng tượng có chi, đau thần kinh tọa, đau do thương tổn do bỏng 2° hoặc 3°, viêm thần kinh thị giác, đau do ung thư và hóa trị liệu, đau vùng chậu mạn tính, các hội chứng đau, và các hội chứng đau vùng phức tạp (complex regional pain syndromes – CRPS). Theo một phương án của sáng chế, tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn là rối loạn đau, rối loạn đau cấp tính hoặc rối loạn đau mạn tính. Theo một phương án khác của sáng chế, tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn là rối loạn đau cấp tính.

Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng.

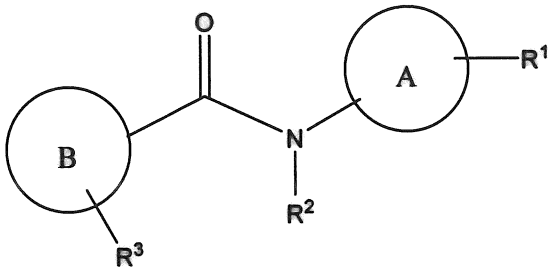
Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp điều trị, quản lý, phòng ngừa, làm dịu, cải thiện, triệt hoặc kiểm soát các rối loạn, các bệnh, và các tình trạng bệnh mà có thể đáp ứng với sự ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ ở đối tượng cần can thiệp bằng cách dùng các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc hữu ích trong việc điều trị các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh mà có thể đáp ứng với sự ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$.

Sáng chế cũng liên quan đến việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh này bằng cách dùng các hợp chất theo sáng chế kết hợp với lượng hữu hiệu trị liệu của tác nhân khác mà có thể hữu ích để điều trị bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh. Sáng chế còn liên quan đến các quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế liên quan đến các hợp chất mới có công thức cấu tạo I:



I

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

A là heteroaryl hoặc heteroaryl được ngưng tụ (fused) với vòng 5 hoặc 6 cạnh no hoặc chưa no chứa 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và $N(R^h)_q$, trong đó mỗi heteroaryl, vòng 5 cạnh và vòng 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^a;

B là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro,
(2) $-SO_3H$,
(3) $-SO_2NH_2$,
(4) $-SO_2NR^eC_{1-6}$alkyl,
(5) $-SO_2NR^eC(O)C_{1-6}$alkyl,
(6) $-SO_2NR^eC_{2-6}$alkenyl,
(7) $-SO_2NR^eC_{3-6}$xycloalkyl,
(8) $-SO_2NR^eC(O)C_{3-6}$xycloalkyl,
(9) $-SO_2NR^eC_{2-6}$xycloheteroalkyl,
(10) $-SO_2NR^eC(O)C_{2-6}$xycloheteroalkyl,
(11) $-SO_2NR^e$-aryl,
(12) $-SO_2NR^e$-heteroaryl,
(13) $-SO_2C_{1-6}$alkyl,
(14) $-SO_2C_{1-6}$alkenyl,
(15) $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl,
(16) $-SO_2C_{2-6}$xycloheteroalkyl,
(17) $-SO_2$aryl,
(18) $-SO_2$heteroaryl,
(19) $-S(O)R^j$,
(20) $-SR^j$,
(21) $-C(O)NH_2$,

(22) -C(O)NReRj,
(23) -CO_2H,
(24) -CO_2Rj,
(25) -C(O)Rj,
(26) -CN,
(27) CF_3,
(28) halogen,
(29) -OH,
(30) -OC_{1-6}alkyl,
(31) -OC_{2-6}alkenyl,
(32) -OC_{3-6}xycloalkyl,
(33) -OC_{2-6}xycloheteroalkyl,
(34) -O-aryl,
(35) -O-heteroaryl,
(36) -OC(O)Rj,
(37) -OC(O)NReRj,
(38) -OC(O)N(Rj)$_2$,
(39) -C_{1-6}alkyl,
(40) -C_{2-6}alkenyl,
(41) -C_{1-6}xycloalkyl,
(42) -C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(43) aryl,
(44) heteroaryl,
(45) -$(CH_2)_n$NReC(O)Rj,
(46) -$(CH_2)_n$NReC(O)ORj,
(47) -$(CH_2)_n$NReC(O)N(Re)$_2$,
(48) -$(CH_2)_n$NReC(O)NReRj,
(49) -$(CH_2)_n$NReC(O)N(Rj)$_2$,
(50) -$(CH_2)_n$NReS(O)$_m$Rj,
(51) -$(CH_2)_n$NReS(O)mN(Re)$_2$,
(52) -$(CH_2)_n$NReS(O)mNReRj,
(53) -$(CH_2)_n$NReS(O)$_m$N(Rj)$_2$, và
(54) -$(CH_2)_n$NReRj,

trong đó mỗi CH_2, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rd;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) hydro, và
2) -C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và
2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro,

trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) -C_{1-6}alkyl,
(2) -OC_{1-6}alkyl,
(3) halogen,
(4) -OH,
(5) oxo,
(6) -CN,
(7) –C_{3-6}xycloalkyl, và
(8) –C_{2-5}xycloheteroalkyl,

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, NH(C_{1-6}alkyl) và N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

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

(1) -CF_3,
(2) –CF_2CF_3,
(3) -CHF_2,
(4) -$OCHF_2$,
(5) –OCH_2CF_3,
(6) -OCF_3,
(7) CN,
(8) halogen,
(9) –Si(C_{1-6}alkyl)3,
(10) -C_{1-6}alkyl-O-R^k,
(11) -C_{1-6}alkyl,
(12) -C_{2-6}alkenyl,

(13) -C_{2-6}alkynyl,
(14) -C_{3-6}xycloalkyl,
(15) -C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(16) aryl,
(17) heteroaryl,
(18) –C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(19) –C_{1-6}alkyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(20) -C_{1-6}alkyl-aryl,
(21) -C_{1-6}alkyl-heteroaryl,
(22) -C_{2-6}alkenyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(23) -C_{2-6}alkenyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(24) –C_{2-6}alkenyl-aryl,
(25) -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl,
(26) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(27) -C_{2-6}alkynyl xycloheteroalkyl,
(28) -C_{2-6}alkynyl-aryl,
(29) -C_{2-6}alkynyl–heteroaryl,
(30) NO_2,
(31) -OH,
(32) -$(CH_2)_p$-OC_{1-6}alkyl,
(33) -$(CH_2)_p$ -OC_{2-6}alkenyl,
(34) -$(CH_2)_p$ -OC_{2-6}alkynyl,
(35) –$(CH_2)_p$ -OC_{3-6}xycloalkyl,
(36) –$(CH_2)_p$ -OC_{2-6}heteroxycloalkyl,
(37) –$(CH_2)_p$ -O-aryl,
(38) –$(CH_2)_p$ -O-heteroaryl,
(39) -OC_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(40) -OC_{1-6}alkyl-C_{2-6}heteroxycloalkyl,
(41) -OC_{1-6}alkyl-aryl,
(42) -OC_{1-6}alkyl-heteroaryl,
(55) -$S(O)_mR^k$,
(43) -C_{1-6}alkyl-$S(O)_mR^k$,
(44) -$C(O)R^k$,
(45) -$N(R^i)_2$, và
(46) –NR^iR^k,

trong đó mỗi R^b không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^f;

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

(1) -CF_3,
(2) -CH_2CF_3,
(3) -CHF_2,
(4) -$OCHF_2$,
(5) -OCF_3,
(6) CN,
(7) oxo,
(8) -OH,
(9) halogen,
(10) -C_{1-6}alkyl,
(11) -C_{2-6}alkenyl,
(12) -C_{2-6}alkynyl,
(13) -C_{3-6}xycloalkyl,
(14) -C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(15) -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(16) -C_{1-6}alkyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(17) -C_{1-6}alkyl-aryl,
(18) -C_{1-6}alkyl-heteroaryl,
(19) –C_{1-6}alkenyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(20) –C_{1-6}alkenyl-aryl,
(21) –C_{1-6}alkenyl heteroaryl,
(22) –C_{1-6}alkenyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(23) -C_{2-6}alkynyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(24) -C_{2-6}alkynyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(25) -C_{2-6}alkynyl-aryl,
(26) -C_{2-6}alkynyl heteroaryl,
(27) -OC_{1-6}alkyl,
(28) -OC_{2-6} alkenyl,
(29) -OC_{2-6} alkynyl,
(30) -OC_{3-6} xycloalkyl,
(31) -OC_{2-6} heteroxycloalkyl,
(32) -O-aryl,
(33) -O-heteroaryl,
(34) -OC_{1-6}alkyl-xycloalkyl,
(35) –OC_{1-6}alkyl-xycloheteroalkyl,
(36) -OC_{1-6}alkyl-aryl,
(37) -OC_{1-6} alkyl-heteroaryl,
(38) -$S(O)_mR^L$,

(39) -S(O)R^L,
(40) -S-R^L,
(41) -C_{1-6}alkyl-S(O)$_m R^L$,
(42) -C(O)R^L,
(43) -C(O)C_{1-6}alkyl-R^L,
(44) -OC(O)R^L,
(45) -CO_2R^L,
(46) aryl, và
(47) heteroaryl,

trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg;

R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro,
(2) halogen,
(3) OH,
(4) oxo,
(5) -C_{1-6}alkyl,
(6) -OC_{1-6}alkyl,
(7) NH_2,
(8) NH(C_{1-6}alkyl), và
(9) N(C_{1-6}alkyl)$_2$;

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

(1) hydro,
(2) -C_{1-6}alkyl, và
(3) C_{2-6}alkenyl;

mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) halogen, F
(2) -C_{1-6}alkyl,
(3) -OH,
(4) -OC_{1-6}alkyl,
(5) -OC_{3-6}xycloalkyl,
(6) -OC_{2-6}xycloheteroalkyl,
(7) CN,
(8) -NH_2,
(9) -NH(C_{1-6}alkyl),
(10) -NH(C_{3-6}xycloalkyl),

(11) –NH(C_{2-6}xycloheteroalkyl),
(12) –N(C_{1-6}alkyl)$_2$,
(13) -N(C_{3-6}xycloalkyl)$_2$, và
(14) –N(C_{2-6}xycloheteroalkyl)$_2$,

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$;

mỗi Rg được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) halogen,
(2) C_{1-6}alkyl,
(3) -OH,
(4) -OC_{1-6}alkyl,
(5) -S(O)$_m$-C_{1-6}alkyl,
(6) -CN,
(7) -CF_3,
(8) -$OCHF_2$, và
(9) -OCF_3,

trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$;

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

(1) hydro, và
(2) -C_{1-6}alkyl;

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

(1) hydro, và
(2) -C_{1-6}alkyl;

mỗi Rj được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) -C_{1-6}alkyl,
(2) -C_{2-6}alkenyl,
(3) -C_{3-6}xycloalkyl,
(4) -C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(5) aryl, và
(6) heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập

từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$;

mỗi R^k được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) -C_{1-6}alkyl,
(2) -C_{2-6}alkenyl,
(3) -C_{3-6}xycloalkyl,
(4) -C_{3-6}xycloalkyl,
(5) -C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(6) aryl, và
(7) heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$;

mỗi R^L được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) -C_{1-6}alkyl,
(2) -C_{2-6}alkenyl,
(3) -C_{3-6}xycloalkyl,
(4) -C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(5) aryl, và
(6) heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$;

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

(1) hydro, và
(2) -C_{1-6}alkyl;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi p độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi q độc lập là 0 hoặc 1; và

mỗi r độc lập là 0 hoặc 1.

Sáng chế có nhiều phương án được tóm tắt dưới đây. Sáng chế bao gồm các hợp chất như được thể hiện, và cũng bao gồm các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, và các epime riêng rẽ của các hợp chất, và các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang và/hoặc các chất đồng phân đối ảnh của chúng bao gồm các hỗn hợp raxemic.

Theo một phương án của sáng chế, A là heteroaryl hoặc heteroaryl được ngưng tụ với vòng 5 hoặc 6 cạnh no hoặc chưa no chứa 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và $N(R^h)_q$, trong đó mỗi heteroaryl, vòng 5 cạnh và vòng 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, A là heteroaryl hoặc heteroaryl được ngưng tụ với vòng 5 hoặc 6 cạnh no hoặc chưa no chứa 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và $N(R^h)_q$, trong đó mỗi heteroaryl, vòng 5 cạnh và vòng 6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác, A là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được

thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác, A được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, indazol, imidazo[1,2-a]pyridin, 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin, pyrolo[3,2-c]pyridin, pyrolo[2,3-b]pyridin, benzimidazol, imidazol, pyrazol, thiophen, furan, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, isoxazol, isothiazol, thiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 4H-pyrido[2,3-e][1,2,4]thiadiazin 1,1-dioxit, 2H-pyrido[2,3-e][1,2]thiazin 1,1-dioxit, 2,3-dihydroisothiazolo[4,5-b]pyridin 1,1-dioxit, và 3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-e][1,2]thiazin 1,1-dioxit, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế.

Theo một phương án khác, A được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, indazol, imidazo[1,2-a]pyridin, pyrolo[3,2-c]pyridin, pyrolo[2,3-b]pyridin, benzimidazol, imidazol, pyrazol, thiophen, furan, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, isoxazol, isothiazol, thiazol, 1,2,4-thiadiazol, và 1,3,4-thiadiazol, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác, A được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, indazol, imidazo[1,2-a]pyridin, pyrolo[3,2-

c]pyridin, pyrolo[2,3-b]pyridin, benzimidazol, imidazol, pyrazol, thiophen, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, isothiazol, thiazol,1,2,4-thiadiazol, và 1,3,4-thiadiazol, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác, A được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, pyrazin, indazol, imidazo[1,2-a]pyridin, pyrolo[3,2-c]pyridin, pyrolo[2,3-b]pyridin, pyrazol, thiophen, và 1,2,4-oxadiazol, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

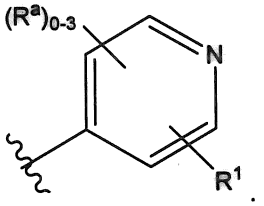
Theo một phương án khác, A được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, indazol, imidazo[1,2-a]pyridin, pyrolo[3,2-c]pyridin, pyrolo[2,3-b]pyridin, pyrazol, thiophen, và 1,2,4-oxadiazol, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác, A được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, và pyrazin, trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không

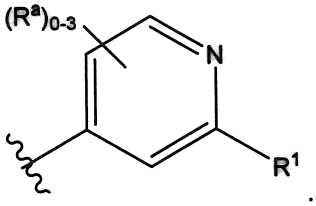
được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

Theo một phương án khác, A là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này, A được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^a. Trong một loại khác của phương án này A không được thế.

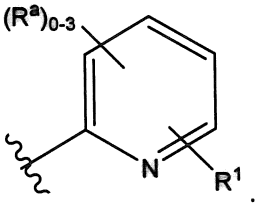
Theo một phương án khác, A là



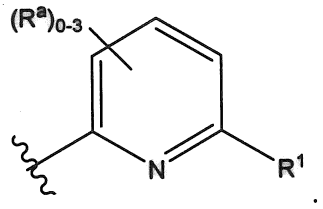
Theo một phương án khác, A là



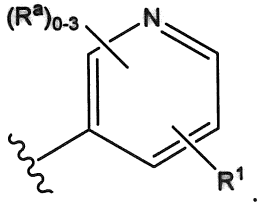
Theo một phương án khác, A là



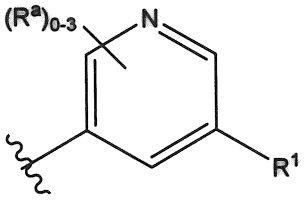
Theo một phương án khác, A là



Theo một phương án khác, A là



Theo một phương án khác, A là



Theo một phương án khác, B là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại của phương án này, B không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này B không được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, B được chọn từ nhóm bao gồm: pyrazin, pyridin, pyrimidin, và pyridazin, trong đó mỗi B không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại của phương án này, B không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này B không được thế.

Theo một phương án khác, B là pyrazin, trong đó pyrazin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyrazin, trong đó pyrazin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyrazin,

trong đó pyrazin không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyrazin, trong đó pyrazin được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyrazin không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyrazin không được thế.

Theo một phương án khác, B được chọn từ nhóm bao gồm: pyridin, pyrimidin, và pyridazin, trong đó mỗi B không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại của phương án này, B không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, B không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này B không được thế.

Theo một phương án khác, B là pyridazin, trong đó pyridazin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyridazin, trong đó pyridazin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyridazin, trong đó pyridazin không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyridazin, trong đó pyridazin được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyridazin không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyridazin không được thế.

Theo một phương án khác, B là pyrimidin, trong đó pyrimidin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyrimidin, trong đó pyrimidin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyrimidin, trong đó pyrimidin không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyrimidin, trong đó pyrimidin được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyrimidin không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyrimidin không được thế.

Theo một phương án khác, B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn

từ R^b. Theo một phương án khác, B là pyridin, trong đó pyridin được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyridin không được thế bằng phần tử thế được chọn từ R^b. Trong một loại khác của phương án này, pyridin không được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^eC_{1-6}$alkyl, $-SO_2NR^eC(O)C_{1-6}$alkyl, $-SO_2NR^eC_{2-6}$alkenyl, $-SO_2NR^eC_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2NR^eC(O)C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2NR^eC_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2NR^eC(O)C_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2NR^e$-aryl, $-SO_2NR^e$-heteroaryl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkenyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2$aryl, $-SO_2$heteroaryl, $-S(O)R^j$, $-SR^j$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, $-C(O)R^j$, -CN, CF_3, halogen, -OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-OC_{2-6}$alkenyl, $-OC_{3-6}$xycloalkyl, $-OC_{2-6}$xycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, $-C_{2-6}$xycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)Or^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, và $-(CH_2)_nNR^eR^j$, trong đó mỗi CH_2, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d;

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^eC_{1-6}$alkyl, $-SO_2NR^eC_{2-6}$alkenyl, $-SO_2N(C_{2-6}$alkenyl$)_2$, $-SO_2NR^eC_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2NR^eC_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2NR^e$-aryl, $-SO_2NR^e$-heteroaryl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkenyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2$aryl, $-SO_2$heteroaryl, $-S(O)R^j$, $-SR^j$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^eR^j$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, $-C(O)R^j$, -CN, $-CF_3$, halogen, -OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-OC_{2-6}$alkenyl, $-OC_{3-6}$xycloalkyl, $-OC_{2-6}$xycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)NR^eR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$,$-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, $-C_{2-6}$xycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)Or^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)NR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, và $-(CH_2)_nNR^eR^j$, trong đó mỗi CH_2, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d. Trong một loại của phương án này, mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d. Trong một loại khác của phương án này, mỗi

alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N^rC_{1-6}$alkyl, $-SO_2N^rC_{2-6}$alkenyl, $-SO_2N(C_{2-6}alkenyl)_2$, $-SO_2N^rC_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2N^rC_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2N^r$-aryl, $-SO_2N^r$-heteroaryl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkenyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{2-6}$xycloheteroalkyl, $-SO_2$aryl, $-SO_2$heteroaryl, $-S(O)R^j$, $-SR^j$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N^rR^j$, $-CO_2H$, $-CO_2R^j$, $-C(O)R^j$, -CN, $-CF_3$, halogen, -OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-OC_{2-6}$alkenyl, $-OC_{3-6}$xycloalkyl, $-OC_{2-6}$xycloheteroalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N^rR^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$,$-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, $-C_{2-6}$xycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nNR^eC(O)R^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)Or^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N^rR^j$, $-(CH_2)_nNR^eC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^e)_2$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mNR^eR^j$, $-(CH_2)_nNR^eS(O)_mN(R^j)_2$, và $-(CH_2)_nNR^eR^j$, trong đó mỗi CH_2, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d. Trong một loại của phương án này, mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d. Trong một loại khác của phương án này, mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloheteroalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, -CN, halogen, -OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, CF_3, $-SO_2N^rC(O)C_{1-6}$alkyl, $-SO_2N^rC(O)C_{3-6}$xycloalkyl, và $-SO_2N^rC(O)C_{2-6}$xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloheteroalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, -CN, halogen, -OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloheteroalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, -CN, halogen, $-OH$, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloheteroalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, -CN, halogen, $-OH$, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác, R^1 là hydro.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloheteroalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, -CN, halogen, $-OH$, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl-OH, $-C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-C_{2-6}$alkenyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, halogen, $-OH$, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$xycloalkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, halogen, $-OH$, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl-OH, $-C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-C_{1-6}$xycloalkyl-OH, $-C_{1-6}$xycloalkyl-NH_2, và CF_3, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, halogen, $-OH$, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl-OH, $-C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-C_{1-6}$xycloalkyl-OH, $-C_{1-6}$xycloalkyl-

NH_2, và CF_3, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, halogen, –OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d. Trong một loại của phương án này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_2$-NH_2, $-SO_2NH$-$C(CH_3)_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, -SO_2-xycloprοpyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, F, Br, Cl,–OH, $-OCH_3$, $-CH_3$,-CH_2OH và -CF_3, trong đó mỗi alkyl và xycloprοpyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d. Trong một loại khác của phương án này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_2$-NH_2, $-SO_2NH$-$C(CH_3)_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, -SO_2-xycloprοpyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, F, Br, –OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, -CH_2OH, và -CF_3, trong đó mỗi alkyl và xycloprοpyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: -$SO_2NR^eC(O)C_{1-6}$alkyl, -$SO_2NR^eC(O)C_{3-6}$xycloalkyl, và -$SO_2NR^eC(O)C_{2-6}$xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, halogen, –OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, CF_3, -$SO_2NR^eC(O)C_{1-6}$alkyl, -$SO_2NR^eC(O)C_{3-6}$xycloalkyl, và -$SO_2NR^eC(O)C_{2-6}$xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl, $-C(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CN, halogen, –OH, $-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl, và CF_3, trong đó mỗi alkyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, và –OH. Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-SO_2NH_2$ và $-C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 là $-SO_2NH_2$. Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 là $-C(O)NH_2$. Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 là –OH.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: hydro, và -C_{1-6}alkyl. Theo một phương án khác, R^2 là -C_{1-6}alkyl. Theo một phương án khác, R^2 là hydro.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O,

và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: 1) vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và 2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O,

và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl.

Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rc.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng

C_{2-10}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, trong đó mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH,

O, và S, trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl và vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, xycloheteroalkyl được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng C_{2-10}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong

một loại khác của phương án này, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, trong đó mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, và S. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl hoặc thien. Trong một loại khác của phương án này, mỗi xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với phenyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với thien. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, xycloheteroalkyl được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó mỗi xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó mỗi xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này theo sáng chế, R^3 là vòng C_{2-10}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế

được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S. Trong một loại khác của phương án này và nhóm con của nhóm này, xycloheteroalkyl được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và trong đó mỗi xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và trong đó mỗi xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 là vòng C_{2-10}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S. Trong một loại khác của phương án này, xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ NH, O, và S. Trong một loại khác của phương án này và nhóm con của nhóm này, xycloheteroalkyl được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: xyclohexan, xycloheptan, pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, morpholin, thiomorpholin, oxazepan, isoindolin, dihydroisoquinolin, azabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan, azabixyclo[3.2.1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan, azaspiro[2.5]octan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: xyclohexan, và xycloheptan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, azocan, morpholin, thiomorpholin, thiomorpholin dion, oxazepan, 1,4-thiazepan, isoindolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, octahydro-isoindol, azabixyclo[2.2.1]heptan, oxa-azabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan, azabixyclo[3.2.1]octan, diazabixyclo[3.2.1]octan, oxa-azabixyclo-[3.2,1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan, oxa-azabixyclo[3.2.0]heptan, azaspiro[2.5]octan, azaspiro[2.6]nonan, azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[4.5]decan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydrothiazolo[4,5-c]pyridin,

dihydrooxazolo[4,5-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, hexahydroxyclopenta[c]pyrol, octahydroxyclopenta[c]pyrol, và azatrixyclo[4.3.1.13,8]undecan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, azocan, morpholin, thiomorpholin, oxazepan, 1,4-thiaze-pan, isoindolin, dihydroisoquinolin, octahydroisoindol, azabixyclo[2.2.1]heptan, oxa-azabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan, azabixyclo[3.2,1]-octan, diazabixyclo[3.2.1]octan, oxa-azabixyclo[3.2.1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan, azaspiro[2.5]octan, azaspiro[2.6]nonan, azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[4.5]decan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydrothiazolo[4,5-c]pyridin, dihydro-oxazolo[4,5-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, hexahydroxyclopenta[c]pyrol, và azatrixyclo[4.3.1.13,8]undecan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, azocan, morpholin, thiomorpholin, oxazepan, isoindolin, dihydroisoquinolin, octahydroisoindol, azabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan,

azabixyclo[3.2.1]octan, diazabixyclo-[3.2,1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan, oxa-azabixyclo[3.2.1]octan, azaspiro[2.5]octan, azaspiro[2.6]nonan, azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[3.5}nonan, oxa-oazaspiro[4.5]decan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydrothiazolo[4,5-c]pyridin, dihydrooxazolo[4,5-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, hexahydroxyclopenta[c]pyrol, và azatrixyclo[4.3.1.13,8]undecan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, morpholin, thiomorpholin, oxazepan, isoindolin, dihydroisoquinolin, azabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]-heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan, azabixyclo[3.2.1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan, azaspiro[2.5]octan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, morpholin, thiomorpholin, 1,4-oxazepan, isoindolin, 3,4-dihydroisoqinolin, 2-azabixyclo[2.2.1]heptan, 3-azabixyclo-[3.1.1]heptan, 3-azabixyclo[4.1.0]heptan, 3-azabixyclo[3.2.1]octan,

3-azabixyclo[3.2,0]-heptan, 6-azaspiro[2.5]octan, 5-azaspiro[2.5]octan, 6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin, 6,8-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và 2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: piperidin, azepan, morpholin, và azaspiro[2.5]octan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: piperidin, azepan, morpholin, và 6-azaspiro[2.5]octan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này

và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: piperidin, azepan, và morpholin, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: piperidin, và azepan, trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, R^3 không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, R^3 được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, mỗi piperidin và azepan được gắn riêng rẽ vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của piperidin hoặc azepan.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là piperidin, trong đó piperidin không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại của phương án này, piperidin không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, piperidin không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, piperidin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của phương án này, piperidin không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ Rc. Trong một loại khác của

phương án này, piperidin không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, piperidin được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, piperidin được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của piperidin.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là azepan, trong đó azepan không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, azepan không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, azepan không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, azepan không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, azepan không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, azepan không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, azepan được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, azepan được gắn vào vòng B thông qua liên kết với the azepan nitơ.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^3 là morpholin, trong đó morpholin không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại của phương án này, morpholin không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, morpholin không được thế hoặc được thế bằng một đến bốn phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, morpholin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, morpholin không được thế hoặc được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này, morpholin không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^c. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, morpholin được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của R^3. Trong một loại khác của phương án này và loại con của các loại này, morpholin được gắn vào vòng B thông qua liên kết với nitơ của morpholin.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -$C_{1\text{-}6}$alkyl, -$OC_{1\text{-}6}$alkyl, halogen, -OH, oxo, -CN, -$C_{3\text{-}6}$xycloalkyl, và -$C_{2\text{-}5}$xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, NH($C_{1\text{-}6}$alkyl) và N($C_{1\text{-}6}$alkyl)$_2$; Trong một loại của phương án này,

R^a được thế bằng halogen được chọn từ: F, Br, và Cl. Trong nhóm con của nhóm này, halogen là F hoặc Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là F.

Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -OH, oxo, -CN, và -C_{3-6}xycloalkyl, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, $NH(C_{1-6}alkyl)$ và $N(C_{1-6}alkyl)_2$. Trong một loại của phương án này, R^a được thế bằng halogen được chọn từ: F, Br, và Cl. Trong nhóm con của nhóm này, halogen là F hoặc Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là F.

Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6} alkyl, -OC_{1-6}alkyl, halogen, -OH, oxo, và CN, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, $NH(C_{1-6}alkyl)$ và $N(C_{1-6}alkyl)_2$. Trong một loại của phương án này, R^a được thế bằng halogen được chọn từ: F, Br, và Cl. Trong nhóm con của nhóm này, halogen là F hoặc Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là F.

Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6} alkyl, halogen, -OH, oxo, và CN, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, $NH(C_{1-6}alkyl)$ và $N(C_{1-6}alkyl)_2$. Trong một loại của phương án này, R^a được thế bằng halogen được chọn từ: F, Br, và Cl. Trong nhóm con của nhóm này, halogen là F hoặc Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là F.

Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, halogen, -OH, và oxo, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, $NH(C_{1-6}alkyl)$ và $N(C_{1-6}alkyl)_2$. Trong một loại của phương án này, R^a được thế bằng halogen được chọn từ: F, Br, và Cl. Trong nhóm con của nhóm này, halogen là F hoặc Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là F.

Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, halogen, -OH, và oxo. Trong một loại của phương án này, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: CH_3, halogen, -OH, và oxo.

Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl và halogen. Theo một phương án khác, mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm: CH_3 và halogen.

Theo một phương án khác, mỗi R^a là halogen.

Theo một phương án khác, R^a là -C_{1-6}alkyl, trong đó alkyl được thế bằng halogen được chọn từ: F, Br, và Cl. Trong nhóm con của nhóm này, halogen là F hoặc Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là Cl. Trong nhóm con khác của nhóm này, halogen là F.

Theo một phương án khác, R^a là -C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^a là CH_3.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CF_2CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCH_2CF_3, -OCF_3, CN, halogen, -Si(C_{1-6}alkyl)$_3$, -C_{1-6}alkyl-O-R^k, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -C_{2-6}alkynyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}xycloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{1-6}alkyl-aryl, -C_{1-6}alkyl-heteroaryl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkenyl-aryl, -C_{2-6}alkenyl-heteroaryl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}alkynyl xycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkynyl-aryl, -C_{2-6}alkynyl–heteroaryl, NO_2, -OH, -$(CH_2)_p$-OC_{1-6}alkyl, -$(CH_2)_p$ -OC_{2-6}alkenyl, -$(CH_2)_p$ -OC_{2-6}alkynyl, -$(CH_2)_p$ -OC_{3-6}xycloalkyl, -$(CH_2)_p$ -OC_{2-6}heteroxycloalkyl, -$(CH_2)_p$ -O-aryl, -$(CH_2)_p$ -O-heteroaryl, -OC_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, -OC_{1-6}alkyl-C_{2-6}heteroxycloalkyl, -OC_{1-6}alkyl-aryl, -OC_{1-6}alkyl-heteroaryl, -S(O)$_m R^k$, -C_{1-6}alkyl-S(O)$_m R^k$, -C(O)R^k, -N(R^i)$_2$, và –N$r^i R^k$, trong đó mỗi R^b không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^f.

Theo một phương án khác, mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, –OCH_2CF_3, -OCF_3, CN, halogen, –Si(C_{1-6}alkyl)$_3$, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-6}xycloalkyl, và heteroaryl, trong đó mỗi R^b không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^f. Trong một loại của phương án này, mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCH_2CF_3, -OCF_3, CN, F, Cl, Br, –Si(CH_3)$_3$, -CH_3, -C(CH_3)$_3$, -OCH_3, xyclopropyl, xyclobutyl, piperidin, -CH_2-xyclopropyl, -C2alkynyl-xyclopropyl, và pyrazol, trong đó mỗi R^b không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^f.

Theo một phương án khác, mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, –OCH_2CF_3, -OCF_3, CN, halogen, -C_{1-6}alkyl, -OC_{1-}

6alkyl, -C3-6xycloalkyl, -C2-6xycloheteroalkyl, -C2-6alkyl-C3-6xycloalkyl, -C2-6alkynyl-C3-6xycloalkyl, và heteroaryl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf. Trong một loại của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, -CHF2, -OCHF2, -OCH2CF3, -OCF3, CN, F, Cl, Br, -CH3, -C(CH3)3, -OCH3, xyclopropyl, xyclobutyl, piperidin, -CH2-xyclopropyl, -C2alkynyl-xyclopropyl, và pyrazol, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf.

Theo một phương án khác, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:-CF3, -CHF2, -OCHF2, CN, halogen, -C1-6alkyl, -C3-6xycloalkyl, và -C2-6alkyl-C3-6xycloalkyl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf. Trong một loại của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, -CHF2, -OCHF2, CN, F, Cl, Br, -CH3, -C(CH3)3, xyclopropyl, xyclobutyl, và -CH2-xyclopropyl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf.

Theo một phương án khác, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, -CHF2, halogen, -C1-6alkyl, và -C3-6xycloalkyl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf. Trong một loại của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, -CHF2, F, Cl, Br, -CH3, -C(CH3)3, xyclopropyl, và xyclobutyl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf. Trong một loại khác của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, -CHF2, F, Cl, -CH3, xyclopropyl và xyclobutyl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf.

Theo một phương án khác, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, và -C1-6alkyl, trong đó mỗi Rb không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf. Trong một loại của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, và -C1-6alkyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, và -CH3, trong đó -CH3 không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rf. Trong một loại của phương án này, mỗi Rb được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF3, và -CH3. Trong một loại khác của phương án này, mỗi Rb là -CH3. Trong một loại khác của phương án này, mỗi Rb là CF3.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CH_2CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, CN, oxo, -OH, halogen, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -C_{2-6}alkynyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{1-6}alkyl-aryl, -C_{1-6}alkyl-heteroaryl, –C_{1-6}alkenyl-C_{3-6}xycloalkyl, –C_{1-6}alkenyl-aryl, –C_{1-6}alkenyl heteroaryl, –C_{1-6}alkenyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}alkynyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl, -C_{2-6}alkynyl-aryl, -C_{2-6}alkynyl heteroaryl, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{2-6} alkenyl, -OC_{2-6} alkynyl, -OC_{3-6} xycloalkyl, -OC_{2-6} heteroxycloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -OC_{1-6}alkyl-xycloalkyl, -OC_{1-6}alkyl-xycloheteroalkyl, -OC_{1-6}alkyl-aryl, -OC_{1-6} alkyl-heteroaryl, -$S(O)_mR^L$, -$S(O)R^L$, -S-R^L, -C_{1-6}alkyl-$S(O)_mR^L$, -$C(O)R^L$, -$C(O)C_{1-6}$alkyl-R^L, -$OC(O)R^L$, -CO_2R^L, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg.

Theo một phương án khác, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CH_2CF_3, -CHF_2, -OCF_3, CN, halogen, -C_{1-6}alkyl, oxo, -OH, -C_{1-6}alkyl-OH, -O-aryl, -O-heteroaryl, aryl, heteroaryl, -C_{1-6}alkyl-aryl, và -C_{1-6}alkyl-heteroaryl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CH_2CF_3, -CHF_2, -OCF_3, CN, F, Cl, -CH_3, -CH_2CH_3, oxo, -OH, -CH_2OH, -O-phenyl, phenyl, pyrazol, và -CH_2-phenyl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg.

Theo một phương án khác, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CH_2CF_3, -CHF_2, -OCF_3, CN, halogen, -C_{1-6}alkyl, oxo, -OH, -C_{1-6}alkyl-OH, -O-aryl, aryl, heteroaryl, và -C_{1-6}alkyl-aryl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, -CH_2CF_3, -CHF_2, -OCF_3, CN, F, Cl, -CH_3, -CH_2CH_3, oxo, -OH, -CH_2OH, -O-phenyl, phenyl, pyrazol, và -CH_2-phenyl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg.

Theo một phương án khác, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, halogen, và -C_{1-6}alkyl, trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -CF_3, F, Cl, -CH_3 và -

CH_2CH_3. Trong một loại khác của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: $-CF_3$, F, và $-CH_3$.

Theo một phương án khác, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và $-C_{1-6}$alkyl, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và $-C_{1-6}$alkyl, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại khác của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và $-C_{1-6}$alkyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: F và $-CH_3$.

Theo một phương án khác, mỗi R^c là $^-C_{1-6}$alkyl, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại của phương án này, mỗi R^c là $^-C_{1-6}$alkyl, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rg. Trong một loại khác của phương án này, mỗi R^c là $^-C_{1-6}$alkyl. Trong một loại khác của phương án này, mỗi R^c là $^-CH_3$.

Theo một phương án khác, mỗi R^c là halogen. Trong một loại của phương án này, mỗi R^c là F.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, halogen, OH, oxo, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, NH_2, $NH(C_{1-6}$alkyl), và $N(C_{1-6}alkyl)_2$. Theo một phương án khác của sáng chế, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, OH, oxo, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, NH_2, $NH(C_{1-6}$alkyl), và $N(C_{1-6}alkyl)_2$.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, halogen, OH, oxo, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, và NH_2. Theo một phương án khác của sáng chế, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, OH, oxo, $-C_{1-6}$alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, và NH_2.

Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, halogen, -OH, $N(R^g)_2$, và C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, F, -OH, NH_2, và CH_3.

Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, halogen, -OH, oxo, $N(R^g)_2$, và C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, F, -OH, NH_2, và CH_3. Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, -

OH, oxo, $N(R^g)_2$, và C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: F, -OH, NH_2, và CH_3.

Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, -OH, $N(R^g)_2$, và C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: F, -OH, NH_2, và CH_3.

Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, halogen, và C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, F và CH_3. Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, và C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: F và CH_3.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^e được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, -C_{1-6}alkyl, và -C_{2-6}alkenyl. Theo một phương án khác, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: –OH, và $N(R^g)_2$. Trong một loại của phương án này, R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: -OH, và NH_2. Trong một loại khác của phương án này, R^d là -OH. Trong một loại khác của phương án này, R^d là NH_2.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^e được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, và -C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^e là hydro. Trong một loại khác của phương án này, R^e là -C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, -C_{1-6}alkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, -OC_{2-6}xycloheteroalkyl, CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -NH(C_{3-6}xycloalkyl), –NH(C_{2-6}xycloheteroalkyl), –N(C_{1-6}alkyl)2, -N(C_{3-6}xycloalkyl)2, và –N(C_{2-6}xycloheteroalkyl)2, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, -C_{1-6}alkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, -OC_{2-6}xycloheteroalkyl, CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), và –N(C_{1-6}alkyl)2, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, -C_{1-6}alkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, CN, -NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), và –

$N(C_{1-6}alkyl)_2$, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $-C_{1-6}alkyl$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, và CN, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $-C_{1-6}alkyl$, và -OH, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$. Trong một loại của phương án này, mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm: F, $-CH_3$, và –OH.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f là halogen. Trong một loại của phương án này, R^f là F.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f là $-C_{1-6}alkyl$, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$. Trong một loại của phương án này, mỗi R^f là $-C_{1-6}alkyl$. Trong nhóm con của nhóm này, R^f là $–CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^f là –OH.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rg được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $C_{1-6}alkyl$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$, $-S(O)_m-C_{1-6}alkyl$, -CN, $-CF_3$, $-OCHF_2$, và $-OCF_3$, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rg được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $C_{1-6}alkyl$, -OH, $-OC_{1-6}alkyl$,-CN, $-CF_3$, $-OCHF_2$, và $-OCF_3$, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rg được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $C_{1-6}alkyl$, -OH, -CN, $-CF_3$, trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rg được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, -OH, -CN, và $-CF_3$. Trong một loại của phương án này, mỗi Rg được chọn từ nhóm bao gồm: F, -OH, -CN, và $-CF_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^h được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, và -C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^h là hydro. Trong một loại khác của phương án này, R^h là -C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^i được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, và -C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^i là hydro. Trong một loại khác của phương án này, R^i là -C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rg là halogen. Trong một loại của phương án này, mỗi Rg là F.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rj được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl,-C_{2-6}alkenyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}xycloheteroalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rj được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -C_{3-6}xycloalkyl, và -C_{2-6}xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rj được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, và -C_{2-6}xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$. Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rj được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, và -C_{2-6}xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi Rj là -C_{1-6}alkyl, trong đó mỗi alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$. Trong một loại của phương án này, mỗi Rj là -C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^k được chọn từ nhóm bao gồm: -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -C_{3-6}xycloalkyl, -C_{2-6}xycloheteroalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl,

xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^k được chọn từ nhóm bao gồm: -C1-6alkyl, -C2-6alkenyl, -C3-6xycloalkyl, và -C2-6xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^k được chọn từ nhóm bao gồm: -C1-6alkyl, -C3-6xycloalkyl, và -C2-6xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^k là -C1-6alkyl, trong đó mỗi alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$. Trong một loại của phương án này, mỗi R^k là -C1-6alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^L được chọn từ nhóm bao gồm: -C1-6alkyl, -C2-6alkenyl, -C3-6xycloalkyl, -C2-6xycloheteroalkyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^L được chọn từ nhóm bao gồm: -C1-6alkyl, -C2-6alkenyl, -C3-6xycloalkyl, và -C2-6xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^L được chọn từ nhóm bao gồm: -C1-6alkyl, -C3-6xycloalkyl, và -C2-6xycloheteroalkyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C1-6alkyl,-C3-6xycloalkyl, -OH, -OC1-6alkyl, -OC3-6xycloalkyl, halogen, xyano, và $-S(O)_2CH_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^L là -C_{1-6}alkyl, trong đó mỗi alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$. Trong một loại của phương án này, mỗi R^L là -C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^m được chọn độc lập từ nhóm bao gồm: hydro, và -C_{1-6}alkyl. Trong một loại của phương án này, R^m là hydro. Trong một loại khác của phương án này, R^m là -C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Trong một loại của phương án này, n là 0, 1, 2 hoặc 3. Trong một loại khác của phương án này, n là 0, 1 hoặc 2. Trong một loại của phương án này, n là 0 hoặc 1. Trong một loại của phương án này, n là 1, 2, 3 hoặc 4. Trong một loại khác của phương án này, n là 1, 2 hoặc 3. Trong một loại khác của phương án này, n là 1 hoặc 2. Trong một loại khác của phương án này, n là 0. Trong một loại khác của phương án này, n là 1. Trong một loại khác của phương án này, n là 2. Trong một loại khác của phương án này, n là 3. Trong một loại khác của phương án này, n là 4.

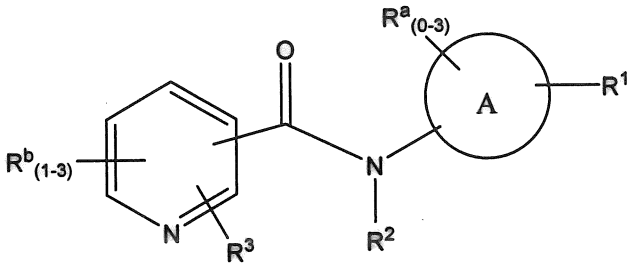
Theo một phương án khác của sáng chế, m là 0, 1 hoặc 2. Trong một loại của phương án này, m là 0 hoặc 1. Trong một loại khác của phương án này, m là 1 hoặc 2. Trong một loại khác của phương án này, m là 0. Trong một loại khác của phương án này, m là 1. Trong một loại khác của phương án này, m là 2.

Theo một phương án khác của sáng chế, p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Trong một loại của phương án này, p là 0, 1, 2 hoặc 3. Trong một loại khác của phương án này, p là 0, 1 hoặc 2. Trong một loại của phương án này, p là 0 hoặc 1. Trong một loại của phương án này, p là 1, 2, 3 hoặc 4. Trong một loại khác của phương án này, p là 1, 2 hoặc 3. Trong một loại khác của phương án này, p là 1 hoặc 2. Trong một loại khác của phương án này, p là 0. Trong một loại khác của phương án này, p là 1. Trong một loại khác của phương án này, p là 2. Trong một loại khác của phương án này, p là 3. Trong một loại khác của phương án này, p là 4.

Theo một phương án khác của sáng chế, q là 0 hoặc 1. Trong một loại khác của phương án này, q là 0. Trong một loại khác của phương án này, q là 1.

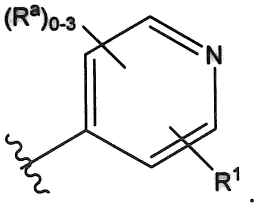
Theo một phương án khác của sáng chế, r là 0 hoặc 1. Trong một loại khác của phương án này, r là 0. Trong một loại khác của phương án này, r là 1.

Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo Ia:

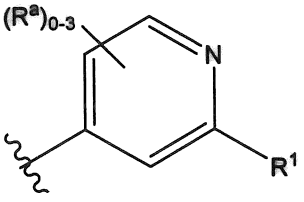


Ia ;

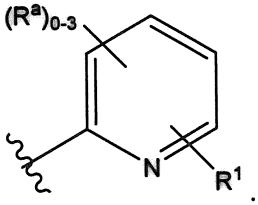
hoặc muối dược dụng của chúng. Trong một loại của phương án này, A là pyridin.

Trong một loại khác của phương án này, A là 

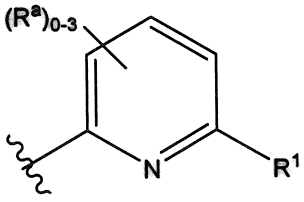
.

Trong một loại khác của phương án này, A là 

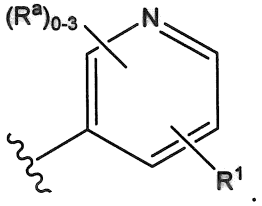
.

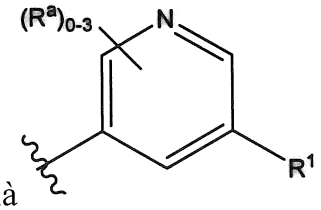
Trong một loại khác của phương án này, A là 

.

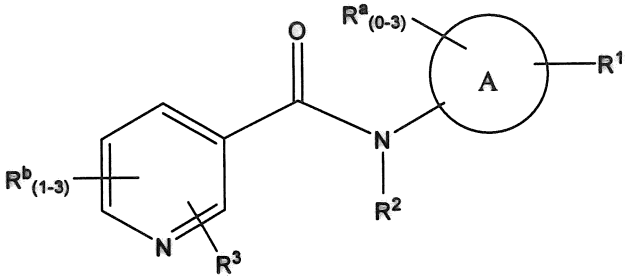
Trong một loại khác của phương án này, A là 

.

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

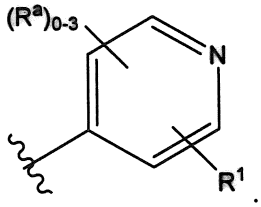
Trong một loại khác của phương án này, A là  .

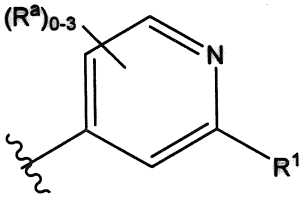
Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo Ib:

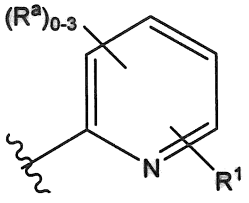


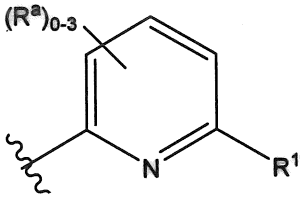
Ib ;

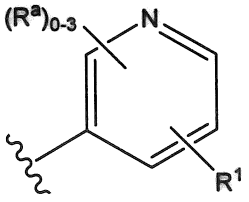
hoặc muối dược dụng của chúng. Trong một loại của phương án này, A là pyridin.

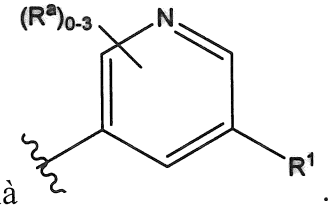
Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

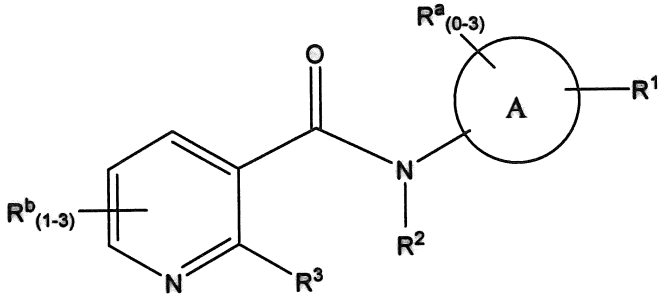
Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

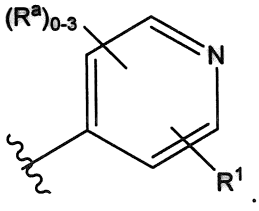
Trong một loại khác của phương án này, A là  .

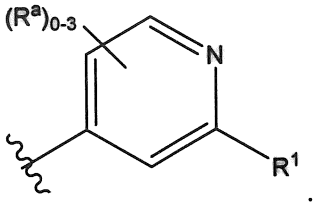
Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo Ic:

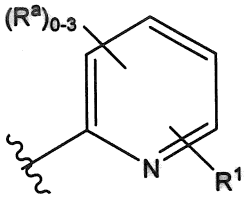


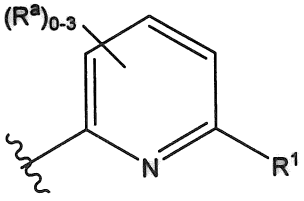
Ic ;

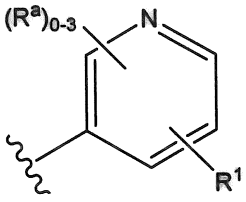
hoặc muối dược dụng của chúng. Trong một loại của phương án này, A là pyridin.

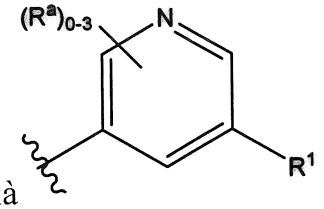
Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Trong một loại khác của phương án này, A là  .

Hợp chất có công thức cấu tạo I, bao gồm các hợp chất có các công thức cấu tạo Ia, Ib, và 1c, và các muối dược dụng, các hydrat và các solvat của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyridin,
(2) pyrimidin,
(3) pyrazin,
(4) indazol,
(5) imidazo[1,2-a]pyridin,
(6) pyrolo[3,2-c]pyridin,
(7) pyrolo[2,3-b]pyridin,

(8) pyrazol,
(9) thiophen, và
(10) 1,2,4-oxadiazol,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^a;

B được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyrazin,
(2) pyridin,
(3) pyrimidin, và
(4) pyridazin,

trong đó mỗi B không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) $-SO_3H$,
(2) $-SO_2NH_2$,
(3) $-SO_2C_{1-6}$alkyl-NH_2,
(4) $-SO_2NH$-C_{1-6}alkyl,
(5) $-SO_2C_{1-6}$alkyl,
(6) $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl,
(7) $-C(O)NH_2$,
(8) $-CO_2H$,
(9) -CN,
(10) halogen,
(11) –OH,
(12) $-OC_{1-6}$alkyl,
(13) $-C_{1-6}$alkyl,
(14) $-C_{1-6}$alkyl-OH, và
(15) CF_3,

trong đó mỗi alkyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d;

R^2 là hydro;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) xyclohexan,
(2) xycloheptan,
(3) pyrolidin,

(4) azetidin,
(5) piperidin,
(6) piperazin,
(7) azepan,
(8) morpholin,
(9) thiomorpholin,
(10) oxazepan,
(11) isoindolin,
(12) dihydroisoquinolin,
(13) azabixyclo[2.2.1]heptan,
(14) azabixyclo[3.1.1]heptan,
(15) azabixyclo[4.1.0]heptan,
(16) azabixyclo[3.2.1]octan,
(17) azabixyclo[3.2.0]heptan,
(18) azaspiro[2.5]octan,
(19) dihydrothieno[3,2-c]pyridin,
(20) dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và
(21) hexahydrofuro[3,2-b]pyrol,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyridin,
(2) pyrimidin,
(3) pyrazin,
(4) indazol,
(5) imidazo[1,2-a]pyridin,
(6) pyrolo[3,2-c]pyridin,
(7) pyrolo[2,3-b]pyridin,
(8) pyrazol,
(9) thiophen, và
(10) 1,2,4-oxadiazol,

trong đó A không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^a;

B được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyridin,
(2) pyrimidin, và
(3) pyridazin,

trong đó mỗi B không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) $-SO_3H$,
(2) $-SO_2NH_2$,
(3) $-SO_2C_{1-6}alkyl-NH_2$,
(4) $-SO_2NH-C_{1-6}alkyl$,
(5) $-SO_2C_{1-6}alkyl$,
(6) $-SO_2C_{3-6}xycloalkyl$,
(7) $-C(O)NH_2$,
(8) $-CO_2H$,
(9) -CN,
(10) halogen,
(11) –OH,
(12) $-OC_{1-6}alkyl$,
(13) $-C_{1-6}alkyl$,
(14) $-C_{1-6}alkyl-OH$, và
(15) CF_3,

trong đó mỗi alkyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^d;

R^2 là hydro;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyrolidin,
(2) azetidin,
(3) piperidin,
(4) piperazin,
(5) azepan,
(6) morpholin,
(7) thiomorpholin,
(8) oxazepan,

(9) isoindolin,
(10) dihydroisoquinolin,
(11) azabixyclo[2.2.1]heptan,
(12) azabixyclo[3.1.1]heptan,
(13) azabixyclo[4.1.0]heptan,
(14) azabixyclo[3.2.1]octan,
(15) azabixyclo[3.2.0]heptan,
(16) azaspiro[2.5]octan,
(17) dihydrothieno[3,2-c]pyridin,
(18) dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và
(19) hexahydrofuro[3,2-b]pyrol,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó:

A là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a;

B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) $–SO_2NH_2$,
(2) $–C(O)NH_2$, và
(3) –OH;

R^2 là hydro;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) piperidin,
(2) azepan, và
(3) morpholin,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Các ví dụ minh họa, nhưng không giới hạn về các hợp chất theo sáng chế mà hữu ích làm các chất ức chế hoạt tính kênh $Na_v1.8$ là các hợp chất sau đây:

1) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(6-sulfamoylpyrazin-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
2) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(4-hydroxypyrimidin-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
3) axit 5-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinic;
4) axit 4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinic;
5) N-(6-xyanopyridin-3-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
6) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
7) 2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
8) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-carbamoylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
9) 2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-6-metyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
10) 5-clo-2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
11) 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(5-sulfamoylpyridin-3-yl)nicotinamit;
12) 5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
13) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
14) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
15) 5-xyclobutyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
16) 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
17) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
18) 6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
19) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
20) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit;
21) 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;

22) 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
23) 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
24) 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
25) 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
26) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
27) 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-nicotinamit;
28) 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
29) 2-(4,4-Diclopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
30) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
31) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-carboxamit;
32) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-4,6-dimetyl-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-carboxamit;
33) N-{1-[(2-aminoetyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-4-yl}-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylpyridin-3-carboxamit;
34) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
35) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
36) N-[1-(xyclopropylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
37) N-[5-xyclopropyl-1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
38) 2-xyclopropyl-4-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrimidin-5-carboxamit;
39) 6-xyclopropyl-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridazin-4-carboxamit;
40) 6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-2-(3,4,4-trifloazepan-1-yl)nicotinamit;
41) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit;

42) N-[2-(tert-butylsulfamoyl)pyridin-4-yl]-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-pyridin-3-carboxamit;
43) 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit;
44) 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
45) 2-(azepan-1-yl)-N-(3-xyano-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
46) 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
47) (S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
48) (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)-nicotinamit;
49) (R)-2-(4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
50) (S)-2-(4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
51) 2-(4,4-Dicloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
52) 2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
53) 5-clo-2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-6-metyl-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
54) (S)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
55) (R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
56) (S)-2-(3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
57) (R)-2-(3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
58) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[(1S,5S)-1-(triflometyl)-3-aza-bixyclo[3.2,0]heptan-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
59) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[(1R,5R)-1-(triflometyl)-3-aza-bixyclo[3.2,0]heptan-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
60) N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-2-((1R,5S)-6,6,7,7-tetraflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

61) 2-[(1S,6S)-7,7-diflo-6-metyl-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
62) 2-[(1R,6R)-7,7-diflo-6-metyl-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
63) 2-((1R,5S)-8,8-diflo-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
64) 2-((1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
65) 2-((1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
66) (R)-2-(1,1-diflo-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
67) (S)-2-(1,1-diflo-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
68) 2-((1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
69) 2-((1S,6S)-7,7-diflo-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
70) 2-((1R,6R)-7,7-diflo-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
71) 2-[(1R,4R)-5,5-diflo-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
72) 2-[(1S,4S)-5,5-diflo-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
73) (R)-2-(4,4-diflo-2-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
74) (S)-2-(4,4-diflo-2-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
75) 2-((3R,4s,5S)-4-hydroxy-3,4,5-trimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
76) 2-((1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
77) 2-[(3S,4S)-4-hydroxy-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
78) 2-[(3S,4r,5R)-4-hydroxy-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
79) 2-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;

80) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
81) 2-[3-(3,5-diflophenyl)-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
82) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[4-(triflometyl)-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
83) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
84) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-thiomorpholino-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
85) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[4-(triflometyl)phenyl]pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
86) 2-(3-benzyl-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
87) 2-[3,3-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
88) 2-(2,2-dimetylmorpholin-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
89) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[8-(triflometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]pyridin-3-carboxamit;
90) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-[4-(triflometoxy)isoindolin-2-yl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
91) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[2-[4-(triflometyl)phenyl]morpholin-4-yl]pyridin-3-carboxamit;
92) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
93) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
94) 2-(3-pyrazol-1-ylpyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
95) 2-[2-(4-flophenyl)-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
96) 2-(2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]pyrol-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
97) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[4-(triflometyl)phenoxy]azetidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
98) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[4-[3-(triflometyl)phenoxy]-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;

99) 2-[4-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
100) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
101) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
102) 2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
103) 2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
104) (S)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
105) (R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
106) 2-[(2R)-6,6-dimetyl-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
107) 2-(2,2-dimetyl-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
108) 2-[(7S)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
109) N-[2-(tert-butylsulfamoyl)-4-pyridyl]-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)pyridin-3-carboxamit;
110) 2-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
111) 2-[(2R)-2-metyl-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
112) 2-(3-hydroxy-3-metyl-1-piperidyl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
113) 2-(6-flo-1,1-dimetyl-isoindolin-2-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
114) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-metyl-5-sulfamoylthiophen-3-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
115) 2-(4,4-diflo-5-metylazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
116) 5-clo-2-[(7R)-7-(diflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit;
117) 5-clo-2-[(7S)-7-(diflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit;

118) (R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
119) (S)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
120) 2-[(2S,7R)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
121) 2-((2R,7S)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
122) 2-((2R,7R)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
123) 2-((2S,7S)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
124) (S)-5-clo-2-(2-(diflometyl)morpholino)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
125) (R)-5-clo-2-(2-(diflometyl)morpholino)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
126) N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-[(2S)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
127) (R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)nicotinamit;
128) N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
129) (S)-2-(3-xyanopyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
130) (R)-2-(3-xyanopyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl-)nicotinamit;
131) 2-(4,4-diflo-3-metylazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
132) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
133) 2-((2R,6S)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
134) 2-((2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
135) (R)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
136) (S)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
137) 4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit;

138) 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
139) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
140) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
141) 2-(azepan-1-yl)-N-(6-sulfamoyl-2-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
142) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
143) N-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
144) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
145) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
146) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-metoxy-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
147) 2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
148) 2-[(3R)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)-pyridin-3-carboxamit;
149) 2-[(3S)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)-pyridin-3-carboxamit;
150) N-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-5-(triflo-metyl)-pyridin-3-carboxamit;
151) N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-2-[(1R,5S)-6,6,7,7-tetraflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
152) 2-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
153) 2-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-N-(2-xyano-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
154) (R)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
155) (S)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
156) 4-(2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)-picolinamit;

157) N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-2-[(3S)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
158) N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-2-[(3R)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
159) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
160) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
161) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
162) (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metyl)nicotinamit;
163) (S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metyl)nicotinamit;
164) (S)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
165) (R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
166) 6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
167) 6-xyclobutyl-2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
168) 6-xyclobutyl-2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
169) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)nicotinamit;
170) 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
171) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
172) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
173) 4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrimidin-5-carboxamit;
174) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
175) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl) nicotinamit;

176) axit 4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-sulfonic;
177) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit
178) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
179) 3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit;
180) 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
181) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metyl)-nicotinamit;
182) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metoxy)-nicotinamit;
183) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit;
184) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
185) 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
186) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
187) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-N-(2-metoxy-4-pyridyl)-4,6-dimetyl-pyridin-3-carboxamit;
188) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
189) 5-clo-2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
190) 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
191) 5-clo-4,6-dimetyl-2-(1-piperidyl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
192) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
193) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-xyano-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
194) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-metoxy-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
195) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-metyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;

196) 2-(azepan-1-yl)-N-[5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
197) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-xyano-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
198) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-etylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
199) 2-(azepan-1-yl)-N-(3-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
200) 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)-N-[5-(triflometyl)-3-pyridyl]pyridin-3-carboxamit;
201) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
202) 5-clo-4,6-dimetyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
203) 4-(2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit;
204) 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
205) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-phenyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
206) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
207) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
208) N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
209) 5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)nicotinamit;
210) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
211) 5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)nicotinamit;
212) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
213) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)nicotinamit;
214) 5-clo-2-(4,4-difloxyclohexyl)-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
215) 5-clo-2-xycloheptyl-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

216) 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;
217) 5-clo-4,6-dimetyl-2-(4-metylxyclohexyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit; và
218) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Mặc dù các dạng hóa học lập thể cụ thể được mô tả trên đây là được ưu tiên, các chất đồng phân lập thể khác, bao gồm các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, các epime, và các hỗn hợp của các chất này cũng có thể có tác dụng trong việc điều trị các bệnh qua trung gian $Na_v1.8$.

Các phương pháp tổng hợp để tạo ra các hợp chất được bộc lộ trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được thể hiện dưới đây. Khi các chi tiết của phương pháp tổng hợp không được đưa ra trong các ví dụ, các hợp chất này được tạo ra một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hóa dược hoặc hóa tổng hợp hữu cơ bằng cách áp dụng thông tin tổng hợp được đưa ra ở đây. Khi tâm hóa học lập thể không được định nghĩa, cấu trúc này đại diện cho một hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể ở tại tâm đó. Đối với các hợp chất này, các chất đồng phân lập thể riêng rẽ, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng cũng là các hợp chất của sáng chế.

Các định nghĩa:

“Ac” là axetyl, mà là $CH_3C(=O)$-.

"Alkyl” có nghĩa là các mạch cacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc các kết hợp của chúng, trừ khi mạch cacbon được định nghĩa theo cách khác. Các nhóm khác có tiền tố "alk", như alkoxy và alkanoyl, cũng có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các kết hợp của chúng, trừ khi mạch cacbon được định nghĩa theo cách khác. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec- và tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, và các nhóm tương tự.

"Alkenyl" có nghĩa là các mạch cacbon mà chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các kết hợp của chúng, trừ khi được định nghĩa theo cách khác. Ví dụ về alkenyl bao gồm vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, và các nhóm tương tự.

"Alkynyl" có nghĩa là các mạch cacbon mà chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, và mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc các kết hợp của chúng, trừ khi được định nghĩa theo cách khác. Ví dụ về alkynyl bao gồm etynyl, propargyl, 3-metyl-1-pentynyl, 2-heptynyl và các nhóm tương tự.

"Xycloalkyl" có nghĩa là vòng cacbon một vòng, hai vòng, vòng spiro hoặc có cầu no, có số lượng xác định các nguyên tử cacbon. Ví dụ về xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và các nhóm tương tự. Theo một phương án của sáng chế, xycloalkyl được chọn từ: xyclopropan, xyclobutan và xyclohexan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là xyclopropan, xyclobutan hoặc xyclopentan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là xyclopropan hoặc xyclobutan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là xyclopropan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là xyclobutan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là xyclopentan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là xyclohexan. Theo một phương án khác, xycloalkyl là"xycloheptan.

"Xycloheteroalkyl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng một vòng, hai vòng, vòng spiro hoặc có cầu không thơm no hoặc chưa no hoàn toàn có số lượng xác định các nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ N, NH, S (bao gồm SO và SO_2) và O. Vòng xycloheteroalkyl có thể được thế tại các cacbon trên vòng và/hoặc nitơ hoặc lưu huỳnh trên vòng. Ví dụ về xycloheteroalkyl bao gồm tetrahydrofuran, pyrolidin, tetrahydrothiophen, azetidin, piperazin, piperidin, morpholin, oxetan và tetrahydropyran. Theo một phương án của sáng chế, xycloheteroalkyl được chọn từ: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, azocan, morpholin, thiomorpholin, thiomorpholin dion, oxazepan, 1,4-thiazepan, isoindolin, dihydroisoquinolin, tetra-hydroisoquinolin, octahydro-isoindol, azabixyclo[2.2.1]heptan, oxa-azabixyclo[2.2.1]-heptan, azabixyclo[3.1.1]heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan, azabixyclo[3.2.1]octan, diazabixyclo[3.2.1]octan, oxa-azabixyclo-[3.2,1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan, oxa-azabixyclo[3.2.0]heptan, azaspiro[2.5]octan, azaspiro[2.6]nonan, azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[3.5]nonan, oxa-azaspiro[4.5]decan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydro-thiazolo[4,5-c]pyridin, dihydrooxazolo[4,5-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, hexahydrofuro[3,2-b]pyrol, hexahydroxyclopenta[c]pyrol, octahydroxyclopenta[c]pyrol, và azatrixyclo[4.3.1.13,8]undecan. Theo một phương án khác, xycloheteroalkyl được chọn từ: pyrolidin, azetidin, piperidin, piperazin, azepan, morpholin, thiomorpholin, oxazepan, isoindolin, dihydroisoquinolin, azabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[3.1.1]-heptan, azabixyclo[4.1.0]heptan, azabixyclo[3.2.1]octan, azabixyclo[3.2.0]heptan,

azaspiro[2.5]octan, dihydrothieno[3,2-c]pyridin, dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và hexahydrofuro[3,2-b]pyrol. Theo một phương án khác, xycloheteroalkyl được chọn từ: azepan, morpholin và piperidin. Theo một phương án khác, xycloheteroalkyl là azepan. Theo một phương án khác, xycloheteroalkyl là morpholin. Theo một phương án khác, xycloheteroalkyl là piperidin.

"Aryl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng thơm cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa 6-14 nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một trong số các vòng là thơm. Ví dụ về aryl bao gồm phenyl và naphtyl. Theo một phương áncủa sáng chế, aryl là phenyl.

"Heteroaryl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa 5-14 nguyên tử trên vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ N, NH, S (bao gồm SO và SO_2) và O, trong đó ít nhất một trong số các vòng chứa nguyên tử khác loại là thơm. Ví dụ về heteroaryl bao gồm pyrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, quinolyl, indolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, dibenzofuranyl, và các nhóm tương tự. Theo một phương án của sáng chế, heteroaryl là vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh. Theo một phương án khác, heteroaryl được chọn từ: pyrazol, pyridyl, isoxazol và thiazol. Theo một phương án khác của sáng chế, heteroaryl được chọn từ: pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, indazol, imidazo[1,2-a]pyridin, 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin, pyrolo[3,2-c]pyridin, pyrolo[2,3-b]pyridin, benzimidazol, imidazol, pyrazol, thiophen, furan,1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazol, isoxazol, isothiazol, thiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol; 4H-pyrido[2,3-e][1,2,4]thiadiazin 1,1-dioxit, 2H-pyrido[2,3-e][1,2]thiazin 1,1-dioxit, 2,3-dihydroisothiazolo[4,5-b]pyridin 1,1-dioxit, và 3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-e][1,2]thiazin 1,1-dioxit. Theo một phương án khác của sáng chế, heteroaryl được chọn từ: pyridin, pyrimidin, và pyridazin. Theo một phương án khác của sáng chế, heteroaryl là pyridin.

"Halogen" bao gồm flo, clo, brom và iot. Theo một phương án, halogen là flo, clo hoặc brom. Theo một phương án khác, halogen là flo hoặc clo. Theo một phương án khác, halogen là flo hoặc brom. Theo một phương án khác, halogen là flo. Theo một phương án khác, halogen là clo. Theo một phương án khác, halogen là brom.

“Me” là metyl.

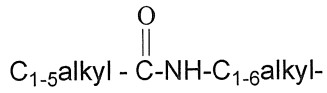
"Oxo" là =O.

"No" có nghĩa là chỉ chứa các liên kết đơn.

"Chưa no" có nghĩa là chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc ba. Theo một phương án, chưa no có nghĩa là chứa ít nhất một liên kết đôi. Theo một phương án khác, chưa no có nghĩa là chứa ít nhất một liên kết ba.

Khi biến bất kỳ (ví dụ, R^1, R^a, v.v.) xuất hiện nhiều hơn một lần trong phần tử thế bất kỳ hoặc trong công thức I, định nghĩa về nó ở mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa về nó ở mỗi lần xuất hiện khác. Ngoài ra, các kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến chỉ được phép nếu các kết hợp này dẫn đến các hợp chất ổn định. Đường có hình dạng bất kỳ đi qua liên kết trên biến phần tử thế thể hiện điểm gắn kết.

Theo danh pháp chuẩn được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả, phần cuối của mạch phụ được đặt tên được mô tả đầu tiên, tiếp theo là nhóm chức liền kề về phía điểm gắn kết. Ví dụ, phần tử thế C_{1-5} alkylcacbonylamino C_{1-6} alkyl tương ứng với:



Trong việc chọn các hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ công nhận rằng các phần tử thế khác nhau, nghĩa là R^1, R^2, v.v., được chọn tuân theo các quy tắc đã biết về khả năng liên kết và tính ổn định cấu trúc hóa học.

Thuật ngữ "được thế" sẽ được coi là bao gồm nhiều mức độ thế bởi phần tử thế được nêu tên. Khi nhiều gốc thế được bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ, hợp chất được thế có thể được thế độc lập bằng một hoặc nhiều gốc thế được bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần. Được thế độc lập có nghĩa là (hai hoặc nhiều) phần tử thế có thể giống hoặc khác nhau.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm, các muối và/hoặc các dạng liều mà, sử dụng đánh giá y học có căn cứ (sound medical judgment), và tuân theo các quy định của chính phủ phù hợp, an toàn và thích hợp để dùng cho người hoặc động vật.

Các hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do vậy có thể xuất hiện dưới dạng các raxemat và các hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ, các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Có nghĩa là, sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân này của các hợp chất có công thức I.

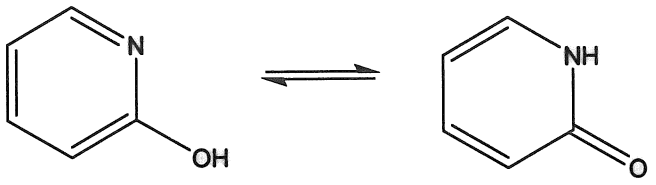
Việc tổng hợp độc lập các chất đồng phân quang học và các chất đồng phân không đối quang hoặc các phương pháp tách sắc ký các hợp chất này có thể được biết đến như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách thay đổi thích hợp phương pháp luận được bộc lộ ở đây. Hóa học lập thể tuyệt đối của chúng có thể được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X các sản phẩm tinh thể hoặc các hợp chất trung gian tinh thể mà được dẫn xuất, nếu cần, với chất phản ứng chứa tâm bất đối xứng có cấu hình tuyệt đối hoặc các nguyên tử đủ nặng đã biết để tạo ra sự chuyển dịch tuyệt đối.

Nếu muốn, các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được tách sao cho các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được tách riêng. Việc tách có thể được tiến hành bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như ghép hỗn hợp raxemic của các hợp chất này với hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, tiếp theo là tách các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ bằng các phương pháp tiêu chuẩn, như kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký. Phản ứng ghép thông thường là sự tạo thành các muối sử dụng axit hoặc bazơ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Các dẫn xuất của chất đồng phân không đối quang sau đó có thể được biến đổi thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết bằng cách tách phần lắng không đối xứng được thêm vào. Hỗn hợp raxemic của các hợp chất cũng có thể được tách trực tiếp bằng các phương pháp sắc ký sử dụng các pha tĩnh không đối xứng, mà là các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo cách khác, chất đồng phân đối ảnh bất kỳ của một hợp chất có thể thu được bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể sử dụng các nguyên liệu đầu tinh khiết về mặt quang học hoặc các chất phản ứng có cấu hình đã biết bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Một số hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin, và trừ khi được quy định theo cách khác, có nghĩa là bao gồm cả các chất đồng phân hình học E và Z.

Các tautome được định nghĩa là các hợp chất mà trải qua các dịch chuyển proton nhanh chóng từ một nguyên tử của hợp chất đến nguyên tử khác của hợp chất. Một số hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại dưới dạng các tautome với các điểm gắn hydro khác nhau. Ví dụ như vậy có thể là keton và dạng enol của nó được biết là các tautome keto-enol. Các tautome riêng rẽ cũng như hỗn hợp của chúng được bao gồm trong các hợp chất có công thức I. Ví dụ, các hợp chất có công thức I bao gồm các tautome sau đây:



2-hydroxy pyridin 2-oxo-1,2-dihydropyridin

Trong các hợp chất có công thức chung I, các nguyên tử có thể biểu hiện các dạng giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều trong số các nguyên tử này có thể được làm giàu nhân tạo trong chất đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy chiếm ưu thế trong tự nhiên. Sáng chế có nghĩa bao gồm tất cả các biến thể của chất đồng vị thích hợp của các hợp chất có công thức cấu tạo I. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^{1}H), đơteri (^{2}H), và triti (^{3}H). Proti là đồng vị hydro chiếm ưu thế được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đơteri có thể tạo ra các ưu điểm về mặt trị liệu nhất định, như làm tăng chu kỳ bán hủy in vivo hoặc làm giảm các yêu cầu về liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích làm chất chuẩn để xác định đặc tính của các mẫu sinh học. Triti có tính phóng xạ và do đó có thể tạo ra hợp chất đánh dấu phóng xạ, hữu ích làm chất đánh dấu trong các nghiên cứu trao đổi chất hoặc động học. Các hợp chất được làm giàu đồng vị trong công thức cấu tạo I, có thể được điều chế mà không cần thử nghiệm quá mức bằng các công nghệ thông thường đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần Sơ đồ và phần Ví dụ thực hiện sáng chế trong bản mô tả này sử dụng các chất phản ứng và/hoặc các hợp chất trung gian được làm giàu đồng vị thích hợp.

Hơn nữa, một trong số các dạng tinh thể đối với các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng đa hình và do đó cũng dự định được bao gồm trong sáng chế. Ngoài ra, một trong số các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành các solvat với nước hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Các solvat này cũng bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thông thường, ưu tiên là cung cấp các hợp chất theo sáng chế dưới dạng các chế phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh. Các hỗn hợp raxemic có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của chúng bởi phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp thông thường. Các phương pháp này bao gồm phương pháp sắc ký không đối xứng, tạo dẫn xuất với chất phụ không đối xứng tiếp theo là tách bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh, và kết tinh phân đoạn các muối của chất đồng phân không đối quang.

Các muối

Cần hiểu rằng, như được sử dụng ở đây, các tham chiếu đến các hợp chất theo sáng chế có nghĩa là cũng bao gồm các muối dược dụng, và cũng gồm các muối không dược dụng khi chúng được sử dụng làm các tiền chất cho các hợp chất tự do hoặc các muối dược dụng của chúng hoặc trong các thao tác tổng hợp khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng muối dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ các muối được điều chế từ các bazơ hoặc các axit không độc dược dụng bao gồm các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Các muối của các hợp chất bazơ cũng bao gồm trong thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ các muối không độc của các hợp chất theo sáng chế mà thông thường được điều chế bằng cách cho bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Các muối đại diện của các hợp chất bazơ theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối sau đây: axetat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, camsylat, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iođua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối amoni N-metylgluxamin, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, sulfat, subaxetat, sucxinat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiođua và valerat. Hơn nữa, khi các hợp chất theo sáng chế mang gốc axit, các muối dược dụng thích hợp của chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối được dẫn xuất từ các bazơ vô cơ bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan (II), kali, natri, kẽm, và các muối được dẫn xuất từ các bazơ tương tự. Được đặc biệt ưu tiên là các muối amoni, canxi, magie, kali, và natri. Các muối được dẫn xuất từ các bazơ hữu cơ không độc dược dụng bao gồm các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin vòng, và các nhựa trao đổi ion bazơ, như arginin, betain, caffein, cholin, N,N-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, gluxamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylgluxamin, morpholin, piperazin, piperidin, các nhựa polyamin, procain, các purin, theobrom, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, tromethamin, và các hợp chất tương tự.

Ngoài ra, trong trường hợp nhóm axit carboxylic (-COOH) hoặc nhóm rượu có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, các este dược dụng của các dẫn xuất axit carboxylic, như các dẫn xuất metyl, etyl, hoặc pivaloyloxymetyl, hoặc axyl của các rượu, như *O*-acetyl, *O*-pivaloyl, *O*-benzoyl, và *O*-aminoacyl, có thể được dùng. Các este và các nhóm axyl đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng bao gồm trong sáng chế để thay đổi tính tan hoặc các đặc tính thủy phân để sử dụng làm các chế phẩm giải phóng (phóng thích) chậm hoặc các chế phẩm tiền dược chất.

Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là các hợp chất mà được chuyển hóa nhanh chóng, ví dụ, bởi sự thủy phân trong máu, in vivo thành hợp chất gốc, ví dụ, về sự chuyển hóa tiền dược chất có công thức A thành hợp chất có công thức A, hoặc thành muối của nó; việc bàn luận kỹ đã được đưa ra trong T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu được nêu ở đây bằng cách viện dẫn. Phạm vi của sáng chế bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất mới của sáng chế.

Các solvat, và đặc biệt là, các hydrat của các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm trong sáng chế.

Các công dụng

Hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc có hoạt tính chọn lọc đóng vai trò làm các chất chẹn kênh ion natri $Na_v1.8$. Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế biểu hiện mức độ chọn lọc ít nhất gấp 10 lần đối với các kênh natri $Na_v1.8$ so với các kênh natri $Na_v1.5$, và theo một số phương án biểu hiện mức độ chọn lọc ít nhất gấp 100 lần đối với các kênh natri $Na_v1.8$ so với các kênh natri $Na_v1.5$ dựa trên hoạt lực chức năng (các giá trị IC_{50}) đối với mỗi kênh trong hệ thống phân tích Qube®. Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hoạt tính kênh $Na_v1.8$ hiệu nghiệm. Các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, có thể hiệu nghiệm trong việc điều trị các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh mà qua trung gian bởi sự ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ và/hoặc các thụ thể $Na_v1.8$.

Các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ và/hoặc các thụ thể $Na_v1.8$, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở cảm thụ đau, viêm xương khớp, bệnh thần kinh ngoại biên, chứng đỏ đau các đầu chi do di truyền, bệnh xơ cứng rải rác, hen, ngứa, ngứa

cấp tính, ngứa mạn tính, nhức nửa đầu, thoái hóa thần kinh sau thiếu máu cục bộ, động kinh, đau do viêm, đau tự phát, đau cấp tính, đau trong phẫu thuật, đau sau phẫu thuật, đau thần kinh, đau dây thần kinh sau Herpes, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cột sống thắt lưng mạn tính, đau do tưởng tượng có chi, đau do ung thư và hóa trị liệu, đau vùng chậu mạn tính, các hội chứng đau, và các hội chứng đau vùng phức tạp.

Một hoặc nhiều trong số các tình trạng bệnh hoặc các bệnh này có thể được điều trị, quản lý, phòng ngừa, làm giảm, làm dịu, cải thiện hoặc kiểm soát bằng cách cấp lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất thuốc mà có thể hữu ích để điều trị, phòng ngừa, quản lý, làm dịu, cải thiện hoặc kiểm soát một hoặc nhiều trong số các tình trạng bệnh, các bệnh hoặc các rối loạn này: cảm thụ đau, viêm xương khớp, bệnh thần kinh ngoại biên, chứng đỏ đau các đầu chi do di truyền, bệnh xơ cứng rải rác, hen, ngứa, ngứa cấp tính, ngứa mạn tính, nhức nửa đầu, thoái hóa thần kinh sau thiếu máu cục bộ, động kinh, đau do viêm, đau tự phát, đau cấp tính, đau trong phẫu thuật, đau sau phẫu thuật, đau thần kinh, đau dây thần kinh sau Herpes, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cột sống thắt lưng mạn tính, đau do tưởng tượng có chi, đau do ung thư và hóa trị liệu, đau vùng chậu mạn tính, các hội chứng đau, và các hội chứng đau vùng phức tạp.

Các công dụng được ưu tiên của các hợp chất có thể là đề điều trị một hoặc nhiều trong số các các bệnh sau bằng cách dùng lượng hữu hiệu trị liệu cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. Các hợp chất có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị một hoặc nhiều trong số các bệnh dưới đây:

1) các tình trạng đau,

2) các tình trạng ngứa, và

3) các tình trạng ho.

Theo một phương án của sáng chế, tình trạng đau là rối loạn đau cấp tính hoặc đau mạn tính. Theo một phương án khác của sáng chế, tình trạng đau là rối loạn đau cấp tính.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị cảm thụ đau. Cảm thụ đau hoặc đau là điều căn bản thể hiện sự sống và thường đóng vai trò như chức năng bảo vệ. Tuy nhiên, đau có liên quan đến các quy trình phẫu thuật và các trị liệu hiện thời để làm giảm đau này, có thể làm chậm sự hồi phục sau phẫu thuật và làm tăng thời gian phải ở lại bệnh viện. Có tới 80% bệnh nhân

phẫu thuật phải chịu đau sau phẫu thuật do tổn thương mô, và tổn thương đến thần kinh ngoại biên và viêm sau đó. Xấp xỉ 10 – 50% bệnh nhân phẫu thuật sẽ phát triển thành đau sau phẫu thuật mạn tính thường là do tổn thương thần kinh gây ra đau thần kinh lâu dài khi vết thương đã khỏi.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị viêm xương khớp. Viêm xương khớp là một loại viêm khớp có nguyên nhân từ viêm, thoái hóa, và cuối cùng là mất sụn trong các khớp. Các quy trình điều trị tiêu chuẩn đối với đau có liên quan đến viêm xương khớp là các thuốc kháng viêm không steroit (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs), ví dụ celecoxib và diclofenac (được bình luận trong Zeng et al., 2018). Những bệnh nhân mà không đáp ứng với các trị liệu NSAID thông thường được điều trị bằng các thuốc có thuốc phiện liều thấp, như hydrocodon. Những bệnh nhân mà kháng lại các trị liệu trên đây thường sẽ chọn lựa thay khớp toàn bộ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị bệnh thần kinh ngoại biên. Bệnh thần kinh ngoại biên là tổn thương thần kinh có nguyên nhân từ lượng đường trong máu cao mạn tính và bệnh đái tháo đường. Điều này dẫn đến tê, mất cảm giác, và đôi khi đau ở các chi xa (distal limb) như bàn chân, cẳng chân, hoặc bàn tay. Đó là biến chứng phổ biến nhất của bệnh đái tháo đường. Các quy trình điều trị tiêu chuẩn đối với việc điều trị bệnh thần kinh do đái tháo đường gây đau là các gabapentinoid, ví dụ gabapentin và pregabalin. Một số bệnh nhân sẽ đáp ứng tốt các thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, trong khi những bệnh nhân khác giảm đau đáng kể khi sử dụng các thuốc SRI/NRI như duloxetin (Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):432-44). Có nhiều lựa chọn, tuy nhiên thường có các tác dụng phụ (ví dụ, hoa mắt, buồn nôn) làm hạn chế khả năng đầy đủ của các lựa chọn này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị chứng đỏ đau các đầu chi do di truyền. Chứng đỏ đau các đầu chi do di truyền (inherited erythromelalgia - IEM) là hội chứng đau mạn tính mà có mối liên hệ với các đột biến ở một vài kênh natri điện thế cổng (kênh natri mở theo điện thế hoặc kênh natri phụ thuộc điện thế), bao gồm $Na_v1.8$ (Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6; 11(9):e0161789). Những bệnh nhân có vùng da đỏ kiểu "găng tay và bít tất" kinh điển trên các vùng xa như bàn tay và bàn chân, thông thường phải giữ nhiệt độ ấm và tập thể dục. Một số bệnh nhân cho thấy giảm đau từ đau nóng rát có liên quan đến các vùng da đỏ bằng cách ngâm nước lạnh. Mặc dù các thuốc mà tác động đến các kênh natri điện thế cổng (ví dụ, lidocain và mexiletin) cho thấy triển vọng, hiện tại không có quy trình điều trị tiêu chuẩn để điều trị IEM.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị đau thần kinh. Đau thần kinh là đau có nguyên nhân từ tổn thương hoặc bệnh tác động đến hệ thần kinh cảm giác thể chất (cảm giác của cơ thể dựa vào xúc giác và tự cảm thụ bản thân – somatosensory). Đã chứng minh rằng ở những bệnh nhân là người, cũng như ở các mẫu động vật bị đau thần kinh, tổn thương ở các tế bào thần kinh nhận cảm tới (hướng tâm) sơ cấp có thể dẫn đến sự hình thành u dây thần kinh và hoạt động tự phát, cũng như hoạt động do được gợi lên để phản ứng lại kích thích không có hại thông thường. (Colloca et al., Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 16;3:17002; Coward et al., Pain. 2000 Mar;85(1-2):41-50; Yiangou et al., FEBS Lett. 2000 Feb 11;467(2-3):249-52; Carter et al., Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001 May;12(2):447-59). Một số thương tổn dây thần kinh dẫn đến làm tăng việc biểu hiện $Na_v1.8$, mà được tin rằng là cơ chế cơ bản của đau bệnh lý. (Black et al., Ann Neurol. 2008 Dec;64(6):644-53; Bird et al., Br J Pharmacol. 2015 May;172(10):2654-70). Các thương tổn của hệ thần kinh ngoại biên thường dẫn đến đau thần kinh dai dẳng lâu sau khi thương tổn ban đầu hồi phục. Ví dụ về đau thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau dây thần kinh sau Herpes, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cột sống thắt lưng mạn tính, bệnh rễ thần kinh thắt lưng, đau do tưởng tượng có chi, đau do ung thư và hóa trị liệu, đau vùng chậu mạn tính, hội chứng đau vùng phức tạp và đau dây thần kinh liên quan, và các tình trạng đau mà gây ra do các đột biến chức năng làm tăng chức năng (đột biến thêm chức năng - gain-of-function mutations) ở $Na_v1.8$ (Huang et al., J Neurosci. 2013 Aug 28;33(35):14087-97; Kist et al., PLoS One. 2016 Sep 6;11(9):e0161789; Emery et al., J Neurosci. 2015 May 20;35(20):7674-81; và Schreiber et al., World J Diabetes. 2015 Apr 15;6(3):432-44.

Hoạt động sai vị trí của các tế bào thần kinh nhận cảm im lặng thông thường được cho rằng đóng vai trò vào việc tạo ra và duy trì đau thần kinh, mà nhìn chung được giả định là có liên quan đến việc làm tăng hoạt tính kênh natri ở dây thần kinh bị thương tổn. (Wood et al., Curr Opin Pharmacol. 2001 Feb; 1(1):17-21; Baker et al., TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22(1): 27-31). Các quy trình điều trị tiêu chuẩn đối với đau thần kinh thay đổi đáng kể tùy thuộc vào tình trạng bệnh cụ thể, nhưng các trị liệu ban đầu thông thường là pregabalin, gabapentin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ, amitriptylin), và các thuốc SRI/NRI (ví dụ, duloxetin). Các bệnh nhân kháng lại các trị liệu này thông thường được kê đơn các thuốc có thuốc phiện liều thấp (ví dụ, hydrocodon).

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị bệnh xơ cứng rải rác.

Bằng chứng gần đây cho thấy vai trò tiềm năng đối với $Na_v1.8$ trong bệnh xơ cứng rải rác. Việc biểu hiện $Na_v1.8$ trong tiểu não đã được xác nhận trong các mô được lấy từ các mẫu động vật có bệnh xơ cứng rải rác (mẫu EAE) và trong các não sau khi chết từ các bệnh nhân bị bệnh xơ cứng rải rác (MS) (Shields et al., Ann Neurol. 2012 Feb; 71(2):186-94; Black et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct 10;97(21):11598-602). Ngoài ra, hai dạng đa hình SCN10A đã thể hiện sự liên quan đáng kể tới MS (Roostaei et al., Neurology. 2016 Feb 2; 86 (5):410-7). Khi $Na_v1.8$ bị biểu hiện quá mức ở tiểu não, các con chuột biểu hiện rõ các khiếm khuyết vận động có liên quan đến sự mất điều hòa mà được cải thiện bằng cách đưa vào qua đường miệng tác nhân đối kháng $Na_v1.8$ phân tử nhỏ chọn lọc (Shields et al., PLoS One. 2015 Mar 6; 10(3)). Các nghiên cứu này gợi ý rằng tác nhân đối kháng $Na_v1.8$ có thể là liệu pháp hữu ích để điều trị các triệu chứng có liên quan đến bệnh xơ cứng rải rác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị hen. Hen có nguyên nhân từ viêm đường thở trong đó các đường thở của người trở nên tăng đáp ứng, hẹp và sưng, gây khó thở. Các triệu chứng này thông thường là được kích hoạt qua phản ứng dị ứng (Nair P et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May - Jun; 5(3):649-659). Trong mẫu hen cận lâm sàng, việc loại bỏ các tế bào thần kinh chứa $Na_v1.8$, hoặc việc ức chế các sợi thần kinh thông qua các phân tử nhỏ làm giảm viêm đường thở và thâm nhiễm tế bào miễn dịch (Talbot et al., Neuron. 2015 Jul 15;87(2):341-54). Các tác nhân đối kháng $Na_v1.8$ chọn lọc có thể là liệu pháp hữu ích để ngăn ngừa quá mẫn đường thở có nguyên nhân từ thâm nhiễm tế bào miễn dịch.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hiệu quả trong việc điều trị ngứa. Ngứa, cũng thường được biết là ghẻ ngứa, tác động đến xấp xỉ 4% dân số toàn cầu là cảm giác khó chịu mà gợi ra mong muốn hoặc phản xạ gãi, và được xem là có liên quan mật thiết đến đau (Luo et al., Cell Mol Life Sci. 2015 Sep;72 (17): 3201-23). Các giả thuyết về nguồn gốc của ngứa cho thấy là do sự hoạt hóa ở mức độ thấp, nhạy cảm của các bộ phận nhận cảm đau (các tế bào thần kinh cảm giác-đau); tuy nhiên, đã có mô tả rằng một số tế bào thần kinh tới có thiên hướng đáp ứng với histamin, mà gây ra ngứa (Schmelz et al., J Neurosci. 1997 Oct 15; 17(20):8003-8). Cùng thời gian này, đã phát hiện ra rằng các tế bào thần kinh đáp ứng histamin cũng đáp ứng capsaicin mà gây ra đau (McMahon et al., Trends in Neuroscience 1992, 15:497-501). Các thành viên của họ thụ thể tiềm năng thoáng qua (transient receptor potential (TRP) family, và yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor - NGF) đều được biết là đóng vai trò đối với ngứa và đau, và về mặt lâm sàng, cả hai chứng bệnh được điều trị bằng các tác nhân trị liệu như gabapentin và các thuốc chống trầm cảm. Do đó, tiếp tục

thừa nhận rằng các cơ chế cơ bản của đau và ngứa khả năng cao là xen lẫn các yếu tố và phức tạp, và việc phân biệt giữa quá trình chọn lọc-đau hoặc chọn lọc-ngứa vẫn chưa xác định (Ikoma et al., Nat Rev Neurosci. 2006 Jul; 7(7):535-47). Vai trò của $Na_v1.8$ đối với ngứa đã được nghiên cứu sử dụng chuột chuyển gen biểu hiện dạng hoạt tính cấu thành của BRAF kinaza serin/threonin được biểu hiện trong các tế bào thần kinh biểu hiện $Na_v1.8$. Điều này dẫn đến tính dễ bị kích thích của thụ thể cảm giác ngứa được tăng cường, và hành vi gãi do được gợi lên hoặc gãi tự phát được tăng thêm (Zhao et al., 2013). Ở da, các pruritogen (tác nhân gây ngứa) được giải phóng từ tế bào các keratin, các tế bào lympo, các tế bào mast, và các tế bào ưa eosin trong khi viêm. Các phân tử này tác động trực tiếp lên các đầu tận cùng tự do của dây thần kinh mà biểu hiện $Na_v1.8$ để gây ra ngứa (Riol-Blanco et al., Nature. 2014 Jun 5; 510 (7503):157-61). Ngứa mạn tính và cấp tính có thể xuất phát từ nhiều chấn thương, bệnh và rối loạn khác nhau, và có thể được phân loại thành ngứa do da hoặc do thụ thể cảm giác ngứa, do thần kinh, bệnh thần kinh, hoặc do tâm lý: ngứa có thể xuất phát từ cả các rối loạn hệ thống, các rối loạn da, cũng như chấn thương do tâm lý hoặc do hóa chất đối với da. Về mặt bệnh lý, các tình trạng bệnh như khô da, eczema, vảy nến, thủy đậu zoster, mày đay, ghẻ, suy thận, xơ gan, u lympho, thiếu sắt, bệnh đái tháo đường, thời kỳ mãn kinh, chứng tăng hồng cầu, ure huyết, và cường tuyến giáp có thể gây ra ngứa, cũng như các bệnh về hệ thần kinh như các khối u, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh thần kinh ngoại biên, chèn ép thần kinh, và hoang tưởng có liên quan đến các rối loạn ám ảnh nghi thức cũng có thể gây ra ngứa. Các thuốc như opioid và chloroquin cũng có thể gây ra ngứa (Ikoma et al., Nat Rev Neurosci. 2006 Jul;7(7):535-47). Ngứa sau khi bị bỏng cũng là vấn đề lâm sàng hết sức nghiêm trọng vì nó gây cản trở quá trình làm lành vết thương, dẫn đến sợ hãi lâu dài, và ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống (Van Loey et al., Br J Dermatol. 2008 Jan;158(1):95-100).

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất, và các dược phẩm chứa các hợp chất và chất mang dược dụng.

Các hợp chất, hoặc các muối dược dụng của chúng, có thể hữu ích trong việc điều trị các tình trạng đau, các tình trạng ngứa, và các tình trạng ho.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị các tình trạng đau, các tình trạng ngứa, và các tình trạng ho ở bệnh nhân là người hoặc động vật có vú khác.

Phương pháp điều trị các tình trạng đau bao gồm cấp một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. Phương pháp điều

trị tình trạng ngứa bao gồm cấp một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc dược phẩm chứa hợp chất, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. Phương pháp điều trị tình trạng ho bao gồm cấp một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc dược phẩm chứa hợp chất, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. các công dụng y học khác của các hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "tình trạng đau" như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau cấp tính, đau trong phẫu thuật, đau trước phẫu thuật, đau sau phẫu thuật, đau thần kinh, đau dây thần kinh sau Herpes, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cột sống thắt lưng mạn tính, đau do tưởng tượng có chi, đau vùng chậu mạn tính, hội chứng đau âm hộ mạn tính (vulvodynia), hội chứng đau vùng phức tạp và đau dây thần kinh liên quan, đau có liên quan đến ung thư và hóa trị liệu, đau có liên quan đến HIV, và bệnh thần kinh do điều trị HIV gây ra, thương tổn thần kinh, nhổ rễ thần kinh, bệnh đơn dây thần kinh do chấn thương gây đau, bệnh đa dây thần kinh gây đau, bệnh đau đỏ chi, rối loạn đau cực độ kịch phát, bệnh thần kinh sợi nhỏ, hội chứng bỏng rát miệng, các hội chứng đau trung ương (có khả năng có nguyên nhân từ bất kỳ thương tổn thực ở mức bất kỳ của hệ thần kinh), các hội chứng đau sau phẫu thuật (ví dụ, hội chứng đau sau phẫu thuật tuyến vú, hội chứng đau sau mở ngực, đau mỏm cụt)), đau xương và khớp (viêm xương khớp), đau do vận động lặp đi lặp lại, đau răng, đau cơ (myofascial pain) (thương tổn cơ, đau cơ xơ hóa), đau trong phẫu thuật (phẫu thuật thông thường, phụ khoa), đau mạn tính, thống kinh, đau có liên quan đến viêm họng, đau do viêm các loại khác nhau (ví dụ, viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh thấp khớp, viêm bao gân (teno-synovitis) và bệnh gút), viêm gân vai hoặc viêm túi thanh mạc, viêm khớp do gút, và thấp khớp aolymyalgia, tăng cảm đau nguyên phát, tăng cảm đau thứ phát, loạn cảm đau nguyên phát, loạn cảm đau thứ phát, hoặc loại đau khác có nguyên nhân từ nhạy cảm trung ương, hội chứng đau vùng phức tạp, đau khớp mạn tính và đau dây thần kinh liên quan cấp tính, nhức nửa đầu, đau đầu do nhức nửa đầu, đau đầu, đau đầu chuỗi, đau đầu không do mạch máu, thương tổn thần kinh do chấn thương, chèn ép thần kinh hoặc bẫy thần kinh, và đau do u dây thần kinh,

Thuật ngữ "tình trạng ngứa" hoặc "rối loạn ngứa" như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tình trạng có cảm giác khó chịu mà kích thích mong muốn gãi, như ngứa mạn tính.

Thuật ngữ "tình trạng ho" hoặc "rối loạn ho" như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ho mạn tính, ho do thần kinh hoặc ho do các tình trạng thần kinh.

Điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ chỉ việc dùng các hợp chất theo sáng chế cho đối tượng có bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Một kết quả của việc điều trị có thể là làm giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là làm dịu bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là cải thiện bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là triệt bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là quản lý bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$.

Một kết quả khác của việc điều trị có thể là phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$.

Phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ chỉ việc dùng các hợp chất theo sáng chế cho đối tượng có nguy cơ bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Một kết quả của việc phòng ngừa có thể là làm giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ ở đối tượng có nguy cơ bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Một kết quả khác của việc phòng ngừa có thể là triệt bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ ở đối tượng có nguy cơ bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Một kết quả khác của việc phòng ngừa có thể là cải thiện bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ ở đối tượng có nguy cơ bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Một kết quả khác của việc phòng ngừa có thể là làm dịu bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ ở đối tượng có nguy cơ bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Một kết quả khác của việc phòng ngừa có thể là quản lý bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ hoặc các thụ thể $Na_v1.8$ ở đối tượng có nguy cơ bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh.

Một kết quả của điều trị có thể là làm giảm mức đau mà đối tượng phải chịu so với mức đau của đối tượng ngay trước khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là làm dịu mức đau mà đối tượng

phải chịu so với mức đau của đối tượng ngay trước khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là cải thiện mức đau mà đối tượng phải chịu so với mức đau của đối tượng ngay trước khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là triệt mức đau mà đối tượng phải chịu so với mức đau của đối tượng ngay trước khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là quản lý mức đau mà đối tượng phải chịu so với mức đau của đối tượng ngay trước khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Một kết quả khác của việc điều trị có thể là cải thiện mức đau mà đối tượng phải chịu so với mức đau của đối tượng ngay trước khi dùng các hợp chất theo sáng chế.

Một kết quả khác của việc điều trị có thể là phòng ngừa đau tiếp mà đối tượng phải chịu sau khi dùng các hợp chất theo sáng chế.

Phòng ngừa đau chỉ việc dùng các hợp chất theo sáng chế để làm giảm đau ở đối tượng có nguy cơ đau. Phòng ngừa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc dùng cho đối tượng trước khi phẫu thuật hoặc trường hợp đau được đoán trước khác. Một kết quả của phòng ngừa có thể là làm giảm đau ở đối tượng có nguy cơ đau. Một kết quả khác của phòng ngừa có thể là triệt đau ở đối tượng có nguy cơ đau. Một kết quả khác của phòng ngừa có thể là cải thiện đau ở đối tượng có nguy cơ đau. Một kết quả khác của phòng ngừa có thể là làm dịu đau ở đối tượng có nguy cơ đau. Một kết quả khác của phòng ngừa có thể là quản lý đau ở đối tượng có nguy cơ đau.

Các thuật ngữ "việc cung cấp/cấp/dùng" và hoặc "cấp/cung cấp/dùng" hợp chất cần phải được hiểu là cấp/cung cấp/dùng hợp chất theo sáng chế hoặc tiền dược chất của một hợp chất theo sáng chế cho cá nhân hoặc động vật có vú có nhu cầu điều trị.

Việc cấp hợp chất có công thức cấu tạo I để thực hành các phương pháp trị liệu này được thực hiện bằng cách dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức cấu tạo I cho động vật có vú có nhu cầu điều trị hoặc phòng bệnh này. Nhu cầu đối với việc cung cấp để phòng ngừa theo các phương pháp của sáng chế được xác định thông qua việc sử dụng các yếu tố nguy cơ đã biết rõ. Lượng hữu hiệu của hợp chất riêng rẽ được xác định, trong phân tích cuối cùng, bởi bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ thú y chịu trách nhiệm về trường hợp đó, nhưng phụ thuộc vào các yếu tố như bệnh chính xác cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh và các bệnh hoặc các tình trạng bệnh khác mà bệnh nhân phải chịu, phương thức cấp được chọn các thuốc và các điều trị khác mà bệnh nhân có thể yêu cầu đi kèm, và các yếu tố khác theo đánh giá của bác sỹ điều trị.

Tính hữu ích của các hợp chất này đối với các bệnh hoặc các rối loạn này có thể được chứng minh ở các mẫu bệnh của động vật mà đã được báo cáo trong các tài liệu.

Phương thức cấp (dùng) và các khoảng liều

Phương thức cấp thích hợp bất kỳ có thể được dùng để cấp/cung cấp cho động vật có vú, đặc biệt là người, liều hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, cấp qua đường miệng, trong tĩnh mạch, tiêm truyền, dưới da, qua da, trong cơ, trong da, qua niêm mạc, trong niêm mạc, trực tràng, khu trú, ngoài đường tiêu hóa, mắt, phổi, mũi, và các phương thức tương tự có thể được dùng. Các dạng liều bao gồm viên nén, viên ngậm, dạng phân tán, thể huyền phù, dạng dung dịch, viên nang, kem, thuốc mỡ, khí dung, và các dạng tương tự. Ưu tiên là, các hợp chất theo sáng chế được cấp qua đường miệng.

Trong điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn, các bệnh và/hoặc các tình trạng bệnh mà đòi hỏi sự ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$, mức liều thích hợp thông thường sẽ khoảng 0,0001 đến 500 mg trên mỗi kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân mỗi ngày mà có thể được cấp ở dạng liều đơn hoặc nhiều liều. Theo một phương án, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,001 đến 500 mg trên mỗi kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,001 đến khoảng 250 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,01 đến khoảng 250 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,1 đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,05 đến 100 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,1 đến 50 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,05 đến 0,5 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 0,5 đến 5 mg/kg mỗi ngày. Theo một phương án khác, mức liều thích hợp có thể khoảng 5 đến 50 mg/kg mỗi ngày. Đối với việc cấp qua đường miệng, tốt hơn là các chế phẩm được cấp dưới dạng các viên nén chứa 0,01 đến 1000 mg thành phần hoạt tính, cụ thể là 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, và 1000,0 mg thành phần hoạt tính cần điều chỉnh liều theo triệu chứng cho bệnh nhân cần điều trị. Các hợp chất có thể được cung cấp theo chế độ điều trị là 1 đến 8 lần mỗi ngày; tốt hơn là, 1 đến 4 lần mỗi ngày; tốt hơn nữa là một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Chế độ điều trị liều này có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng trị liệu tối ưu.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng mức liều cụ thể và tần suất của liều đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, tính ổn định chuyển hóa và dải hoạt động của hợp chất đó, tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe nói chung, giới tính, chế độ ăn uống, phương thức và thời gian cấp, tốc độ bài tiết, kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và chủ thể đang trải qua trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các dược phẩm chứa (a) (các) hợp chất hoặc các muối dược dụng của chúng, và (b) chất mang dược dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các dược phẩm mà chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính dược khác. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các dược phẩm trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng là thành phần hoạt tính duy nhất.

Thuật ngữ "chế phẩm," khi sử dụng trong dược phẩm, được dự định bao gồm sản phẩm chứa (các) thành phần hoạt tính, và (các) thành phần trơ mà tạo thành chất mang, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, trực tiếp hoặc không trực tiếp, từ kết hợp, tạo phức hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ phân ly một hoặc nhiều thành phần này, hoặc từ các loại phản ứng khác hoặc tương tác một hoặc nhiều thành phần này. Theo đó, các dược phẩm theo sáng chế bao gồm chế phẩm bất kỳ được tạo ra bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác mà cũng có thể hữu ích trong việc điều trị hoặc cải thiện các bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích. Các thuốc khác như vậy có thể được cung cấp, bằng phương thức và với lượng thường được dùng cho điều trị đó, đồng thời hoặc tuần tự với hợp chất theo sáng chế. Trong việc điều trị các bệnh nhân mà có các tình trạng đau, các tình trạng ngứa và các tình trạng ho, thông thường cung cấp nhiều hơn một thuốc. Các hợp chất theo sáng chế có thể thường được cung cấp cho bệnh nhân mà đã dùng một hoặc nhiều thuốc khác cho các tình trạng này. Thường các hợp chất sẽ được cung cấp cho bệnh nhân đang được điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất chống đau khi việc đau của bệnh nhân không đáp ứng thích hợp với việc điều trị.

Liệu pháp kết hợp cũng bao gồm các trị liệu trong đó hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc khác được cung cấp với các lịch trình chồng lấn khác nhau. Cũng nằm trong dự tính rằng khi được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, hợp chất theo sáng chế và các thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng với các liều lượng thấp hơn so với khi mỗi thành

phần được sử dụng riêng rẽ. Theo đó, các dược phẩm theo sáng chế chứa các dạng mà chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ về các thành phần hoạt tính khác mà có thể được cung cấp kết hợp với hợp chất theo sáng chế, và được cung cấp riêng rẽ hoặc trong cùng dược phẩm, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

(i) tác nhân chủ vận opioid;

(ii) tác nhân đối kháng opioid;

(iii) tác nhân đối kháng kênh canxi;

(iv) tác nhân chủ vận thụ thể NMDA;

(v) tác nhân đối kháng thụ thể NMDA;

(vi) chất ức chế chọn lọc COX-2;

(vii) NSAID (thuốc kháng viêm không steroid); và

(viii) thuốc giảm đau;

(ix) chất ức chế kênh natri;

(x) kháng thể kháng NGF;

(xi) chất ức chế $Na_v1,7$;

(xii) chất ức chế HCN;

(xiii) tác nhân đối kháng TRPV1;

(xiv) sinh phẩm $Na_v1,7$; và

(xv) sinh phẩm $Na_v1.8$; và

các muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa:

(1) hợp chất theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ hoặc muối dược dụng của chúng;

(2) một hoặc nhiều hợp chất, hoặc các muối dược dụng của chúng, được chọn từ nhóm bao gồm :

(i) tác nhân chủ vận opioid;

(ii) tác nhân đối kháng opioid;

(iii) tác nhân đối kháng kênh canxi;

(iv) tác nhân chủ vận thụ thể NMDA;

(v) tác nhân đối kháng thụ thể NMDA;

(vi) chất ức chế chọn lọc COX-2;

(vii) NSAID (thuốc kháng viêm không steroid); và

(viii) thuốc giảm đau;

(ix) chất ức chế kênh natri;

(x) kháng thể kháng NGF;

(xi) chất ức chế $Na_v1.7$;

(xii) chất ức chế HCN;

(xiii) tác nhân đối kháng TRPV1;

(xiv) sinh phẩm $Na_v1.7$; và

(xv) sinh phẩm $Na_v1.8$; và

các muối dược dụng của chúng; và

(3) chất mang dược dụng.

Sinh phẩm $Na_v1.7$ có nghĩa là protein, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể, các nanobody và các peptit, mà ức chế chức năng của kênh $Na_v1.7$. Sinh phẩm $Na_v1.8$ có nghĩa là protein, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể, các nanobody và các peptit, mà ức chế chức năng của kênh $Na_v1.8$.

Các hợp chất cụ thể mà kết hợp sử dụng với hợp chất theo sáng chế bao gồm: các chất ức chế kênh natri, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, lidocain bao gồm lidocain dạng patch; các thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amitriptylin; và các thuốc SRI/NRI, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, duloxetin.

Các tác nhân chủ vận opioid thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, codein, fentanyl, hydrocodon, hydromorphon, levorphanol, meperidin, methadon, morphin, oxycodon, oxymorphon, buprenorphin, butorphanol, dezocin, nalbuphin, pentazocin, và tramadol.

Các tác nhân đối kháng opioid thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, naltrexon và naloxon.

Các tác nhân đối kháng kênh canxi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amlodipin, diltiazem, felodipin, gabapentin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nisoldipin, pregabalin, verapamil, và ziconitid.

Các tác nhân đối kháng thụ thể NMDA thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ketamin, methadon, memantin, amantadin, và dextromethorphan.

Các chất ức chế COX-2 thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, celecoxib, etoricoxib và parecoxib.

Các NSAID hoặc các thuốc kháng viêm không steroid thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aspirin, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofin, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, axit meclofenamic, axit mefenamic, meloxicam, naproxen, naproxen natri, oxaprozin, piroxicam, sulindac, và tolmetin.

Các thuốc giảm đau thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acetaminophen và duloxetin.

Các kết hợp trên đây bao gồm các kết hợp của hợp chất theo sáng chế không chỉ với một hoạt chất khác, mà còn với hai hoặc nhiều hoạt chất khác. Các ví dụ không giới hạn bao gồm các kết hợp của các hợp chất với hai hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ: các tác nhân chủ vận opioid; các tác nhân đối kháng opioid; các tác nhân đối kháng kênh canxi; tác nhân chủ vận thụ thể NMDA; các tác nhân đối kháng thụ thể NMDA; các chất ức chế chọn lọc COX-2; các NSAID (các thuốc kháng viêm không steroit); và thuốc giảm đau.

Các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp kích thích tủy sống và liệu pháp kích thích da.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị này hoặc có nguy cơ nhiễm bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ dùng một lượng hữu hiệu trị liệu của chất ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ và một lượng của một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, sao cho chúng cùng nhau tạo ra sự giảm đau hiệu quả.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, cùng với ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính để sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$. Do đó, theo một khía cạnh khác hoặc khía cạnh thay thế của sáng chế, sáng chế đề xuất

sản phẩm chứa chất ức chế hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$ và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính của kênh ion natri $Na_v1.8$. Chế phẩm kết hợp này có thể là, ví dụ, dưới dạng gói gồm hai gói.

Cần hiểu rằng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng đau, các tình trạng ngứa và các tình trạng ho, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với tác nhân dược lý khác có hiệu quả để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng đó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng đau, các tình trạng ngứa và các tình trạng ho, phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị này một lượng của hợp chất theo sáng chế và một lượng của tác nhân dược lý khác có hiệu quả để điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh đó, sao cho chúng cùng nhau tạo ra sự giảm đau hiệu quả.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng đau, các tình trạng ngứa và các tình trạng ho, phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị này một lượng của hợp chất theo sáng chế và một lượng của tác nhân dược lý khác hữu ích trong việc điều trị tình trạng bệnh, rối loạn hoặc bệnh cụ thể, sao cho chúng cùng nhau tạo ra sự giảm đau hiệu quả.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" có nghĩa là lượng hợp chất có công thức cấu tạo I mà sẽ gợi ra đáp ứng sinh học hoặc y tế của tế bào, mô, hệ thống, động vật hoặc người mà đang được các nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ y khoa hoặc nhà lâm sàng khác điều trị, mà bao gồm làm dịu các triệu chứng của rối loạn đang được điều trị. Các phương pháp điều trị mới của sáng chế đối với các rối loạn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuật ngữ “động vật có vú” bao gồm người, và động vật làm bạn như chó và mèo.

Tỷ lệ trọng lượng của hợp chất có công thức I so với thành phần hoạt tính thứ hai có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào liều hữu hiệu của mỗi thành phần. Nhìn chung, sẽ sử dụng liều hữu hiệu của mỗi thành phần. Do đó, ví dụ, khi hợp chất có công thức I được kết hợp với chất ức chế COX-2, tỷ lệ trọng lượng của hợp chất có công thức I so với chất ức chế COX-2 nhìn chung sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 1000:1 đến khoảng 1:1000, tốt hơn là khoảng 200:1 đến khoảng 1:200. Các kết hợp của hợp chất có công thức I và các thành phần hoạt

tính khác nhìn chung sẽ cũng nằm trong khoảng nêu trên, nhưng trong mỗi trường hợp, nên sử dụng liều hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính.

Các phương pháp tổng hợp

Các sơ đồ phản ứng và các ví dụ dưới đây minh họa các phương pháp mà có thể là được dùng để tổng hợp các hợp chất có công thức cấu tạo I được mô tả trong sáng chế này. Các sơ đồ phản ứng và các ví dụ này được đưa ra để minh họa sáng chế và không được hiểu là giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các phần tử thế là như được định nghĩa trên đây trừ khi được thể hiện theo cách khác. Một số cách thức dựa vào các biến đổi tổng hợp đã biết trong các tài liệu về tổng hợp hữu cơ có thể được dùng để điều chế các hợp chất có công thức cấu tạo I. Phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình của các các ví dụ dưới đây, sử dụng các nguyên liệu thích hợp. Tuy nhiên, các hợp chất được minh họa trong các ví dụ không được hiểu là tạo ra loại duy nhất mà được xem xét trong sáng chế. Các ví dụ còn minh họa các chi tiết về việc điều chế các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng các biến thể đã biết của các nhóm bảo vệ, cũng như của các điều kiện và các quy trình của các quy trình điều chế dưới đây, có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất này. Cũng cần hiểu rằng bất cứ khi nào thuốc thử hóa học như axit boric hoặc borat không sẵn có trên thị trường, thuốc thử hóa học như vậy có thể được điều chế dễ dàng theo một trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu. Tất cả các nhiệt độ là độ C trừ khi có chú thích khác. Phương pháp phổ khối (Mass spectra - MS) được đo bằng phương pháp phổ khối -ion hóa tia điện (electrospray ion-mass spectroscopy - ESMS) hoặc bằng phương pháp phổ khối ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization - APCI).

Trang thiết bị

Phương pháp sắc ký pha đảo được tiến hành trên Gilson GX-281 được trang bị cột được chọn từ danh sách sau: Phenomenexd Synergi C18 (150mm x 30mm x 4 micromet), YMC-Actus Pro C18 (150mm x 30mm x 5 micromet), Xtimate C18 (150mm x 25mm x 5 micromet), Boston Green ODS (150mm x 30mm x 5 micromet), XSELECT C18 (150mm x 30mm x 5 micromet), và Waters XSELECT C18 (150mm x 30mm x 5 micromet). Các điều kiện bao gồm

độ pH cao (axetonitril/dung môi rửa giải nước 0-100% chứa 0,1% thể tích/thể tích NH_4CO_3 10mM hoặc NH_4OH 0,05%) hoặc độ pH thấp (axetonitril/dung môi rửa giải nước 0-95% chứa 0,1% thể tích/thể tích TFA) và được lưu ý trong một số ví dụ.

Sự phân giải không đối xứng SFC được tiến hành trên Sepiate Prep SFC 100, Multigram II (MG II) , THAR80 prep SFC, hoặc Waters SFC (80, 200, hoặc 350) sử dụng các điều kiện sau đây: phương pháp không đối xứng A: cột AD-H, 15% etanol/CO_2; phương pháp không đối xứng B: cột AD-H, 20% IPA/CO_2; phương pháp không đối xứng C: cột AS-H, 20% MeOH/CO_2; phương pháp không đối xứng D: cột AD-H, 20% etanol/CO_2; phương pháp không đối xứng E: cột Lux Xenluloza-4, 30% etanol/CO_2; phương pháp không đối xứng F: cột IA, 15% etanol/CO_2; phương pháp không đối xứng G: cột IA, 40% metanol/CO_2; phương pháp không đối xứng H: cột AD-H, 10% metanol/CO_2; phương pháp không đối xứng I: cột AD-H, 30% etanol/CO_2; phương pháp không đối xứng J: cột AD-H, 40% etanol/CO_2; và phương pháp không đối xứng K: IG cột, 12% metanol/CO_2.

Việc xác định LC/MS được tiến hành trên hệ thống Waters Classing Aquity được trang bị các máy dò TUV và MS và máy đo phổ khối Waters SQD, máy đo phổ khối Shimadzu 20 UV 254 và 220nM với Shimadzu 2010 hoặc 2020, hoặc Agilent 1200 HPLC được trang bị DAD/ELSD và G6110 MSD sử dụng một trong số điều kiện sau: 1) cột Ascentis Express C18 (3 x 50 mm) 2,7µm sử dụng pha động chứa A: axit trifloaxetic 0,05% trong nước và B: axit trifloaxetic 0,05% trong axetonitril với građien từ 90:10 (A:B) đến 5:95 (A:B) trong 6 phút ở tốc độ dòng 1,8 mL/phút, dò UV ở 210 nm; 2) cột Aquity BEH C18, (1,0 x 50 mm) 1,7 µm sử dụng pha động chứa A: axit trifloaxetic 0,05% trong nước và B: axit trifloaxetic 0,05% trong axetonitril với građien từ 90:10 (A:B) đến 5:95 (A:B) trong 2 phút ở tốc độ dòng 0,3 mL/phút, dò UV ở 215 nm; 3) cột Agilent YMC J'Sphere H-80 (3 x 50 mm) 5µm sử dụng pha động chứa A: axit trifloaxetic 0,1% trong nước và B: axetonitril với građien từ 95:5 (A:B) đến 0:100 (A:B) trong 3,6 phút và 0:100 (A:B) trong 0,4 phút ở tốc độ dòng 1,4 mL/phút, dò UV ở 254 và 220 nm và máy đo phổ khối mạch bốn cực Agilent 1100; 4) cột Agilent TC-C18 (2,1 x 50 mm) 5µm sử dụng pha động chứa A: axit trifloaxetic 0,0375% trong nước và B: axit trifloaxetic 0,01875% trong axetonitril với građien từ 90:10 (A:B) trong 0,4 phút đến 90:10 đến 0:100 (A:B) trong 3 phút và 10:90 (A:B) trong 0,6 phút ở tốc độ dòng 0,8 mL/phút, dò UV ở 254 và 220 nm và máy đo phổ khối mạch bốn cực Agilent 6110.

Proton hoặc ^1H NMR thu được sử dụng máy đo phổ Varian Unity-Inova 400 MHz NMR được trang bị đầu dò Varian 400 ATB PFG 5mm, Nalorac DBG

400-5 hoặc Nalorac IDG 400-5, máy đo phổ Varian-400MHz MR được trang bị đầu dò Auto X ID PFG 5mm, máy đo phổ Varian 400MHz VNMRS được trang bị đầu dò PFG 4Nuc 5 mm, hoặc máy đo phổ Bruker AvanceIII 500MHz được trang bị đầu dò PABBO 5 mm tuân theo các kỹ thuật phân tích chuẩn, trừ khi được quy định theo cách khác, và các kết quả của phân tích phổ được báo cáo.

Các ký hiệu viết tắt

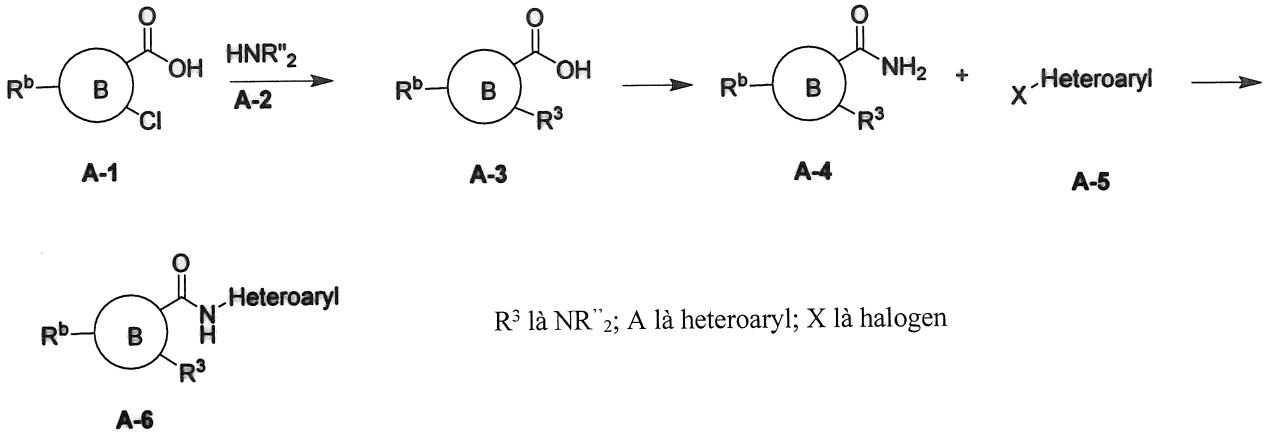
Trong suốt phần ví dụ thực hiện sáng chế, các ký hiệu viết tắt sau đây được sử dụng để biểu thị các chất phản ứng khác nhau, các phần tử thế và các dung môi: AcCN là axetonitril; ACE-Cl là 1-cloetyl cloformat; AcOH là axit axetic; BAST là bis(2-metoxyetyl)aminosulfua triflorua; Boc là *tert*-butoxycacbonyl; Boc_2O là di-*tert*-butyl cacbonat; Brettphos-Pd-G3 là [(2-di-xyclo-hexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat; Calc'd là tính được; $Cu(OTf)_2$ là đồng(II) triflometansulfonat; DBU là 1,8-diazabixyclo-[5.4.0]-undec-7-en; DCE là dicloetan; DCM là diclometan; DIPEA là diisopropylamin; DMA là dimetylaxetamit; DMAP là 4-dimetylaminopyridin; DMB là 2,4-dimetoxybenzyl-; DMF là dimetylformamit; DMSO là dimetylsulfoxit; dppf là 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen; DTBPF-Pd-G3 là metansulfonato(1,1-bis(di-t-butylphosphino)ferroxen)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II); EDC là 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit; Et_2O là dietyl ete; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; g là gram; HATU là 1-[bis(dimetylamino)-metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxit-hexaflophosphat; Hex là các hexan; h hoặc hr(s) là (các) giờ; HPLC là phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao; IPA là isopropyl alcohol; L là lít; LAH là lithi nhôm hydrua; LC/MS là phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối; LRMS là phổ khối phân giải thấp; Me là metyl; MeCN là axetonitril; MeOH là metanol; MTBE là metyl *tert*-butyl ete; mg là milligam; mL là mili lít; mmol là millimol; m là mol; NBS là N-bromosucxinimit; NCS là N-closucxinimit; NIS là N-iodosucxinimit; NMP là N-metylpyrolidon; Pd/C là paladi trên cacbon; $Pd_2(dba)_3$ là tris(dibenzyliden- axeton)-dipaladi(0); $Pd(PPh_3)_4$ là tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0); $Pd(dppf)Cl_2$ là [1,1′-bis(diphenylphosphino)-ferroxen]diclopaladi(II); $Pd(tBu_3P)_2$ là bis(tri-tert-butyl-phosphin)paladi(0); PE là ete dầu mỏ; PG là nhóm bảo vệ; $POCl_3$ là phospho(V)oxyclorua; P(tBu)$_3$-Pd-G2 là Clo[(tri-tert-butylphosphin)-2-(2-amino-biphenyl)] paladi(II); prep là điều chế; PyBOP là benzotriazol-1-yl-oxytri-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat; RuPhos-Pd-G2 là Clo(2-dixyclohexyl-phosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]-paladi(II); Ruphos Pd G3 hoặc Ruphos-Pd-G3 là (2-Dixyclohexyl-

phosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]-paladi(II) metansulfonat; r.t. hoặc rt hoặc RT là nhiệt độ phòng; SFC là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn; TEA là trietylamin; t-BuONa là natri *tert*-butoxit; THF là tetrahydrofuran; TFA là axit trifloaxetic; TMSCl là trimetylsilyl clorua; UV là tia cực tím; XantPhos Pd G2 hoặc XantPhos-Pd-G2 là Clo[(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]-paladi(II); Xantphos G3 hoặc XantPhos-Pd-G3 là [(4,5-Bis-(diphenyl-phosphino)-9,9-dimetylxanthen)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]-paladi(II) metan-sulfonat; XantPhos là 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen; t-BuXPhos Pd G3, tBu Xphos Pd G3, t-Bu Xphos-Pd-G3 hoặc tBuXphos-Pd-G3 là [(2-di-tert-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)] paladi(II) metansulfonat; tBuXPhos là 2-Di-tert-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl; và Xphos-Pd-G2 là clo-(2-di-xyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]-paladi(II).

Một vài phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế được minh họa trong các sơ đồ và các ví dụ dưới đây. Các nguyên liệu đầu vào là sẵn có trên thị trường hoặc được tạo ra bằng các các quy trình đã biết trong các tài liệu hoặc như được minh họa. Sáng chế còn đề xuất các quy trình để điều chế các hợp chất có công thức cấu tạo I như được xác định trên đây. Trong một số trường hợp, thứ tự của việc tiến hành các sơ đồ phản ứng nêu trên có thể được thay đổi để làm thuận tiện cho phản ứng hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Các ví dụ dưới đây được đưa ra chỉ với mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế được bộc lộ.

Như được minh họa trên sơ đồ A, nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thế nhóm thơm ái nhân giữa axit carboxylic được tạo chức thích hợp A-1 và amin A-2, dưới các điều kiện bazơ sử dụng bazơ như DIPEA, để tạo ra hợp chất trung gian A-3. Hợp chất trung gian A-3 sau đó có thể được biến đổi thành carboxamit bậc 1 A-4 mà có thể được tạo liên kết với heteroaryl halogenua được tạo chức thích hợp A-5 để tạo ra các hợp chất có công thức A-5. Theo một số phương án, nhóm bảo vệ như 2,4-dimetoxybenzyl (DMB), tert-butyl hoặc Boc có thể cần được loại bỏ sau khi liên kết C-N để tạo ra hợp chất có công thức A-6. Các amin loại A-2 và các heteroaryl halogenua loại A-5 là sẵn có trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ các hợp chất trung gian thích hợp.

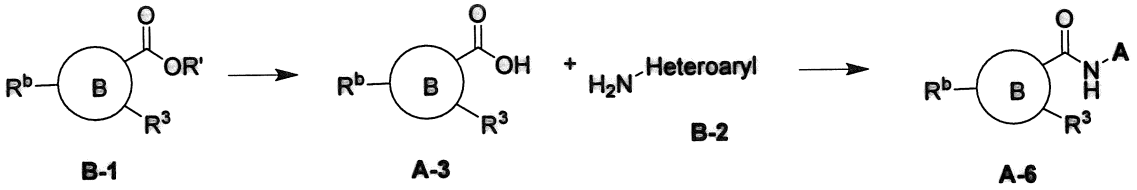
Sơ đồ A



R^3 là $NR"_2$; A là heteroaryl; X là halogen

Việc thế nhóm thơm ái nhân cũng có thể xảy ra với sự có mặt của carboxamit A-4, hoặc các nhóm chức thay thế mà có thể được biến đổi thành carboxamit A-4 như halogenua, este hoặc nhóm chức xyano, trước khi được liên kết với heteroaryl halogenua A-5 để tạo ra các hợp chất có công thức A-6. Việc thủy phân este B-1 để tạo ra axit carboxylic A-3 cho phép liên kết amit trực tiếp với heteroarylamin được tạo chức thích hợp B-2, bằng cách sử dụng các tác nhân liên kết amit như EDC hoặc bằng cách tạo ra axit clorua từ $POCl_3$, để tạo ra các hợp chất có công thức A-6.

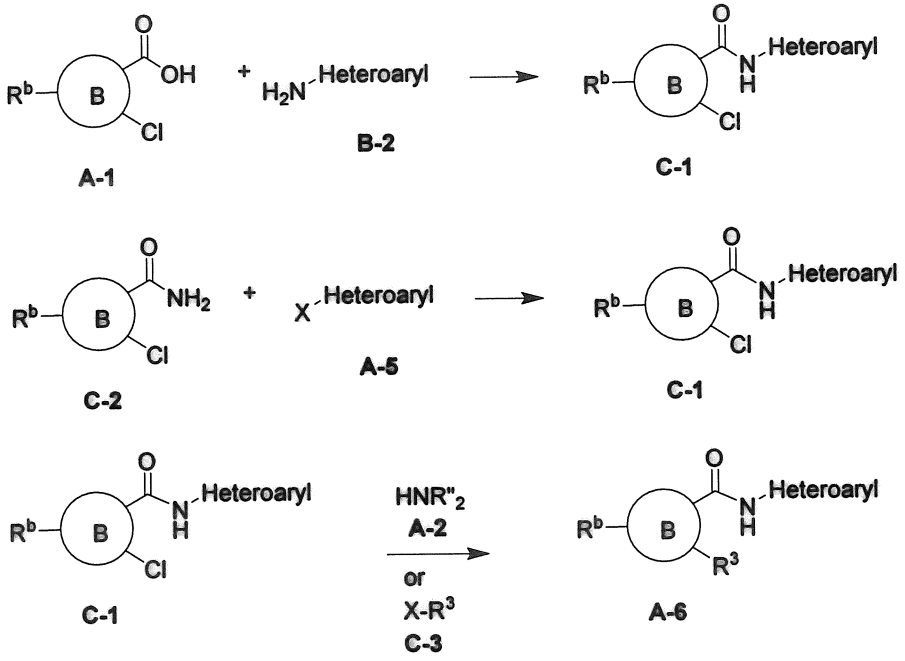
Sơ đồ B



R^3 là $NR"_2$ (**A-2**); A là heteroaryl

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng việc liên kết amit có thể xảy ra đầu tiên trên axit carboxylic được tạo chức thích hợp (A-1) với heteroaryl amin B-2, tốt hơn là sử dụng các tác nhân liên kết amit như EDC hoặc bằng cách tạo ra axit clorua từ $POCl_3$, hoặc liên kết C-N giữa carboxamit bậc một C-2 và heteroaryl halogenua A-5 để tạo ra các hợp chất trung gian loại C-1. Các hợp chất trung gian loại C-1 có thể trải qua các phản ứng thế nhóm thơm ái nhân với các amin bậc hai A-2 bằng cách thế heteroaryl clorua với sự có mặt của bazơ, như K_2CO_3 hoặc DIPEA, hoặc các phản ứng tạo liên kết ưa điện tử chéo với các alkyl halogenua để thu được hợp chất có công thức A-6 như được thể hiện ở sơ đồ C.

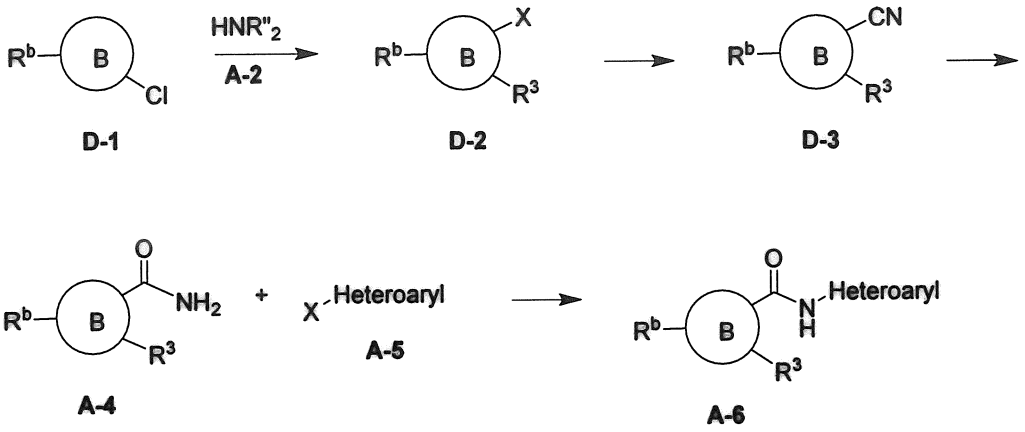
Sơ đồ C



R^3 là NR''_2, xycloalkyl hoặc xycloheteroaryl; X là halogen

Hợp chất có công thức A-6 cũng có thể được điều chế thông qua phản ứng của heteroaryl clorua với amin A-2, tiếp theo là halogen hóa vị trí liền kề của vòng heteroaryl D-2. Heteroaryl halogenua D-2, như heteroaryl bromua, có thể được biến đổi thành nitril, mà có thể được thủy phân để tạo ra carboxamit bậc 1 A-4 và sau đó được liên kết với heteroaryl halogenua A-5 để tạo ra các hợp chất có công thức A-6. Cách khác, halogenua D-2 có thể được biến đổi trực tiếp thành amit A-6 thông qua việc cacbonyl hóa với sự có mặt của cacbon monoxit và chất xúc tác, như paladi. Sản phẩm cộng thu được có thể cần được khử bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện tiêu chuẩn để tạo ra các hợp chất có công thức A-6.

Sơ đồ D

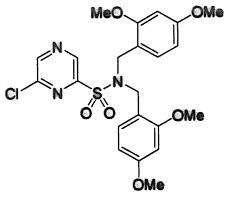


R^3 là NR''_2; X là halogen

Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

6-clo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyrazin-2-sulfonamit



Bước 1: 2-(benzylthio)-6-clopyrazin

Bổ sung K_2CO_3 (1,7 g, 12 mmol) và phenylmetanthiol (1,7 g, 13 mmol) vào dung dịch 2,6-diclopyrazin (2,0 g, 13 mmol) trong DMF(30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-clopyrazin-2-sulfonyl clorua

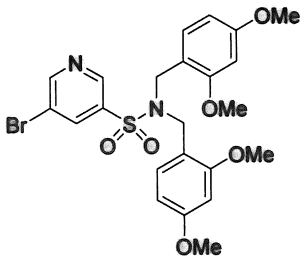
Dung dịch 2-(benzylthio)-6-clopyrazin (1 g thô) trong CCl_4 (40 mL) và nước (10 mL) được làm lạnh đến 0°C, và sau đó diclo (0,30 g, 4,2 mmol) được sục khí qua dung dịch này ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 6-clo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyrazin-2-sulfonamit

Bổ sung trietylamin (0,21 g, 2,1 mmol) và 6-clopyrazin-2-sulfonyl clorua (0,30 g thô) vào dung dịch bis(2,4-dimetoxybenzyl)amin (0,45 g, 1,4 mmol) trong DCM (8 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 29°C trong 1 giờ, sau đó được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-18% ete dầu mỏ/EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 2

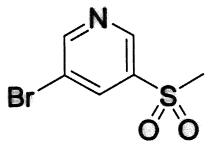
5-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-3-sulfonamit



Hỗn hợp của bis(2,4-dimetoxybenzyl)amin (0,99 g, 3,1 mmol) trong DCM (3 mL) và Et_3N (0,65 mL, 4,7 mmol) được khuấy ở 25°C trong 5 phút, sau đó bổ sung 5-bromopyridin-3-sulfonyl clorua (0,80 g, 3,1 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 3

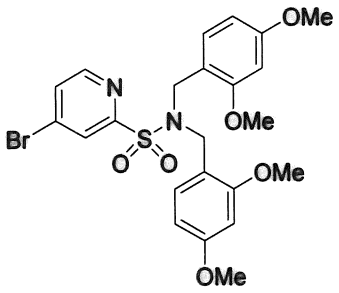
3-bromo-5-(metylsulfonyl)pyridin



Bổ sung từ từ axit 3-clobenzoperoxoic (0,51 g, 2,9 mmol) vào dung dịch 3-bromo-5-(metylthio)pyridin (0,20 g, 0,98 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 21°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM, và được dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaOH 1N. Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 4

4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit



Bước 1: 2-(benzylthio)-4-bromopyridin

Bổ sung từng giọt phenylmetanthiol (99 g, 0,8 mol) trong khi khuấy ở 0°C vào hỗn hợp của natri hydrua (32 g, 0,8 mol) trong tetrahydrofuran (1,4 L). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch 4-bromo-2-flopyridin (140 g, 0,8 mol) trong tetrahydrofuran (1,4 L) vào hỗn hợp này trong khi khuấy ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được làm nguội đến 10°C, và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (10% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-bromopyridin-2-sulfonyl clorua

Bổ sung từng giọt 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (424 g, 2,2 mol) trong khi khuấy ở 0°C vào dung dịch 2-(benzylthio)-4-bromopyridin (200 g, 0,72 mol) trong DCM (2,8 L), AcOH (0,4 L) và nước (0,8 L). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicacbonat, được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù với 3 phần thể tích của PE và được lọc để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

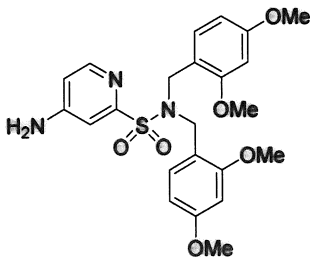
Bước 3: 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit

Bổ sung DIPEA (0,18 L, 1,1 mol) vào dung dịch 4-bromo-pyridin-2-sulfonyl clorua (90 g, 0,35 mol) trong DCM (1,8 L), tiếp theo là bổ sung từng phần bis(2,4-dimetoxybenzyl)amin (56 g, 0,18 mol). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1,5 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm

để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (10% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 5

4-amino-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit



Bước 1: 2-(benzylthio)-4-iodopyridin

Bổ sung từng giọt phenylmetanthiol (54 g, 1,3 mol) trong khi khuấy ở 0°C vào hỗn hợp của natri hydrua (54 g, 1,3 mol) trong tetrahydrofuran (3,0 L). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch 2-flo-4-iodopyridin (300 g, 1,3 mol) trong tetrahydrofuran (3,0 L) trong khi khuấy ở 0°C vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được làm nguội đến 10°C, được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (10% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-iodopyridin-2-sulfonyl clorua

Bổ sung từng giọt 1,3-diclo-5,5-dimetyl-imidazolidin-2,4-dion (780 g, 3,9 mol) trong khi khuấy ở 0°C vào dung dịch 2-(benzylthio)-4-iodopyridin (430 g, 1,3 mol) trong DCM (6,0 L), AcOH (0,86 L) và nước (1,7 L). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicacbonat, được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù với 3 phần thể tích của PE và được lọc để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N, N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-4-iodopyridin-2-sulfonamit

Bổ sung từng phần DIPEA (0,43 L, 2,5 mol), sau đó bis(2,4-dimetoxybenzyl)amin (130 g, 0,41 mol) vào dung dịch 4-iodopyridin-2-sulfonyl

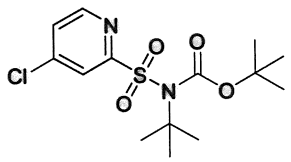
clorua (250 g, 0,82 mol) trong DCM (5,0 L) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1,5 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (10% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 4-amino-N,N-bis(2,4dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit

Bổ sung amoni axetat (92 g, 1,2 mol), đồng(II) axetylaxetonat (9,4 g, 0,036 mol), 2-acetylxyclohexanon (10 g, 0,072 mol) và Cs_2CO_3 (120 g , 0,36 mol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-4-iodopyridin-2-sulfonamit (70 g, 0,12 mol) trong NMP (1,4 L) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù với 3 phần thể tích của MTBE, sau đó được cô và được kết tinh lại từ axetonitril để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 6

tert-butyl *tert*-butyl((4-clopyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat



Bước 1: 2-(benzylthio)-4-clopyridin

Bổ sung XantPhos (4,5 g, 7,8 mmol), DIPEA (18 mL, 100 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,4 g, 2,6 mmol) và phenylmetanthiol (6,1 mL, 52 mmol) vào hỗn hợp của 2-bromo-4-clopyridin (10 g, 52 mmol) trong dioxan (150 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-2% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-clopyridin-2-sulfonamit

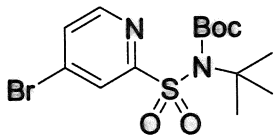
Bổ sung axit axetic (4,0 mL) và nước (3,2 mL) vào dung dịch 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (22 g, 110 mmol) trong axetonitril (40 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút, sau đó bổ sung 2-(benzylthio)-4-clopyridin (10 g, 45 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, sau đó bổ sung NH_4OH (56 g, 450 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, sau đó được pha loãng trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (50% EtOAc / ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-butyl tert-butyl((4-clopyridin-2-yl)sulfonyl) carbamat

Bổ sung Boc_2O (3,2 mL, 14 mmol) và DMAP (0,76 g, 6,2 mmol) ở 25°C vào hỗn hợp của 4-clopyridin-2-sulfonamit (1,2 g, 6,2 mmol) trong THF (40 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (20% EtOAc / ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 7

tert-butyl ((4-bromopyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat



Bước 1: 4-bromopyridin-2-sulfonamit

Bổ sung từng giọt NH_4OH (1,5 kg, 13 mol) trong khi khuấy vào dung dịch 4-bromopyridin-2-sulfonyl clorua (300 g, 1,3 mol) trong axetonitril (3,0 L) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù với DCM để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

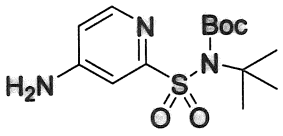
Bước 2: tert-butyl ((4-bromopyridin-2-yl)-sulfonyl)(tert-butyl)carbamat

Bổ sung Boc_2O (230 g, 1,1 mol) và DMAP (26 g, 0,21 mol) vào hỗn hợp của 4-bromopyridin-2-sulfonamit (50 g, 0,21 mol) trong 2-metyltetrahydrofuran

(1,0 L) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến 15°C, được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (1:30 – 1:24 etyl axetat/ete dầu mỏ), và sau đó được tạo huyền phù với n-hexan để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 8

tert-butyl ((4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat



Bước 1: 4-iodopyridin-2-sulfonamit

Bổ sung từng giọt NH_4OH (2,1 kg, 18 mol) trong khi khuấy vào dung dịch 4-iodopyridin-2-sulfonyl clorua (550 g, 1,8 mol) trong axetonitril (11,0 L) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù với DCM để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl tert-butyl((4-iodopyridin-yl) sulfonyl)carbamat

Bổ sung Boc_2O (480 g, 2,2 mol) và DMAP (11 g, 0,088 mol) vào hỗn hợp của 4-iodopyridin-2-sulfonamit (125 g, 0,44 mol) trong 2-metyltetrahydrofuran (2,5 L) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến 15°C, được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (1:30 – 1:24 etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

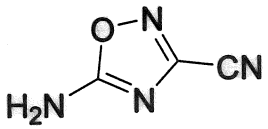
Bước 3: tert-butyl ((4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl)(tertbutyl)carbamat

Bổ sung NH_4OH (64 g, 0,57 mol), đồng(II) axetylaxetonat (8,9 g, 0,033 mol), 2-acetylxyclohexanon (9,6 g, 0,066 mol) và Cs_2CO_3 (37 g , 0,11 mol) ở

nhiệt độ phòng vào dung dịch tert-butyl((4-iodopyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (50g, 0,11 mol) trong DMF(1,0 L) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù với ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 9

5,5-difloazepan-2-on



Bước 1: tert-butyl (3-carbamoyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)carbamat

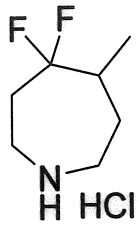
Khí amoniac được sục khí trong dung dịch etyl 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (0,10 g, 0,39 mmol) trong EtOH (3 mL) ở 20°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-cacbonitril

Bổ sung phosphoryl triclorua (27 mg, 0,17 mmol) và một giọt DMF vào dung dịch tert-butyl (3-carbamoyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)carbamat (20 mg, 0,088 mmol) trong DCM (2 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, được xử lý bằng NaOH 2N đến độ pH=8 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 10

(R và S)-4,4-diflo-5-metylazepan hydroclorua



Bước 1: 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-metyl-5-oxoazepan-1,4-dicarboxylat

Bổ sung NaH (0,14 g, 3,5 mmol) ở 0°C trong 1 phút vào dung dịch 1-(tert-butyl) 4-etyl 5-oxoazepan-1,4-dicarboxylat (1,0 g, 3,50 mmol) trong DMF(12 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C, bổ sung MeI (0,79 mL, 13 mmol) vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-4% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl 4-metyl-5-oxoazepan-1-carboxylat

Hỗn hợp của KOH (4,2 mL, 8,3 mmol) và 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-metyl-5-oxoazepan-1,4-dicarboxylat (0,50 g, 1,7 mmol) trong dioxan (5 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-butyl 4,4-diflo-5-metylazepan-1-carboxylat

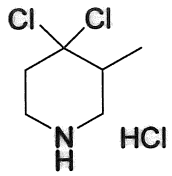
Hỗn hợp của tert-butyl 4-metyl-5-oxoazepan-1-carboxylat (0,37 g, 1,6 mmol) và BAST (0,90 mL, 4,9 mmol) trong $CHCl_3$ (5 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 55°C trong 12 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được cô và được lọc dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-4%ete dầu mỏ/ etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: (R và S)-4,4-diflo-5-metylazepan hydroclorua

Hỗn hợp của tert-butyl 4,4-diflo-5-metylazepan-1-carboxylat (0,30 g, 1,2 mmol) trong MeOH (2 mL) và HCl/dioxan (2 mL) được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 11

4,4-Diclo-3-metylpiperidin hydroclorua



Bước 1: Benzyl 4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-carboxylat

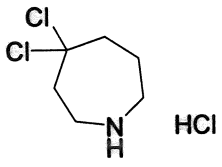
Bổ sung tungsten(VI) clorua (1,6 g, 4,1 mmol) vào dung dịch benzyl 3-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (0,34 g, 1,4 mmol) trong DCM (16 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 10 phút, sau đó được dập tắt phản ứng bằng natri hydro cacbonat trong nước (bão hòa) và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4,4-Diclo-3-metylpiperidin hydroclorua

Dung dịch benzyl 4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-carboxylat (0,39 g, 1,3 mmol) trong EtOH được bổ sung vào huyền phù của Pd-C (0,14 g, 0,13 mmol) trong EtOH được khử khí nitơ (tổng cộng 13 mL). Hỗn hợp này được tạo chân không và được bao phủ bằng hydro, và sau đó được khuấy trong môi trường bao phủ hydro trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thổi nitơ, và sau đó được lọc qua đệm Celite™. Dịch lọc được xử lý bằng HCl 4M (1,6 mL, 6,4 mmol) trong dioxan, được khuấy trong 10 phút, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 12

4,4-Dicloazepan hydroclorua



Bước 1: Benzyl 4,4-dicloazepan-1-carboxylat

Bổ sung Tungsten(VI) clorua (1,2 g, 3,1 mmol) vào dung dịch benzyl 4-oxoazepan-1-carboxylat (0,26 g, 1,0 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 10 phút, sau đó được dập tắt phản ứng bằng natri hydro cacbonat trong nước (bão hòa) và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4,4-Dicloazepan hydroclorua

Dung dịch benzyl 4,4-dicloazepan-1-carboxylat (0,12 g, 0,40 mmol) trong EtOH được bổ sung vào huyền phù của Pd-C (43 mg, 0,040 mmol) trong EtOH được khử khí nitơ (tổng cộng 4 mL). Hỗn hợp này được tạo chân không và được bao phủ bằng hydro, sau đó được khuấy trong môi trường bao phủ hydro trong 1 giờ. Hỗn hợp này được thổi nitơ, và sau đó được lọc qua đệm Celite™. Dịch lọc được xử lý bằng HCl 4M (0,50 mL, 2,0 mmol) trong dioxan, được khuấy trong 10 phút, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 13

(R)-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan hydrobromua

Bước 1: (R)-3-((3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)amino)propan-1-ol

Bổ sung (R)-2-(triflo-metyl)oxiran (3,7 g, 33 mmol) vào dung dịch 3-amino-1-propanol (2,5g, 33 mmol) trong THF (33 mL) được khuấy ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô và được tạo hỗn hợp đẳng phí với THF để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: (R)-N-(3-hydroxypropyl)-4-metyl-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)benzene-sulfonamit

Bổ sung tosyl-Cl (6,7 g, 35 mmol) vào dung dịch (R)-3-((3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)amino)propan-1-ol (6,0g, 32 mmol) và TEA (8,9 mL, 64 mmol) trong diclometan (80 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm

để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: (R)-4-tosyl-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan

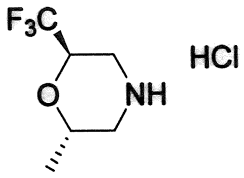
Bổ sung natri hydrua (1,2 g, 29 mmol) vào dung dịch (R)-N-(3-hydroxypropyl)-4-metyl-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)benzenesulfonamit (4,0 g, 12 mmol) trong THF (120 mL) được khuấy ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy 5 phút, sau đó được xử lý bằng 1-(p-toluensulfonyl)imidazol (2,6 g, 12 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng cột sắc ký (0-100% EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: (R)-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan hydrobromua

Bổ sung HBr trong AcOH (1,7 mL, 9,3 mmol) vào hỗn hợp của (R)-4-tosyl-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan (3,0 g, 9,3 mmol) và phenol (1,6 mL, 19 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô dưới áp suất giảm và được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen. Phần lắng thu được được nghiền nhỏ với Et_2O, được gom bằng cách lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 14

(2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua



Bước 1: (R)-3-(benzylamino)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Bổ sung từ từ (R)-(+)-3,3,3-triflo-1,2-epoxypropan (5,5 g, 49 mmol) vào dung dịch lithi triflometansulfonat (1,4 g, 9,2 mmol) trong axetonitril (23 mL) ở -10°C. Sau 5 phút, bổ sung từ từ benzylamin (5,1 mL, 47 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: N-benzyl-2-bromo-N-((R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)propenamit

Bổ sung TEA (2,5 mL, 18 mmol), tiếp theo là 2-bromopropionyl clorua (1,5 mL, 15 mmol) vào dung dịch (R)-3-(benzylamino)-1,1,1-triflopropan-2-ol (3,0 g, 14 mmol) trong DCM (55 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được tạo huyền phù EtOAc, được lọc qua đệm silica gel, được rửa bằng EtOAc, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: (6R)-4-benzyl-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin-3-on

Bổ sung từng phần NaH (0,68 g, 17 mmol) vào dung dịch được khuấy N-benzyl-2-bromo-N-((R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)propanamit (4,0 g, 11 mmol) trong THF (45 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng 1/2 nước muối bão hòa và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua đệm Celite™, rửa bằng diclometan, và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-50% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: (2S,6R)-4-benzyl-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin

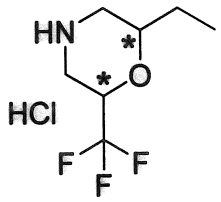
Bổ sung từng phần LAH (11 mL, 22 mmol) trong 20 phút vào dung dịch (6R)-4-benzyl-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin-3-on (3,0 g, 11 mmol) trong THF (55 mL) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khi hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng ete, được làm lạnh đến 0°C và được xử lý từ từ bằng nước (0,9 mL), tiếp theo là natri hydroxit trong nước 15 % (0,9 mL), và sau đó nước (2,7 mL). Sau đó, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh trong khi khuấy trong 15 phút, sau đó được xử lý bằng magie sulfat khan và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc để loại bỏ các chất rắn, và bánh lọc được rửa bằng Et_2O. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: (2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua

Bổ sung ACE-Cl (0,13 mL, 1,2 mmol) vào dung dịch được khuấy (2S,6R)-4-benzyl-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin (0,30 g, 1,2 mmol) trong DCE (1,2 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được hòa tan trong MeOH (1,2 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô để tạo ra phần lắng mà được nghiền nhỏ với Et_2O:các hexan (~1:3) để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được lọc, được gom và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 15

(2R,6S và 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua



Bước 1: N-benzyl-2-bromo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)butanamit

Bổ sung từng giọt 2-bromobutanoyl clorua (1,0 g, 5,4 mmol) vào dung dịch 3-(benzylamino)-1,1,1-triflopropan-2-ol (1,2 g, 5,2 mmol) và TEA (2,2 mL, 16 mmol) trong diclometan (25 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút sau đó được làm ấm đến 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (18-25% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-benzyl-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin-3-on

Bổ sung dung dịch N-benzyl-2-bromo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)butanamit (1,4 g, 3,8 mmol) trong THF (5 mL) vào huyền phù được khuấy của NaH (0,17 g, 4,2 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng MeOH (0,5 mL) cho đến khi không còn khí bay ra. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được phần lắng mà được hòa tan trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước

muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: (2R,6S và 2S,6R)-4-benzyl-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin

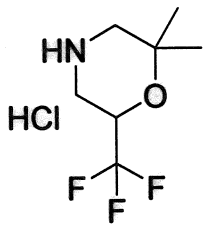
Bổ sung từng giọt $BH_3 \cdot THF$ (21 mL, 21 mmol) vào dung dịch được khuấy 4-benzyl-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin-3-on (1,2 g) trong THF (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong MeOH (50 mL) và được hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: (2R,6S và 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua

Bổ sung Pd/C (0,078 g, 0,073 mmol) vào dung dịch (2R,6S và 2S,6R)-4-benzyl-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin (0,40 g, 1,5 mmol) trong THF (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng hydro (ba lần). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy dưới hydro (50 psi (344,74 kPa) ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được xử lý bằng HCl/EtOAc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 16

2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua



Bước 1: 3-(benzyl(2-metylallyl)amino)-1,1,1-triflopropan-2-ol

Bổ sung 3-bromo-2-metylprop-1-en (1,8 g, 13 mmol) vào hỗn hợp của 3-(benzylamino)-1,1,1-triflopropan-2-ol (2,2 g, 10 mmol), K_2CO_3 (2,8 g, 20 mmol) trong THF (20 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (5% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-benzyl-2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholin

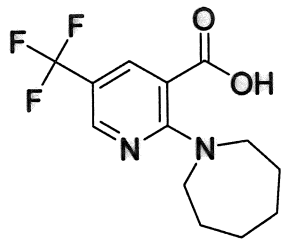
Bổ sung 3-(benzyl(2-metylallyl)amino)-1,1,1-triflopropan-2-ol (0,42 g, 1,5 mmol) vào dung dịch $Hg(OAc)_2$ (0,50 g, 1,6 mmol) trong THF (5 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng NaOH (1,2 mL, 3,1 mmol, 2,5 M trong nước), tiếp theo là $NaBH_4$ (67 mg, 1,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 16 giờ, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (3% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua

Bổ sung Pd/C (49 mg) vào dung dịch 4-benzyl-2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholin (0,25 g, 0,92 mmol) trong THF (5 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng hydro (ba lần). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới hydro (55 psi (379,21 kPa)) ở 15°C trong 12 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được xử lý bằng HCl/EtOAc (1 mL), và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 17

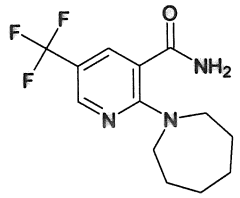
Axit 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic



Bổ sung K_2CO_3 (0,92 g, 6,6 mmol) và hexametylenimin (0,26 g, 2,7 mmol) vào hỗn hợp của axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (0,50 g, 2,2 mmol) trong DMF(10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng AcOH trong nước 5% và nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 18

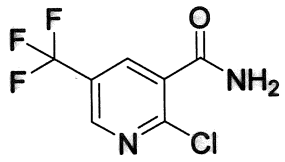
2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bổ sung trietylamin (0,19 mL, 1,4 mmol), HATU (0,32 g, 0,83 mmol) và amoniac hydroclorua (56 mg, 1,0 mmol) vào dung dịch axit 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic (0,20 g, 0,69 mmol) trong DMF(8 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (50% ete dầu mỏ/EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 19

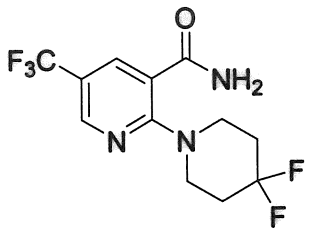
2-clo-5-(triflometyl)nicotinamit



Hỗn hợp của $(COCl)_2$ (0,093 mL, 1,1 mmol) và axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (200 mg, 0,89 mmol) trong DCM (10 mL) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan trong THF (10 mL) và được xử lý bằng $NH_3 \cdot H_2O$ (5,0 mL, 36 mmol) ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 20

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 3-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin

Bổ sung trietylamin (47 g, 460 mmol) vào dung dịch 3-bromo-2-clo-5-(triflometyl)pyridin (48 g, 180 mmol) và 4,4-diflopiperidin hydroclorua (36 g, 230 mmol) trong NMP. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, axit xitric, sau đó là nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinonitril

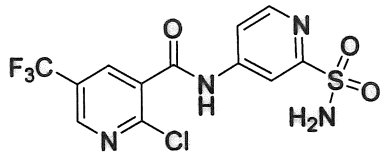
Bổ sung allylpaladi(II) clorua (1,3 g, 3,5 mmol), Xantphos (4,0 g, 7,0 mmol) và kali ferroxyanit (20 g, 46 mmol) vào dung dịch 3-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin (40 g, 120 mmol) trong DMA được khử khí (400 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ, sau đó được lọc qua diatomit được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-10% EtOAc /ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung $Cu(OTf)_2$, tiếp theo là N,N-dietylhydroxylamin và axit triflometansulfonic vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinonitril (35 g, 120 mmol) trong DCE dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng trong nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được rửa bằng axit xitric sau đó là nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù 1:1 Et_2O và ete dầu mỏ và được lọc để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 21

2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: tert-butyl tert-butyl((4-(2-clo-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

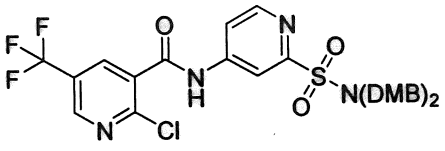
Bổ sung $POCl_3$ (0,37 mL, 3,9 mmol) vào dung dịch axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,81 g, 3,6 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (1,2 g, 3,6 mmol) trong pyridin (18 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước muối (bão hòa), và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế trên silica gel, giải hấp với građien 0-100% EtOAc/các hexan trên 15 thể tích cột, để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung TFA (6,3 mL) vào dung dịch được khuấy tert-butyl tert-butyl((4-(2-clo-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (1,7 g, 3,1 mmol) trong DCM (25 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 4 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong EtOAc. Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được gia nhiệt đến 80°C trong EtOAc, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Chất rắn thu được được lọc để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 22

N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-clo-5-(triflometyl)nicotinamit

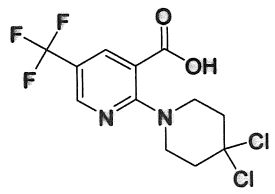


Bổ sung $POCl_3$ (0,083 mL, 0,89 mmol) vào dung dịch axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (0,20 g, 0,89 mmol) và 4-amino-*N*,*N*-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (0,42 g, 0,89 mmol) trong pyridin (1,0

mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (25-30% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 23

Axit 2-(4,4-Diclopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic



Bước 1: Metyl 2-(4-oxopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinat

Hỗn hợp của metyl 2-clo-5-(triflometyl)nicotinat (0,27 g, 1,1 mmol), piperidin-4-on hydroclorua (0,15 g, 1,1 mmol) và DIPEA (0,59 mL, 3,4 mmol) trong NMP (5,6 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng kali phosphat monobazơ trong nước (bão hòa) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: Metyl 2-(4,4-diclopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinat

Bổ sung Tungsten(VI) clorua (1,2 g, 2,8 mmol) vào dung dịch metyl 2-(4-oxopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinat (0,29 g, 0,95 mmol) trong DCM (19 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 10 phút, sau đó được pha loãng bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

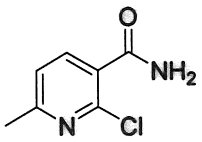
Bước 3: axit 2-(4,4-Diclopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic

Bổ sung NaOH 1M (1,6 mL, 1,6 mmol) vào dung dịch metyl 2-(4,4-diclopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinat (0,28 g, 0,78 mmol) trong MeOH (3,9 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100 °C trong 5 phút dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric (1M)

và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 24

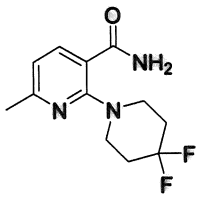
2-clo-6-metylnicotinamit



Hỗn hợp của $(COCl)_2$ (3,8 mL, 44 mmol) và axit 2-clo-6-metylnicotinic (5,0 g, 29 mmol) trong DCM (30 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được xử lý bằng THF (30 mL) và $NH_3 \cdot H_2O$ (30 mL) ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 25

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

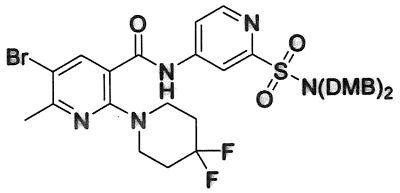


Bổ sung DIPEA (2,3 g, 18 mmol) và 4,4-diflopiperidin hydroclorua (2,8 g, 18 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-metylnicotinamit (3,0 g, thô) trong NMP (50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 160°C trong 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-25% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 26

N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-bromo-2-

(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit



Bước 1: 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

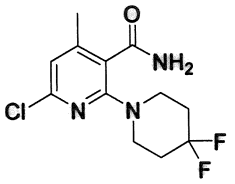
Bổ sung 1-bromopyrolidin-2,5-dion (1,1 g, 6,1 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (1,3 g, 5,1 mmol) trong DMF(20 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 11°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-22% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

Bổ sung 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (150 mg, 0,45 mmol), Xantphos-Pd-G2 (33 mg, 0,037 mmol) và Cs_2CO_3 (365 mg, 1,1 mmol) vào dung dịch 5-bromo-2-(4,4-diflo-piperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (200 mg, 0,37 mmol) trong 1, 4-dioxan (4 mL) trong môi trường trơ trong hộp găng tay. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE /EtOAc =3:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 27

6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit



Bước 1: 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinonitril

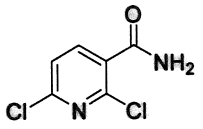
Bổ sung K_2CO_3 (0,11 g, 0,80 mmol) và 4,4-diflopiperidin hydroclorua (46 mg, 0,29 mmol) vào hỗn hợp của 2,6-diclo-4-metylnicotinonitril (50 mg, 0,27 mmol) trong DMF(1 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong 1 giờ, sau đó ở 90°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được hòa tan trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE/etyl axetat = 10/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit

Bổ sung K_2CO_3 (0,65 g, 4,7 mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp của 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinonitril (0,42 g, 1,6 mmol) trong DMSO (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó bổ sung hydro peroxit (0,53 g, 7,8 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 16 giờ, sau đó được hòa tan trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat/ete dầu mỏ gradien) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 28

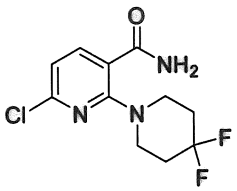
2,6-diclonicotinamit



Bổ sung DMF (0,040 mL, 0,52 mmol) vào hỗn hợp của axit 2,6-diclonicotinic (10 g, 52 mmol) và $(COCl)_2$ (6,8 mL, 78 mmol) trong diclometan (20 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong THF (20 mL) và $NH_3 \cdot H_2O$ (30 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 29

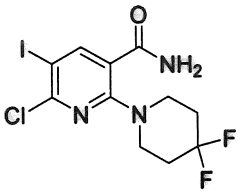
6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit



Hỗn hợp của DIPEA (1,5 mL, 8,8 mmol), 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,55 g, 3,5 mmol) và 2,6-diclonicotinamit (0,56 g, 2,9 mmol) trong NMP (10 mL) được khuấy ở 130°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh (0-26% etyl axetat/PE) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 30

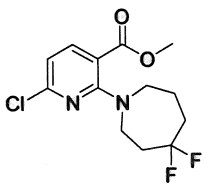
6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-iodonicotinamit



Bổ sung NIS (0,73 g, 3,3 mmol) vào dung dịch được khuấy 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit (0,30 g, 1,1 mmol) trong axetonitril (8,0 mL) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 trong nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (33% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 31

metyl 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat



Bước 1: metyl 2,6-diclonicotinat

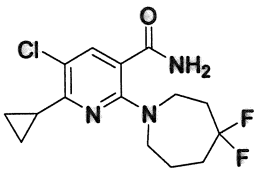
Bổ sung (diazometyl)trimetyl silan (39 mL, 78 mmol) vào dung dịch axit 2,6-diclonicotinic (5,0 g, 26 mmol) trong DCM (50 mL) và MeOH (50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-6% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: metyl 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,3 g, 17 mmol) và 4,4-difloazepan hydroclorua (1,5 g, 8,7 mmol) vào dung dịch metyl 2,6-diclonicotinat (1,8 g, 8,7 mmol) trong THF (15 mL) và DMF (15 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 11 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-15% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 32

5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit



Bước 1: metyl 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Hỗn hợp của metyl 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,30 g, 0,98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (72 mg, 0,098 mmol), kali xyclopropyltrifloborat (0,36 g, 2,5 mmol) và K_2CO_3 (0,41 g, 2,9 mmol) trong dioxan (5 mL) và nước (1 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE:EtOAc = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: metyl 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Bổ sung NCS (0,11 g, 0,84 mmol) vào dung dịch metyl 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,13 g, 0,42 mmol) trong DMF(2,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được gia nhiệt đến 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/PE = 1/1, thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: axit 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic

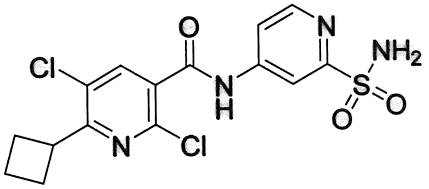
Hỗn hợp của lithi hydroxit hydrat (79 mg, 1,9 mmol) và metyl 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,13 g, 0,38 mmol) trong metanol (2,5 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng HCl (1M, 10 mL) và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung oxalyl diclorua (0,13 g, 1,0 mmol) vào dung dịch axit 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic (0,11 g, 0,33 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra phần lắng mà được hòa tan trong THF (2,0 mL) và được xử lý bằng dung dịch $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 mL) trong THF (5,0 mL) ở 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, sau đó được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE: EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 33

2,5-diclo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: metyl 2,5-diclo-6-xyclobutylnicotinat

Bổ sung metyl 2,5-diclonicotinat (3,0 g, 15 mmol) tiếp theo là (nitrooxy)silver (0,74 g, 4,4 mmol) vào hỗn hợp của axit sulfuric (0,78 mL, 15 mmol) và xyclobutanaxit carboxylic (2,8 mL, 29 mmol) trong nước (10 mL). Sau đó, bổ sung dung dịch $(NH_4)_2S_2O_8$ (6,6 g, 29 mmol) trong nước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 13 giờ, sau đó được chiết bằng EtOAc, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: axit 2,5-diclo-6-xyclobutylnicotinic

Hỗn hợp của metyl 2,5-diclo-6-xyclo-butylnicotinat (2,2 g, 8,5 mmol) và lithi hydroxit hydrat (1,4 g, 34 mmol) trong MeOH (9 mL) và nước (3 mL) được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong nước, được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH ~ 3, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-butyl tert-butyl((4-(2,5-diclo-6-xyclobutylnicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)-carbamat

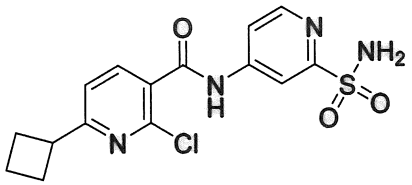
Bổ sung từng giọt $POCl_3$ (1,2 mL, 13 mmol) vào hỗn hợp của axit 2,5-diclo-6-xyclobutylnicotinic (1,6 g thô) và tert-butyl ((4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat (2,1 g, 6,5 mmol) trong pyridin (8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2,5-diclo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của tert-butyl tert-butyl((4-(2,5-diclo-6-xyclobutylnicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (2,5 g thô) và TFA (3 mL) trong diclometan (9 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 34

2-clo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 2-clo-6-xyclobutylnicotinonitril

Bổ sung $AgNO_3$ (2,2 g, 13 mmol) và $(NH_4)_2S_2O_8$ (20 g, 87 mmol) vào dung dịch 2-clonicotinonitril (6,0 g, 43 mmol) và xyclobutanaxit carboxylic (8,7 g, 87 mmol) trong nước (20 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 60 phút, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-5% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-clo-6-xyclobutylnicotinamit

Bổ sung K_2CO_3 (0,86 g, 6,2 mmol), tiếp theo là H_2O_2 (0,55 mL, 6,2 mmol) vào hỗn hợp của 2-clo-6-xyclobutylnicotinonitril (0,60 g, 3,1 mmol) trong DMSO (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc=3:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-clo-6-xyclobutylnicotinamit

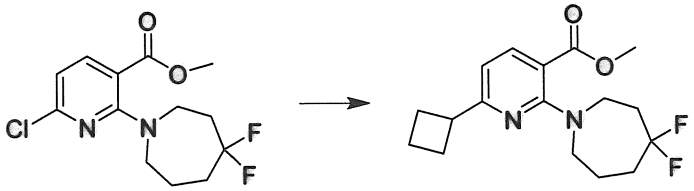
Bổ sung Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,7 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxy-benzyl)pyridin-2-sulfonamit (1,1 g, 2,1 mmol) và XantPhos Pd G2 (0,17 g, 0,19 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-xyclobutylnicotinamit (0,40 g, 1,9 mmol) trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần, sau đó được khuấy ở 20°C trong 13 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-25% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-clo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (5 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-clo-6-xyclobutylnicotinamit (0,67 g, 1,0 mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 35

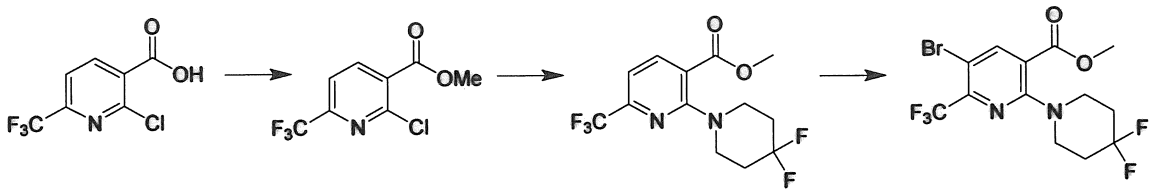
Metyl 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat



Hỗn hợp của nickel(II) iođua (61 mg, 0,20 mmol), pyridin-2,6-bis(carboximidamit) (32 mg, 0,20 mmol) và kẽm (0,26 g, 3,9 mmol) được nạp vào lọ và lọ này được tạo chân không và được bao phủ bằng nitơ. Bổ sung DMA (4 mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút ở 25°C. Bổ sung dung dịch metyl 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,30 g, 0,98 mmol), bromoxyclobutan (0,27 g, 2,0 mmol) và natri iođua (0,30 g, 2,0 mmol) trong DMA (4 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 13 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE : EtOAc=5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 36

Metyl 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat



Bước 1: metyl 2-clo-6-(triflometyl)nicotinat

Bổ sung từng giọt (trimetylsilyl)diazometan (1,8 mL, 3,6 mmol; trong dietylete 2 M) vào dung dịch axit 2-clo-6-(triflometyl)nicotinic (0,50 g, 2,2 mmol) trong DCM (10 mL) và MeOH (1,1 mL) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng AcOH (76 µl, 1,3 mmol), và được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat : etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: metyl 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat

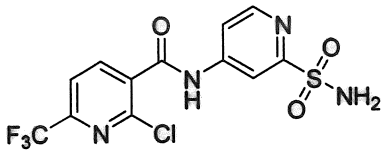
Bổ sung 4,4-diflopiperidin (0,15 mL, 1,3 mmol) và K_2CO_3 (0,32 g, 2,3 mmol) vào dung dịch metyl 2-clo-6-(triflometyl)nicotinat (0,28 g, 1,2 mmol) trong N-metyl-2-pyrolidinon (12 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat:etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: metyl 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat

Bổ sung NBS (66 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch metyl 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat (0,10 g, 0,31 mmol) trong axetonitril (1,5 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-20% etyl axetat/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 37

2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: tert-butyl tert-butyl((4-(2-clo-6-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

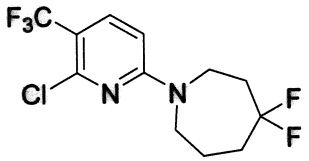
Bổ sung $POCl_3$ (1,2 mL, 13 mmol) vào dung dịch axit 2-clo-6-(triflometyl)nicotinic (1,0 g, 4,4 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl (tert-butyl)carbamat (1,5 g, 4,4 mmol) trong pyridin (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% ete dầu mỏ/ etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung TFA (8,0 mL, 104 mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl tert-butyl((4-(2-clo-6-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)-carbamat (1,0 g, 1,9 mmol) trong diclometan (16 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 38

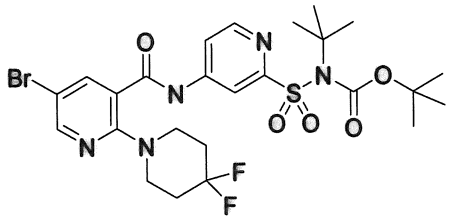
1-(6-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan



Hỗn hợp của 2,6-diclo-3-(triflometyl)pyridin (3,0 g, 14 mmol), DIPEA (7,3 mL, 42 mmol) và 4,4-difloazepan hydroclorua (2,9 g, 17 mmol) trong DMF(10 mL) được khuấy ở 20°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-25% etyl axetat / PE) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 39

Tert-butyl ((4-(5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl) (tert-butyl)carbamat



Bước 1: axit 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-3-carboxylic

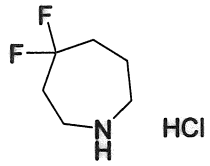
Bổ sung DIPEA (14 g, 0,11 mol) và 4,4-diflopiperidin (4,5 g, 37 mmol) vào hỗn hợp của axit 5-bromo-2-clopyridin-3-carboxylic (8,0 g, 34 mmol) trong NMP (80 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, sau đó được làm lạnh đến 0°C, được dập tắt phản ứng bằng HCl 6M và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được kết tinh lại từ hexan để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl N-([4-[5- bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-3-amido]pyridin-2-yl]sulfonyl)-N-tert-butylcarbamat

Bổ sung $POCl_3$ (3,0 g, 20 mmol) vào dung dịch axit 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-3-carboxylic (9,0 g, 28 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl (tert-butyl)carbamat (9,2 g, 28 mmol) trong pyridin (90 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C, được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (33% etyl axetat / hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 40

4,4-difloazepan hydroclorua



Bước 1: tert-butyl 4,4-difloazepan-1-carboxylat

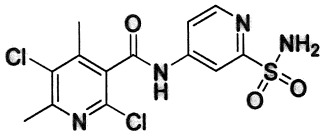
Bổ sung từng giọt dung dịch dietylamino-sulfua triflorua (240 g, 1,5 mol) vào dung dịch tert-butyl 4-oxoazepan-1-carboxylat (80 g, 0,38 mol) trong DCM (0,56 L) ở 0°C trong DCM (1,4 L). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 3,5 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng trong natri hydro cacbonat trong nước (bão hòa) và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (6-50% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4,4-dicloazepan hydroclorua

Hỗn hợp của tert-butyl 4,4-difloazepan-1-carboxylat (105 g, 1,0 mol) và HCl 4M trong dioxan (1,0 L, 4,0 mol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Hợp chất trung gian 41

2,5-diclo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinamit

Bổ sung H_2O_2 (0,87 mL, 10 mmol) vào hỗn hợp của 2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinonitril (1,0 g, 5,0 mmol) và K_2CO_3 (1,4 g, 10 mmol) trong DMSO (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô

để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat 1:2) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl tert-butyl((4-(2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Bổ sung Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,1 mmol), XantPhos-Pd-G2 (0,41 g, 0,46 mmol) và tert-butyl ((4-bromopyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat (hợp chất trung gian 7, 2,0 g, 5,0 mmol) vào dung dịch 2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinamit (1,0 g, 4,6 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần, sau đó được khuấy ở 100°C trong 13 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

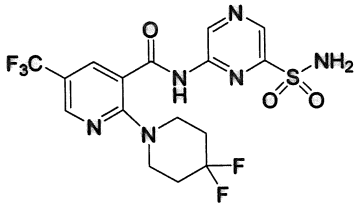
Bước 3: 2,5-diclo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (1,9 g thô) trong DCM (10 mL) và TFA (20 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat 1:2) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(6-sulfamoylpyrazin-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: N-(6-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyrazin-2-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

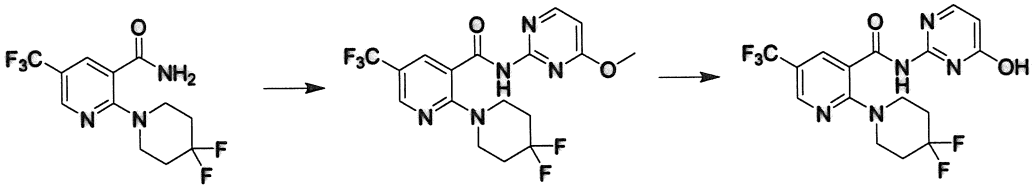
Bổ sung Cs_2CO_3 (110 mg, 0,32 mmol), 6-clo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyrazin-2-sulfonamit (120 mg, 0,243 mmol) và Brettphos-Pd-G3 (22 mg, 0,024 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 20, 50 mg, 0,16 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 13 giờ, sau đó được lọc, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE/EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(6-sulfamoylpyrazin-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

Bổ sung TFA (0,5 mL) vào dung dịch N-(6-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyrazin-2-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (60 mg, 0,078 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 28°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (45-100% MeCN/nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 467,1, quan sát được 466,9, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 9,71 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,67-3,70 (m, 4H), 2,04-2,13 (m, 4H).

Ví dụ 2

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(4-hydroxypyrimidin-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



1-1c 2-1a 2-1

Bước 1: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (0,27 g, 0,83 mmol), 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit (hợp chất trung gian 20, 94 mg, 0,30 mmol) và Brettphos Pd G3 (50 mg, 0,055 mmol) vào dung dịch 2-clo-4-metoxypyrimidin

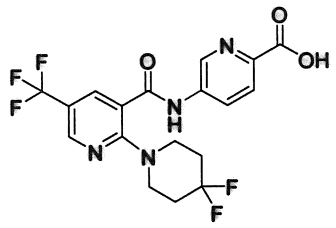
(40 mg, 0,28 mmol) trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc = 3: 1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(4-hydroxypyrimidin-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

Bổ sung natri iođua (86 mg, 0,57 mmol) và TMS-Cl (62 mg, 0,57 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (60 mg, 0,14 mmol) trong axetonitril (1 mL) ở 25°C. Sau 5 phút, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 404,1, quan sát được 404,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,52-3,60 (m, 4H), 2,15-2,29 (m, 4H).

Ví dụ 3

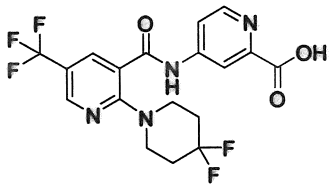
Axit 5-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinic



Bổ sung Brettphos Pd G3 (18 mg, 0,019 mmol) vào hỗn hợp được khuấy của 2-(4,4-diflo-piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 20, 40 mg, 0,13 mmol), Cs_2CO_3 (130 mg, 0,39 mmol), và metyl 5-bromopicolinat (33 mg, 0,15 mmol) trong 1, 4-dioxan (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (40-100% AcCN/nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 431,1, quan sát được 431,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 9,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,59-3,84 (m, 4H), 1,84-2,23 (m, 4H).

Ví dụ 4

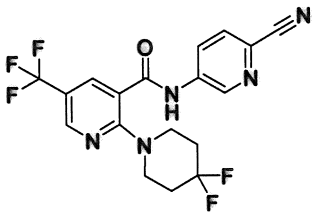
Axit 4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinic



Bổ sung Brettphos Pd G3 (8,8 mg, 9,7 µmol) vào hỗn hợp được khuấy của 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 20, 20 mg, 0,065 mmol), Cs_2CO_3 (63 mg, 0,19 mmol), và metyl 4-bromopicolinat (17 mg, 0,078 mmol) trong 1, 4-dioxan (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (40-100% AcCN / nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 431,1, quan sát được 431,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,64 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,31-8,37 (m, 1H), 8,18 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,63-3,75 (m, 4H), 1,96-2,15 (m, 4H).

Ví dụ 5

N-(6-xyanopyridin-3-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

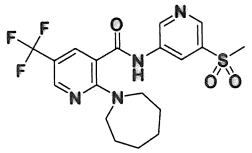


Bổ sung Cs_2CO_3 (63 mg, 0,19 mmol), 5-bromo-picolinonitril (12 mg, 0,065 mmol) và Brettphos Pd G3 (8,8 mg, 9,7 µmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 20, 20 mg, 0,065 mmol) trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong khi khuấy ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (AcCN / nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 412,1, quan sát được 412,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, $CDCl_3$): 10,23 (s, 1H), 8,80 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,51-3,67 (m, 4H), 2,09-2,28 (m, 4H).

Ví dụ 6

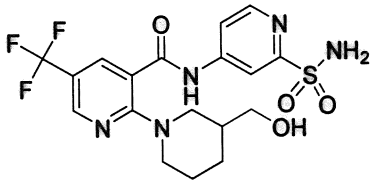
2-(azepan-1-yl)-N-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bổ sung Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol), 3-bromo-5-(metyl-sulfonyl)pyridin (25 mg) và Brettphos-Pd-G3 (9,5 mg, 10 µmol) vào dung dịch 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 18, 30 mg, 0,10 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 13 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, được pha loãng bằng DMF (3 mL), và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (40-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 443,1, quan sát được 443,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 9,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,81 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,60-3,67 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 1,85 (br s, 4H), 1,55 (br s, 4H).

Ví dụ 7

2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung từng giọt piperidin-3-ylmetanol (31 mg, 0,27 mmol) và DIPEA (0,14 mL, 0,80 mmol) vào dung dịch 2-clo-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 19, 60 mg, 0,27 mmol) trong DMA (1,0 mL) trong khi khuấy ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ, sau đó được xử lý bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat 1:2) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl tert-butyl((4-(2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

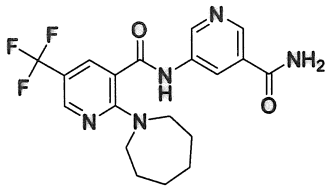
Bổ sung tert-butyl tert-butyl((4-clopyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (23 mg, 0,066 mmol), xesi cacbonat (21 mg, 0,066 mmol) và Brettphos Pd G3 (60 mg, 0,066 mmol) vào dung dịch 2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (20 mg, 0,066 mmol) trong 1,4-dioxan (1,0 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

Bổ sung từng giọt TFA (1,0 mL) vào dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (20 mg, 0,032 mmol) trong DCM (2,0 mL) trong khi khuấy ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 460,1; quan sát được 460,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, $CDCl_3$): 10,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98-7,99 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,56-3,57 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 2H), 1,15-1,21 (m, 2H), 0,76-0,77 (m, 1H).

Ví dụ 8

2-(azepan-1-yl)-N-(5-carbamoylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 2-(azepan-1-yl)-N-(5-xyanopyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

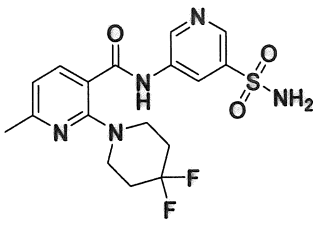
Bổ sung Cs_2CO_3 (100 mg, 0,31 mmol), 5-bromonicotinonitril (29 mg, 0,16 mmol) và Brettphos-Pd-G3 (14 mg, 0,016 mmol) vào dung dịch 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 18, 45 mg, 0,16 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL). Phản ứng được khuấy ở 100°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc= 3:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(azepan-1-yl)-N-(5-carbamoylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) vào dung dịch 2-(azepan-1-yl)-N-(5-xyanopyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (42 mg, 0,11 mmol) trong DMSO (3,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 20 phút, sau đó được làm ấm đến 30°C và bổ sung từng giọt hydro peroxit (1,0 mL, 0,11 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 60 phút. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, được xử lý bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (1 mL), được lọc, được pha loãng bằng DMF (3 mL) và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 408,2, quan sát được 408,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 9,16 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,58-3,69 (m, 4H), 1,84 (br s, 4H), 1,54-1,56 (m, 4H).

Ví dụ 9

2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-6-metyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit



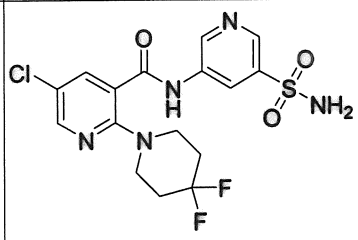
Bước 1: N-(5-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-3-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

Phun tưới dòng nitơ trong 2 phút vào hỗn hợp của Cs_2CO_3 (0,19 g, 0,59 mmol), Brettphos Pd G3 (18 mg, 0,020 mmol), 5-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-3-sulfonamit (0,13 g, 0,24 mmol), 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 25, 50 mg, 0,20 mmol) và dioxan (2 ml) ở 20°C. Ống này được gắn kín và được gia nhiệt đến 100°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/PE = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(5-sulfamoylpyridin-3-yl)nicotinamit (9)

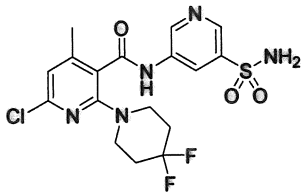
Bổ sung TFA (0,027 ml, 0,35 mmol) vào dung dịch N-(5-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-3-yl)-2-(4,4-diflo-piperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (50 mg, 0,070 mmol) trong DCM (6 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 412,1, quan sát được 412,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,95 (br s, 1H), 8,82 (br d, J=10,96 Hz, 2H), 8,32 (d, J=2,63 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,63 Hz, 1H), 3,52 (br t, J=5,48 Hz, 4H), 1,98-2,11 (m, 4H).

Bảng 1. Các hợp chất của ví dụ 10 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 9.

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$
10		5-clo-2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	432,1	431,9

Ví dụ 11

6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(5-sulfamoylpyridin-3-yl)nicotinamit



Bước 1: N-(5-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-3-yl)-6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit

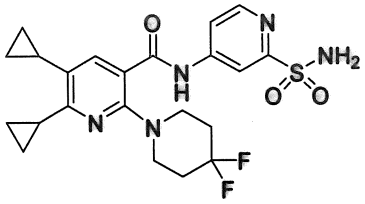
Hỗn hợp của tBu-Xphos Pd G3 (11 mg, 0,014 mmol), 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 27, 40 mg, 0,14 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (26 mg, 0,28 mmol), 5-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-3-sulfonamit (0,11 g, 0,21 mmol), và THF (2,5 mL) ở 20°C được phun tưới dòng nitơ trong 1 phút, sau đó được gắn kín và được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(5-sulfamoylpyridin-3-yl)-nicotinamit

Bổ sung TFA (1,0 mL, 13 mmol) vào dung dịch được khuấy N-(5-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)-pyridin-3-yl)-6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit (50 mg, 0,067 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (35-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 446,1, quan sát được 446,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,76- 8,95 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,44-3,62 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,72-2,06 (m, 4H).

Ví dụ 12

5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit

Bổ sung kali cacbonat (0,21 g, 1,5 mmol), kali xyclopropyltrifloborat (0,30 g, 2,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 0,069 mmol) vào dung dịch được khuấy 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-iodonicotinamit (hợp chất trung gian 30, 0,20 g, 0,50 mmol) trong toluen (5,0 mL) và nước (0,8 mL) ở 15°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc=1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit

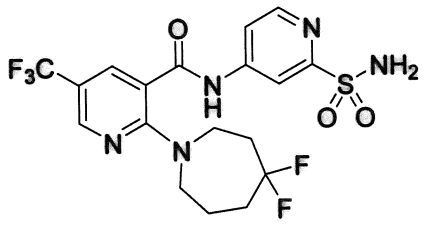
Hỗn hợp của 5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit (50 mg, 0,16 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (125 mg, 0,23 mmol), natri tert-butoxit (45 mg, 0,47 mmol), và tBuXphos-Pd-G3 (30 mg, 0,038 mmol) trong THF (2 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit

Hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit (50 mg, 0,064 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) và TFA (0,5 mL) được khuấy ở 20°C trong 4 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (CH_2Cl_2 / CH_3OH=20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 478,2, quan sát được 478,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,34-3,39 (m, 4H), 2,51-2,70 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 5H), 0,99-1,13 (m, 6H), 0,59-0,69 (m, 2H).

Ví dụ 13

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung 4,4-difloazepan hydroclorua (0,57 g, 3,3 mmol) và DIPEA (1,2 mL, 6,7 mmol) vào dung dịch 2-clo-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 19, 0,50 g, 2,2 mmol) trong DMA (1 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

silica gel (55% EtOAc / ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

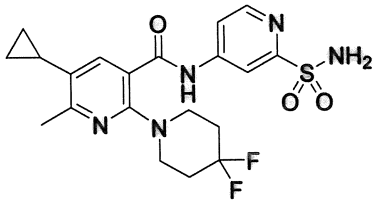
Hỗn hợp của tBuXphos Pd G3 (49 mg, 0,062 mmol), 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (200 mg, 0,62 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (120 mg, 1,2 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (400 mg, 0,74 mmol) và THF (2,5 mL) được gắn kín trong ống bên trong hộp găng tay trong môi trường trơ và được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ trong EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung TFA (1,0 mL, 13 mmol) vào hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (280 mg, 0,36 mmol) trong DCM (2 mL) và được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (33-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,1, quan sát được 480,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=2,0, 5,2 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,26-2,43 (m, 2H), 1,88- 2,01 (m, 4H).

Ví dụ 14

5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

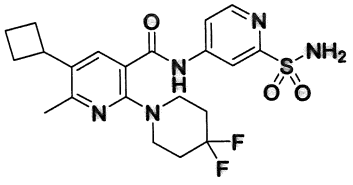
Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (47 mg, 0,32 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (9,2 mg, 0,013 mmol) và K_2CO_3 (18 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 26, 50 mg, 0,063 mmol) trong toluen (2 mL) và nước (0,4 mL) và hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,4 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (40 mg, 0,053 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 11°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 452,1, quan sát được 452,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,59 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,46-3,48 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,04-2,13 (m, 4H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,01-1,04 (m, 2H), 0,68-0,71 (m, 2H).

Ví dụ 15

5-xyclobutyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

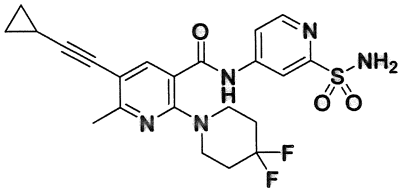
Bổ sung TFA (0,6 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 26, 90 mg, 0,11 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-xyclobutyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung nickel(II) iođua (7,6 mg, 0,024 mmol), pyridin-2,6-bis(carboximidamit) (4,0 mg, 0,024 mmol) và kẽm (32 mg, 0,49 mmol) vào lọ và lọ này được tạo chân không và được bao phủ bằng N_2. Sau đó, bổ sung DMA (0,5 mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút ở 12°C. Bổ sung dung dịch 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (60 mg, 0,12 mmol), bromoxyclobutan (33 mg, 0,24 mmol) và natri iođua (37 mg, 0,24 mmol) trong DMA (0,3 mL) vào lọ này. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 466,2, quan sát được 466,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,58 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,41 (m, 2H), 2,05-2,11 (m, 7H), 1,89-1,91 (m, 1H).

Ví dụ 16

5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

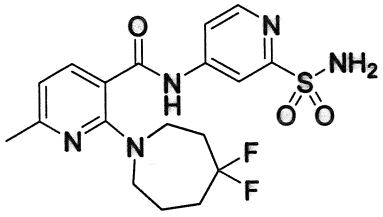
Bổ sung dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 26, 80 mg, 0,10 mmol) trong DMF(1 mL) dưới khí quyển nitơ vào hỗn hợp của etynylxyclopropan (6,7 mg, 0,10 mmol), đồng(I) iođua (19 mg, 0,10 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7,1 mg, 10 µmol) và trietylamin (100 mg, 1,0 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,4 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (70 mg, 0,050 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 18°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 476,1, quan sát được 476,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,49-3,52 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,97-2,06 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 1H), 0,90-0,92 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H).

Ví dụ 17

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit

Bổ sung DIPEA (1,5 mL, 8,8 mmol) vào hỗn hợp được khuấy của 2-clo-6-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 24, 0,50 g, 2,9 mmol) và 4,4-difloazepan hydroclorua (0,60 g, 3,5 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 160°C

trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng, mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh (0-60% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

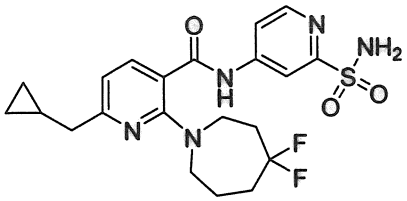
Hỗn hợp của t-Bu Xphos-Pd-G3 (0,12 g, 0,15 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (0,29 g, 3,0 mmol), 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit (0,40 g, 1,5 mmol), tert-butyl (4-bromopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (0,62 g, 1,8 mmol) dưới khí quyển nitơ được tạo huyền phù trong THF (15 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=3:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung từng giọt TFA (2,5 mL, 32 mmol) vào hỗn hợp được khuấy của tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamido)-pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (0,45, 0,77 mmol, 16-1b) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (18-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 426,1, quan sát được 426,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 6,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,72-3,74 (m, 2H), 3,49-3,51 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34-2,40 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 4H).

Ví dụ 18

6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung 4,4-difloazepan hydroclorua (0,99 g, 5,8 mmol) và DIPEA (2,7 mL, 16 mmol) vào dung dịch 2,6-diclonicotinamit (hợp chất trung gian 28, 1,0 g, 5,2 mmol) trong NMP (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (15% EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (0,34 g, 1,0 mmol), kali xyclopropylmetyltrifloborat (84 mg, 0,52 mmol) và DTBPF-Pd-G3 (61 mg, 0,069 mmol) vào dung dịch 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (0,10 g, 0,34 mmol) trong toluen (1,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 giờ dưới khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/2) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (47 mg, 0,14 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (39 mg, 0,073 mmol) và Xantphos-Pd-G2 (4,3 mg, 4,8 µmol) vào dung dịch 6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (15 mg, 0,048 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 13 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

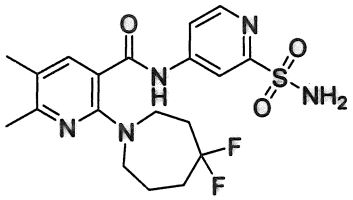
Bước 5: 6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (18)

Dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-

(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (25 mg, thô) trong diclometan (3 mL) và TFA (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (39-100% MeCN trong nước với 0,1% 10mM NH_4CO_3, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 466,2, quan sát được 466,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,70-3,79 (m, 2H), 3,47 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,63 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 1,88-2,08 (m, 4H), 1,04-1,19 (m, 1H), 0,47-0,61 (m, 2H), 0,18-0,31 (m, 2H).

Ví dụ 19

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 2-clo-5,6-dimetylnicotinoyl clorua

Bổ sung từ từ axit 2-hydroxy-5,6-dimetylnicotinic (1,0 g, 6,0 mmol) vào $POCl_3$ (5,0 mL, 54 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 20°C, và được khuấy ở 100°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-clo-5,6-dimetylnicotinamit

Bổ sung $NH_3 \cdot H_2O$ (5,0 mL, 36 mmol) vào dung dịch 2-clo-5,6-dimetylnicotinoyl clorua (1,2 g, 5,9 mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetylnicotinamit

Bổ sung 4,4-difloazepan hydroclorua (0,56 g, 3,2 mmol) và DIPEA (1,1 mL, 6,5 mmol) vào dung dịch 2-clo-5,6-dimetylnicotinamit (0,40 g, 2,2 mmol) trong NMP (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong 0,5 giờ dưới chiếu

xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (diclometan/MeOH = 20/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetylnicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (0,90 g, 2,7 mmol), XantPhos Pd G2 (82 mg, 0,092 mmol) và 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-pyridin-2-sulfonamit (0,59 g, 1,1 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetylnicotinamit (0,26 g, 0,92 mmol) trong dioxan (4 mL). Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 13 giờ, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

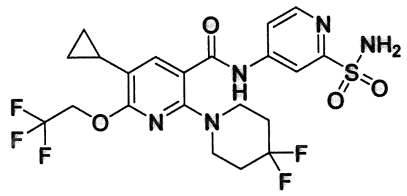
Bước 5: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (3 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetylnicotinamit (0,65 g thô) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (23-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 440,2, quan sát được 440,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,54 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,62-3,70 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,39 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,81-2,07 (m, 4H).

Ví dụ 20

5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)

-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit



Bước 1: 6-clo-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit

Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (0,52 g, 3,5 mmol), kali cacbonat (0,72 g, 5,2 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,20 g, 0,17 mmol) vào dung dịch được khuấy 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-iodonicotinamit (hợp chất trung gian 30, 0,70 g, 1,7 mmol) trong toluen (10 mL) và nước (1,0 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat=1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (0,62 g, 1,9 mmol) vào dung dịch được khuấy 2,2,2-trifloetanol (0,32 g, 3,2 mmol) trong DMF(3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó bổ sung 6-clo-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamit (0,20 g, 0,63 mmol). Phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (53-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit

Hỗn hợp của 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit (50 mg, 0,13 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (78 mg, 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (0,13 g, 0,39 mmol), và XantPhos Pd G2 (12 mg, 0,014 mmol) trong dioxan (1,2 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

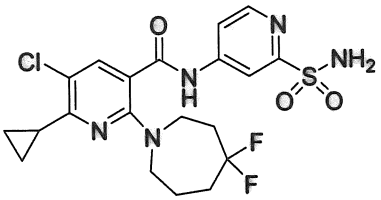
Bước 4: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit (20)

Bổ sung TFA (0,5 mL) vào dung dịch được khuấy N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxy-benzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit (110 mg thô) trong diclometan (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha

đảo (55-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 536,1, quan sát được 536,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,95 (q, J=8,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J=5,6 Hz, 4H), 1,86-2,20 (m, 5H), 0,89-0,97 (m, 2H), 0,64-0,73 (m, 2H).

Ví dụ 21

5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (hợp chất trung gian 32, 12 mg, 0,036 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (29 mg, 0,055 mmol), Cs_2CO_3 (36 mg, 0,11 mmol), Ruphos Pd G3 (6,1 mg, 7,3 μmol) và dioxan (1,5 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2,5 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

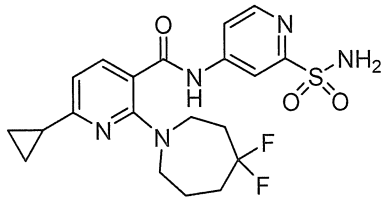
Bước 2: 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (21)

Bổ sung TFA (0,4 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (15 mg, 0,019 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (43-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất

được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 486,1, quan sát được 486,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,55-8,58 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,38-3,41 (m, 2H), 2,31-2,52 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H), 1,06-1,10 (m, 4H).

Ví dụ 22

6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (hợp chất trung gian 32, 12 mg, 0,036 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (29 mg, 0,055 mmol), Cs_2CO_3 (36 mg, 0,119 mmol), Ruphos Pd G3 (6,1 mg, 7,3 μmol) và dioxan (1,5 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2,5 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

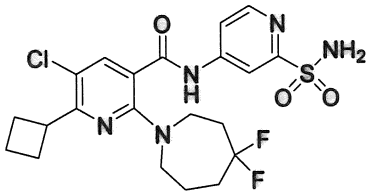
Bước 2: 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,4 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (20 mg, 0,027 mmol) trong diclometan (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (37-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+K): tính được 452,1, quan sát được 452,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,53 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83-7,85 (m,

1H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 5H), 0,93-1,02 (m, 4H).

Ví dụ 23

5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: metyl 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Hỗn hợp của NCS (0,11 g, 0,80 mmol) và metyl 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (hợp chất trung gian 35, 0,13 g, 0,40 mmol) trong DMF(2,5 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó ở 30°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 5/1, thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: axit 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic

Hỗn hợp của lithi hydroxit hydrat (76 mg, 1,8 mmol) và metyl 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (130 mg, 0,36 mmol) trong MeOH (2,5 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng HCl (1M, 10 mL) và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung oxalyl diclorua (0,12 g, 0,96 mmol) vào dung dịch axit 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic (0,11 g thô) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô ở áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được xử lý bằng dung dịch NH_3*H_2O (0,5 mL) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới

áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE : EtOAc=1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

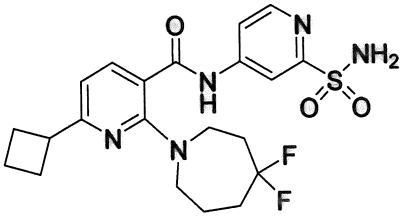
Hỗn hợp của 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (50 mg, 0,14 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxy-benzyl)pyridin-2-sulfonamit (0,12 g, 0,22 mmol), Cs_2CO_3 (0,14 g, 0,44 mmol), Ruphos Pd G3 (24 mg, 0,029 mmol) và dioxan (3 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (23)

Bổ sung TFA (0,4 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (0,13 g, 0,071 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 500,1, quan sát được 500,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,53 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,40-3,43 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 6H), 1,87-2,13 (m, 6H).

Ví dụ 24

6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: axit 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic

Hỗn hợp của lithi hydroxit hydrat (32 mg, 0,77 mmol) và metyl 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (hợp chất trung gian 35, 50 mg, 0,15 mmol) trong metanol (2,5 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở 50 °C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng HCl (1M, 10 mL) và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung oxalyl diclorua (55 mg, 0,43 mmol) vào dung dịch axit 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic (45 mg, thô) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được hòa tan trong THF (2 mL) và được xử lý bằng dung dịch NH_3*H_2O (0,5 mL) trong THF (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE : EtOAc = 2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (30 mg, 0,097 mmol), Cs_2CO_3 (95 mg, 0,29 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (78 mg, 0,14 mmol), Ruphos Pd G3 (16 mg, 0,019 mmol) và dioxan (3 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 3 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=2:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

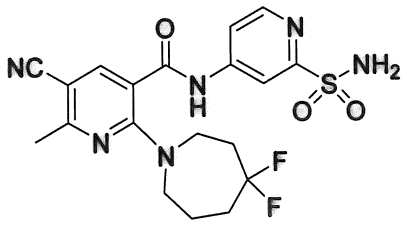
Bước 4: 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (24)

Hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (60 mg, 0,078 mmol) trong DCM (2 mL) và TFA (0,4 mL) được khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (23-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 466,2, quan sát được 466,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,53 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,67 (d,

J=7,6 Hz, 1H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 6H), 1,93-1,97 (m, 6H).

Ví dụ 25

2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: Etyl 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinat

Bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,86 g, 6,7 mmol) vào dung dịch được khuấy etyl 2-clo-5-xyano-6-metylnicotinat (0,50 g, 2,2 mmol), và 4,4-difloazepan (0,45 g, 3,3 mmol) trong NMP (15 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: axit 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinic

Bổ sung NaOH 1N (2,2 mL, 2,2 mmol) vào dung dịch được khuấy etyl 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinat (0,70 g, 2,2 mmol) và etanol (8,7 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 55°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 0,1N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit

Bổ sung một giọt DMF vào dung dịch oxalyl clorua (1,9 mL, 3,8 mmol) và axit 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinic (0,75 g, 2,5 mmol) trong DCM (6,4 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến khi hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được hòa tan trong THF (6,4 mL) và được xử lý bằng amoni hydroxit (1,8 mL, 13 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng

bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(2,5-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-metylnicotinamit

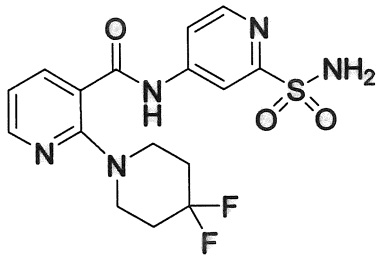
Hỗn hợp của 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit (0,60 g, 2,0 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (1,3 g, 2,4 mmol), Xantphos Pd G3 (0,48 g, 0,51 mmol) và xesi cacbonat (1,3 g, 4,1 mmol) trong dioxan (2,0 mL) được phun tưới nitơ trong 2 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C ống được gắn kín trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (3,1 mL, 40 mmol) vào dung dịch được khuấy N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyano-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit (0,60 g, 0,80 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ, và sau đó được dập tắt phản ứng bằng MeOH. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 5 phút, sau đó được lọc để loại bỏ các chất rắn. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và phần lắng thu được được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 451,1, quan sát được 451,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_6): 11,11 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,08 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 26

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: Metyl 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinat

Huyền phù của metyl 2-flo-nicotinat (0,12 g, 0,77 mmol) và kali cacbonat (0,13 g, 0,93 mmol) trong N-metyl-2-pyrolidinon (3,9 mL) được xử lý bằng 4,4-diflopiperidin (0,096 mL, 0,85 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat:etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: axit 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinic

Bổ sung LiOH trong nước (0,85 mL, 0,85 mmol, 1 M) vào dung dịch metyl 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinat (0,18 g, 0,71 mmol) trong THF (2,8 mL) và MeOH (0,71 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tạo huyền phù nước, được axit hóa bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

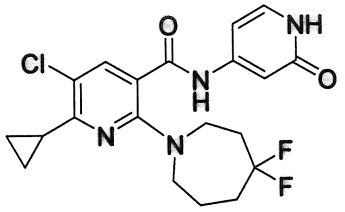
Bổ sung từng giọt $POCl_3$ (32 µl, 0,34 mmol) qua ống tiêm vào dung dịch axit 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinic (0,075 g, 0,31 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (0,10 g, 0,31 mmol) trong pyridin (1,5 mL) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng từ từ bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat : etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (26)

Dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)-carbamat, (65 mg, 0,12 mmol) trong DCM (1,2 mL) được xử lý bằng TFA (0,45 mL, 5,9 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được tạo huyền phù trong $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-25% etyl axetat : etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 398,1, quan sát được 398,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 4H), 2,05 (m, 4H).

Ví dụ 27

5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: metyl 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Hỗn hợp của metyl 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (hợp chất trung gian 31, 0,30 g, 0,98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (72 mg, 0,098 mmol), kali xyclopropyltrifloborat (0,36 g, 2,5 mmol) và K_2CO_3 (0,41 g, 2,9 mmol) trong dioxan (5 mL) và nước (1 mL) được tạo chân không và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: metyl 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Hỗn hợp của NCS (0,11 g, 0,84 mmol) và metyl 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,13 g, 0,42 mmol) trong DMF(2,5 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được gia nhiệt ở 30°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp

này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/PE = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: axit 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic

Hỗn hợp của metyl 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,20 g, 0,58 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (0,15 g, 3,5 mmol) trong MeOH (6 mL) và nước (0,2 mL) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng HCl/MeOH đến độ pH ~ 6, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

Bổ sung oxalyl diclorua (0,11 mL, 1,3 mmol) vào dung dịch axit 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinic (0,14 g, 0,42 mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong THF (2 mL) và được xử lý bằng dung dịch $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 mL) trong THF (5,0 mL) ở 30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (42-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (50 mg thô), t-BuONa (0,23 mL, 0,45 mmol), 4-clo-2-metoxypyridin (35 mg, 0,24 mmol) và t-BuXPhos Pd G3 (10 mg, 0,015 mmol) trong THF (10 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/5) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

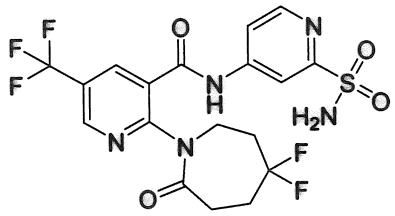
Bước 6: 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)nicotinamit (27)

Hỗn hợp của 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)nicotinamit (60 mg, 0,14 mmol), KI (35 mg, 0,21 mmol),

MeCN (1 mL) và TMSCl (0,053 mL, 0,41 mmol) được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (37-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 423,1, quan sát được 422,9, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,35 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,84-2,02 (m, 4H), 0,98-1,11 (m, 4H).

Ví dụ 28

2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: Metyl 2-(5,5-diflo-2-oxoazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinat

Bổ sung NaH (43 mg, 1,1 mmol) vào huyền phù của 5,5-diflo-2-azepanon (0,11 g, 0,71 mmol) trong DMF(3,5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó bổ sung metyl 2-clo-5-(triflometyl)nicotinat (0,17 g, 0,71 mmol). Hỗn hợp này được khuấy 16 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric (1M) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: Axit 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (12 mg, 0,28 mmol) vào dung dịch metyl 2-(5,5-diflo-2-oxoazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinat (49 mg, 0,14 mmol) trong THF (350 µl) và nước (350 µl). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng axit hydrochloric (1M) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-Butyl tert-butyl((4-(2-(5,5-diflo-2-oxoazepan-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

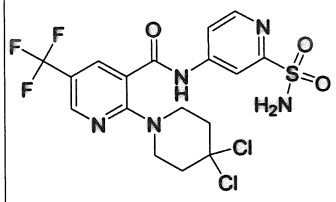
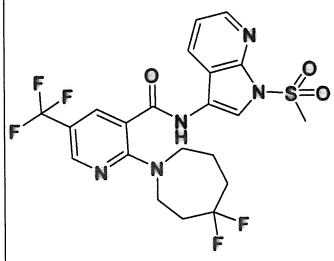
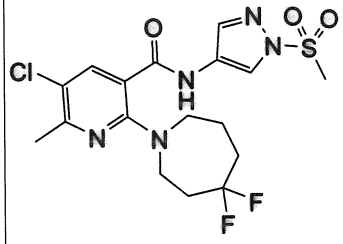
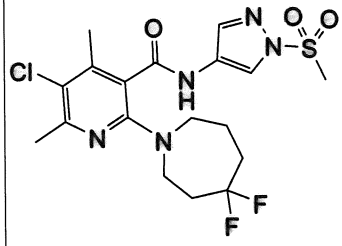
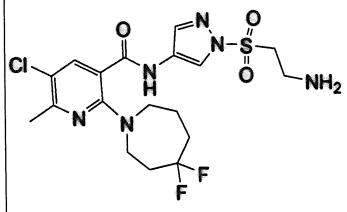
Bổ sung $POCl_3$ (13 µl, 0,14 mmol) vào dung dịch axit 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic (44 mg, 0,13 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (43 mg, 0,13 mmol) trong pyridin (650 µl) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy 0°C trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

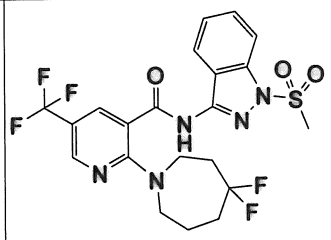
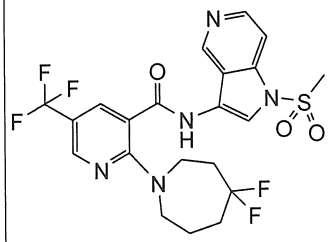
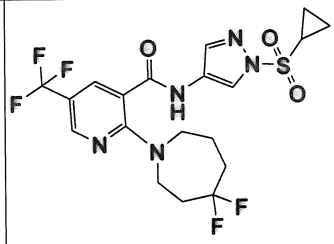
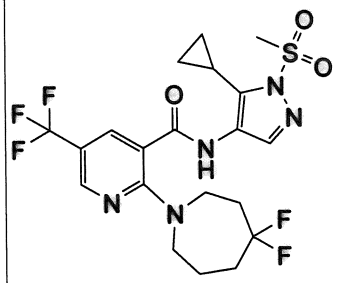
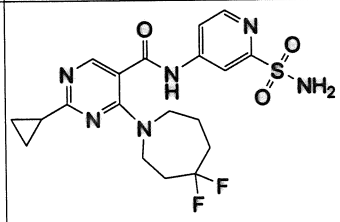
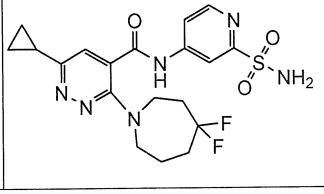
Bước 4: 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

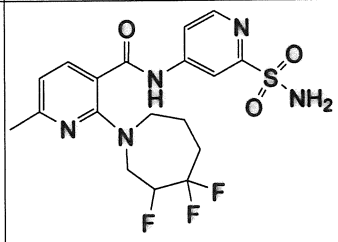
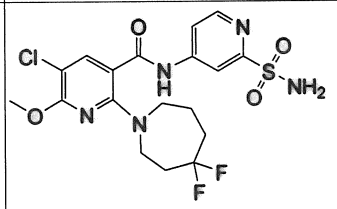
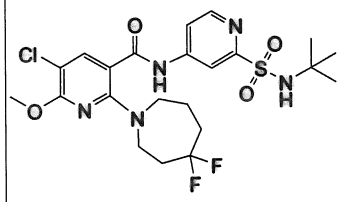
Bổ sung TFA (0,31 mL) vào dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(2-(5,5-diflo-2-oxoazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (40 mg, 0,062 mmol) trong DCM (0,3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng natri hydro cacbonat trong nước (bão hòa) và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 494,1, quan sát được 494,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, DMSO-d_6): 11,30 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 2H).

Bảng 2. Các hợp chất của các ví dụ từ 29 - 42 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 28.

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$

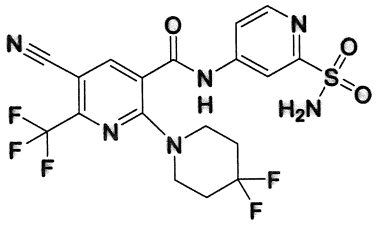
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$
29		2-(4,4-Diclopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	498,0	498,1
30		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	518,1	518,3
31		5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-carboxamit	448,1	448,3
32		5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-4,6-dimetyl-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-carboxamit	462,1	462,3
33		N-{1-[(2-aminoetyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-4-yl}-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylpyridin-3-carboxamit	477,1	477,4

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$
34		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	518,1	518,3
35		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-[1-(metylsulfonyl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	518,1	518,5
36		N-[1-(xyclopropylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	494,1	494,3
37		N-[5-xyclopropyl-1-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	508,1	508,4
38		2-xyclopropyl-4-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrimidin-5-carboxamit	453,1	453,4
39		6-xyclopropyl-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridazin-4-	453,1	453,4

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$
		carboxamit		
40		6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-2-(3,4,4-trifloazepan-1-yl)nicotinamit	444,1	444,4
41		5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit	476,1	476,3
42		N-[2-(tert-butylsulfamoyl)pyridin-4-yl]-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxypyridin-3-carboxamit	532,1	532,4

Ví dụ 43

5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: metyl 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat

Trong hộp găng tay, dung dịch metyl 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat (hợp chất trung gian 36, 96 mg, 0,24 mmol) trong axetonitril (1,6 mL) được xử lý bằng Xphos-Pd-G2 (19 mg, 0,024 mmol),

dixyano kẽm (42 mg, 0,37 mmol) và kali phosphat (30 µl, 0,36 mmol). Bình này được gắn kín và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 70°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite™. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel, (0-30% etyl axetat : etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: axit 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinic

Dung dịch metyl 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat (82 mg, 0,23 mmol) trong THF (0,94 mL) và MeOH (0,24 mL) được xử lý bằng LiOH (0,24 mL, 0,24 mmol, 1,0 M trong nước). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô và phần lắng thu được được hòa tan trong nước, được axit hóa bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-butyl tert-butyl((4-(5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Dung dịch axit 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinic (77 mg, 0,23 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (76 mg, 0,23 mmol) trong pyridin (1,1 mL) ở 0°C được xử lý bằng $POCl_3$ (0,024 mL, 0,25 mmol) từng giọt qua ống tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng NaCl bão hòa trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-20% etyl axetat / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

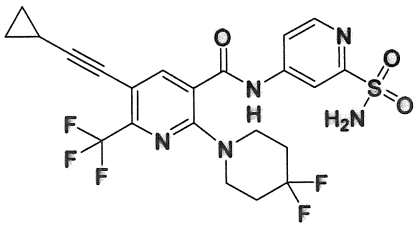
Bước 4: 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (50 mg, 0,077 mmol) trong DCM (0,39 mL) được xử lý bằng TFA (0,30 mL, 3,9 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần lắng thu được được tạo huyền phù trong $NaHCO_3$ và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat : etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở

phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 491.1, quan sát được 491,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_6): 11,35 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 2,14 - 2,06 (m, 4H).

Ví dụ 44

5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: metyl 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)-nicotinat

Trong hộp găng tay, bổ sung DMF (0,77 mL), tiếp theo là $Pd(PPh_3)_4$ (8,9 mg, 7,7 µmol), đồng(I) iođua (1,5 mg, 7,7 µmol), và TEA (86 µl, 0,62 mmol) vào lọ chứa metyl 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinat (hợp chất trung gian 36, 62 mg, 0,15 mmol) và xyclopropylacetylen (52 µl, 0,62 mmol). Lọ này được gắn kín và được gia nhiệt ở 40°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-10% etyl axetat/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: Axit 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinic

Dung dịch metyl 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)-nicotinat (45 mg, 0,12 mmol) trong THF (0,46 mL) và MeOH (0,12 mL) được xử lý bằng LiOH (0,12 mL, 0,12 mmol, 1,0 M trong nước). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: tert-butyl tert-butyl((4-(5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

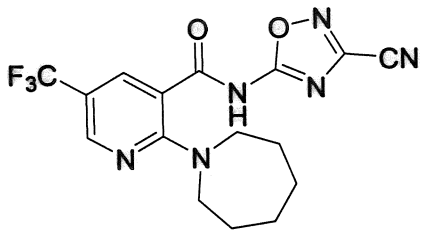
Dung dịch axit 5-(xyclopropyl-etynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinic (37 mg, 0,099 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (33 mg, 0,099 mmol) trong pyridin (0,49 mL) ở 0°C được xử lý bằng $POCl_3$ (10 µl, 0,11 mmol) từng giọt qua ống tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

Dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (67 mg, 0,098 mmol) trong DCM (0,49 mL) được xử lý bằng TFA (0,38 mL, 4,9 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 5 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được pha loãng trong $NaHCO_3$ và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat : etanol (3:1) / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 430,1, quan sát được 430,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_6): 11,24 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 4H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 2,01 (d, J = 18,2 Hz, 4H), 1,59 (td, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 2H), 0,76 - 0,69 (m, 2H).

Ví dụ 45

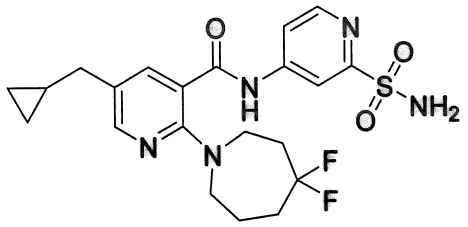
2-(azepan-1-yl)-N-(3-xyano-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit



Bổ sung phosphoryl triclorua (11 mg, 0,069 mmol) vào dung dịch axit 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic (hợp chất trung gian 17, 20 mg, 0,069 mmol) trong pyridin (1,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 phút, sau đó bổ sung 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-cacbonitril (7,7 mg) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 2,5 giờ, sau đó ở 60°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 381,1, quan sát được 381,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,53-3,55 (m, 4H), 1,85-1,86 (m, 4H), 1,54-1,55 (m, 4H).

Ví dụ 46

5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: metyl 5-bromo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Bổ sung 4,4-difloazepan (0,65 g, 4,8 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,2 g, 9,6 mmol) vào dung dịch metyl 5-bromo-2-clonicotinat (0,60 g, 2,4 mmol) trong DMA (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (30% EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: metyl 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Hỗn hợp của metyl 5-bromo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (0,50 g, 1,4 mmol), kali (xyclopropyl-metyl)trifloborat (0,46 g, 2,9 mmol), $P(tBu)_3$-Pd-G2 (73 mg, 0,14 mmol) và Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,3 mmol) trong toluen (5 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được rửa

bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (39-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: lithi 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat

Hỗn hợp của metyl 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (75 mg, 0,23 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (29 mg, 0,69 mmol) trong MeOH (1,5 mL) và nước (0,8 mL) được khuấy ở 45°C trong 13 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit

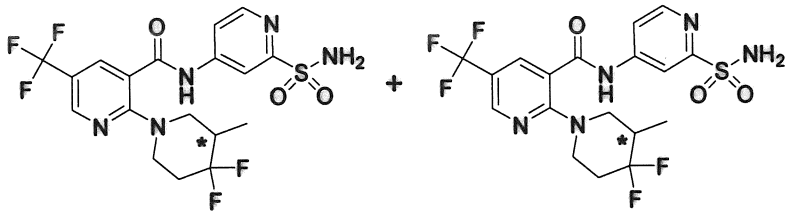
Hỗn hợp của 4-amino-N,N-bis(2,4-dimetoxy-benzyl)pyridin-2-sulfonamit (90 mg, 0,19 mmol), PyBOP (0,13 g, 0,25 mmol) và lithi 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinat (40 mg thô) trong DMF(4 mL) được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc=1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinamit (13 mg, 0,017 mmol) trong diclometan (3 mL) và TFA (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng bằng phương pháp sắc ký pha đảo (34-100% MeCN trong nước với 0,1% $NH_4CO_3$10mM, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 466,2, quan sát được 466,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,42 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,50 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,32 (d, J=10,0 Hz, 2H), 1,87-2,05 (m, 4H), 0,98 (br s, 1H), 0,49-0,57 (m, 2H), 0,23 (q, J=5,2 Hz, 2H).

Các ví dụ 47 và 48

(S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (47) và (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (48)



47 48

Bước 1: (R và S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

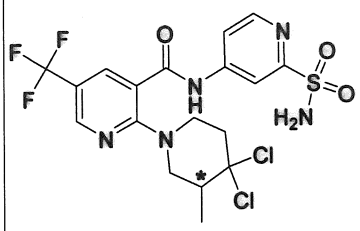
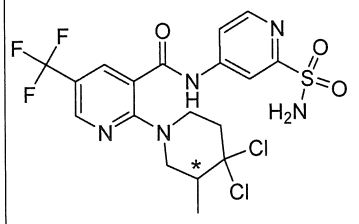
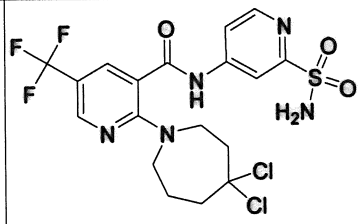
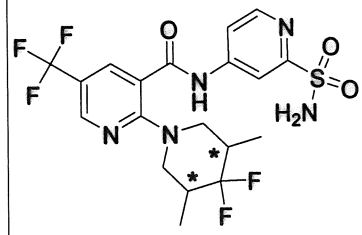
Bổ sung 4,4-diflo-3-metylpiperdin hydroclorua (34 mg, 0,2 mmol) và DIPEA (0,10 mL, 0,59 mmol) vào dung dịch 2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 21, 75 mg, 0,20 mmol) trong NMP (1 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 4 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng kali phosphat monobazơ trong nước (bão hòa) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế trên silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

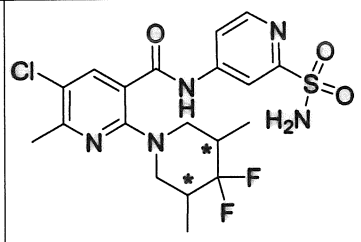
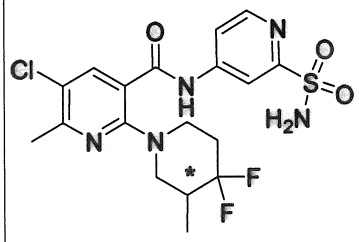
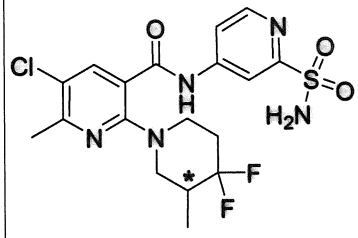
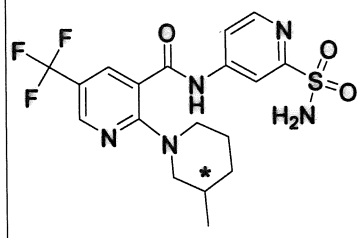
Bước 2: (R hoặc S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (47) và (S hoặc R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (48)

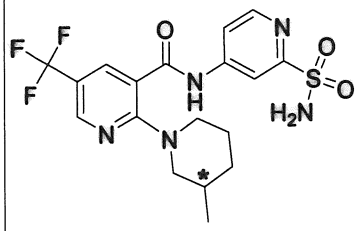
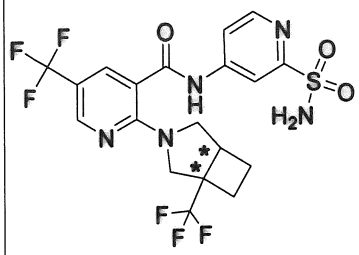
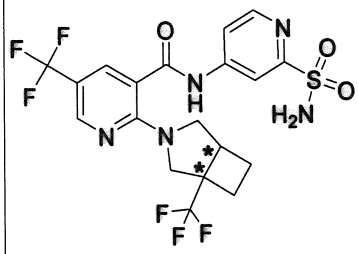
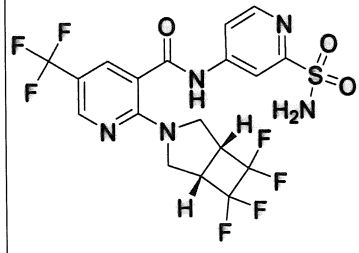
(R và S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl) nicotinamit (77 mg, 0,16 mmol) được tinh chế bằng SFC điều chế (AD-H, 25% EtOH/CO_2, 100 bar (10000 kPa)) để tạo ra các hợp chất được nêu ở phần tiêu đề: chất đồng phân đối ảnh A (47) [(R hoặc S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit; và chất đồng phân đối ảnh B (48) [(S hoặc R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit. Chất đồng phân đối ảnh A (47): LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,1, quan sát được 480,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, DMSO-d_6): 11,21 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 3,86 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,26 – 3,19 (m, 1H), 3,11 – 2,93 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H)]; Chất đồng phân đối ảnh B (48): LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,1, quan sát được 480,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz,

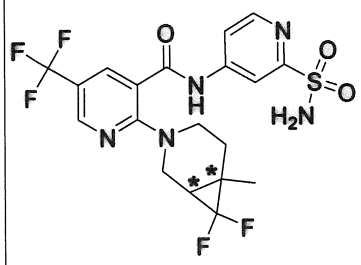
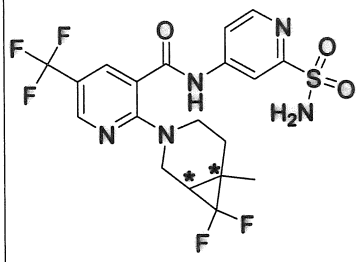
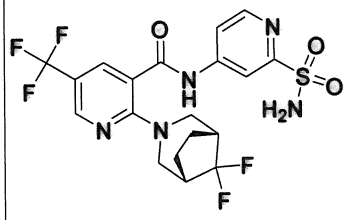
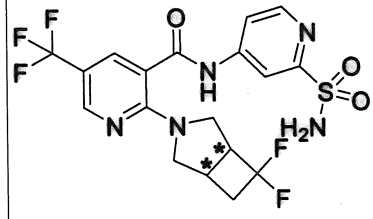
DMSO-d_6): 11,20 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,72 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 3,96 – 3,75 (m, 2H), 3,23 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,09 – 2,93 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,93 (s, 1H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

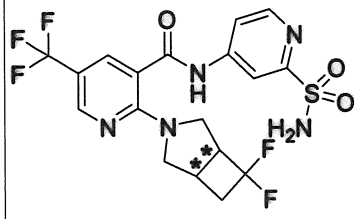
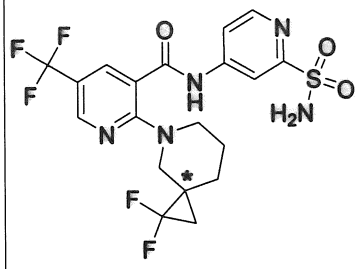
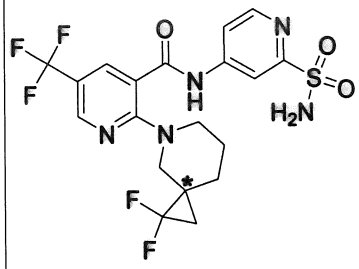
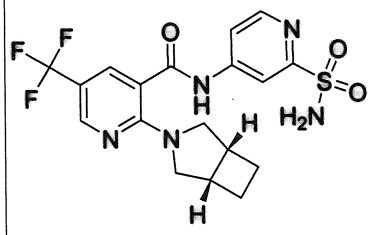
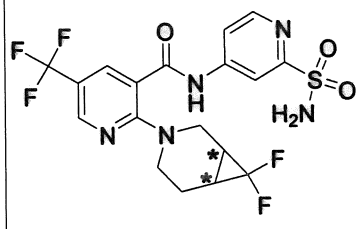
Bảng 3 Các hợp chất của các ví dụ từ 49 - 130 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở các ví dụ 47 và 48.

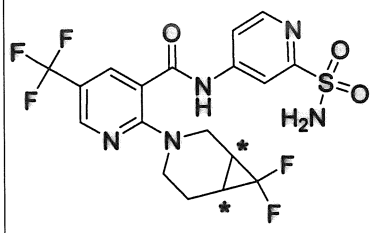
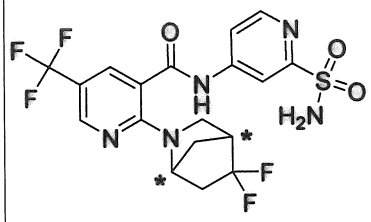
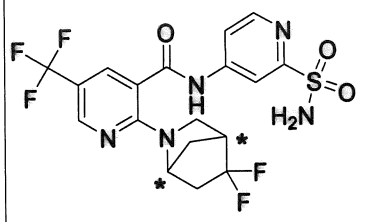
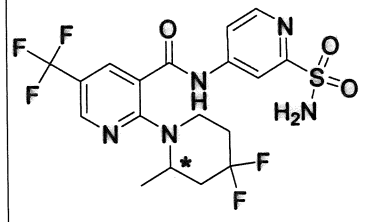
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
49		(R hoặc S)-2-(4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit	512,1	512,1	Phương pháp không đối xứng I, đỉnh 1
50		(S hoặc R)-2-(4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit	512,1	512,1	Phương pháp không đối xứng I, đỉnh 2
51		2-(4,4-Dicloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit	512,1	512,1	150°C trong 10 phút trong bước 3
52		2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	494,1	494,1	150°C trong 10 phút trong bước 3

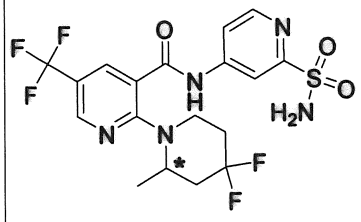
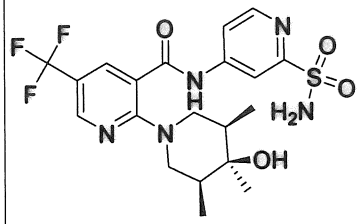
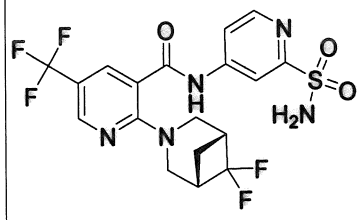
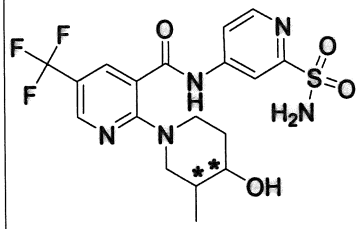
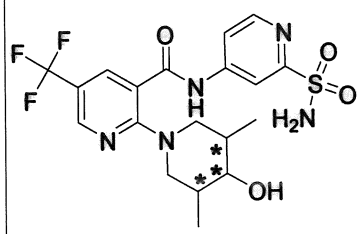
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
53		5-clo-2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-6-metyl-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	474,1	474,1	200°C trong 10 phút trong bước 3
54		(S hoặc R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit	460,1	460,1	200°C trong 90 phút trong bước 3, Phương pháp không đối xứng D, đỉnh 2
55		(S hoặc R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit	460,1	460,1	200°C trong 90 phút trong bước 3, Phương pháp không đối xứng D, đỉnh 1
56		(S hoặc R)-2-(3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	444,1	444,1	100°C trong 10 phút trong bước 3; Phương pháp không đối xứng I, đỉnh 2

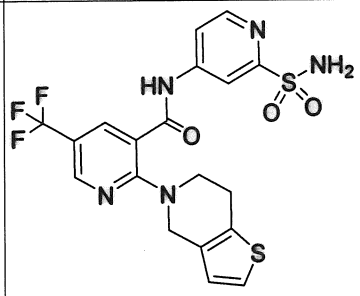
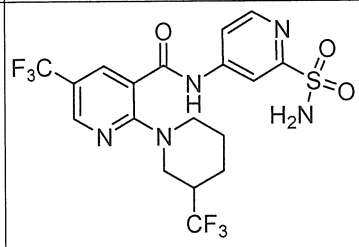
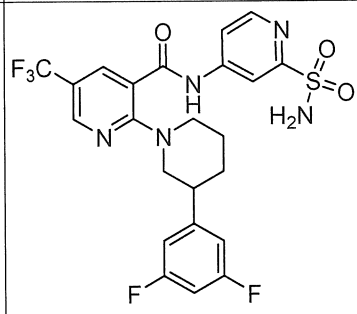
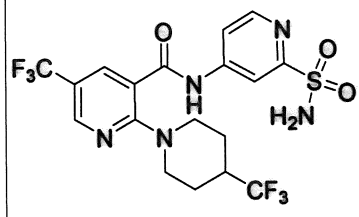
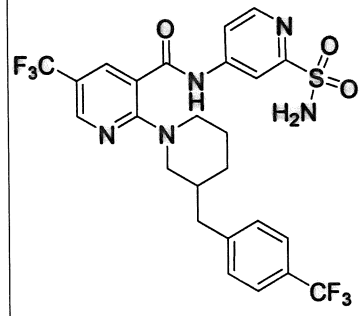
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
57		(R hoặc S)-2-(3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	444,1	444,1	100°C trong 10 phút trong bước 3; Phương pháp không đối xứng I, đỉnh 2
58		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[(1S,5S hoặc 1R,5R)-1-(triflometyl)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]pyridin-3-carboxamit	510,1	510,1	Phương pháp không đối xứng D, đỉnh 2
59		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[(1R,5R hoặc 1S,5S)-1-(triflometyl)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]pyridin-3-carboxamit	510,1	510,1	Phương pháp không đối xứng D, đỉnh 1
60		N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-2-((1R,5S)-6,6,7,7-tetraflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	514,1	514,1	70°C trong 16 giờ trong bước 3

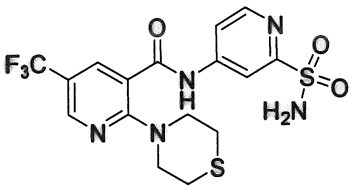
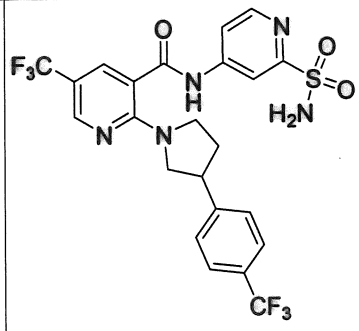
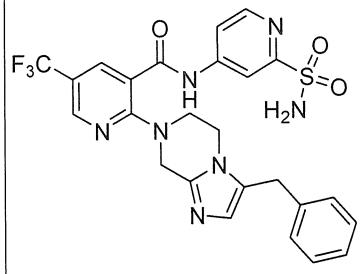
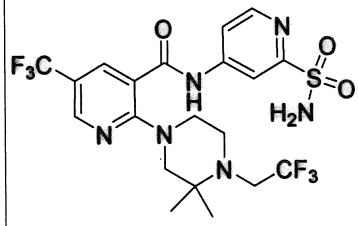
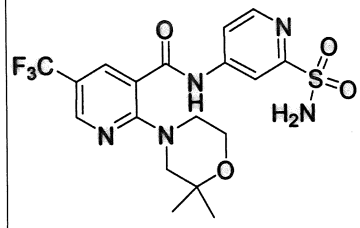
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
61		2-[(1S,6S hoặc 1R,6R)-7,7-diflo-6-metyl-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	492,1	492,1	Phương pháp không đối xứng A, đỉnh 2
62		2-[(1R,6R hoặc 1S,6S)-7,7-diflo-6-metyl-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	492,1	492,1	Phương pháp không đối xứng A, đỉnh 1
63		2-((1R,5S)-8,8-diflo-3-azabixyclo-[3.2,1]octan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	492,1	492,1	150°C trong 10 phút trong bước 3
64		2-((1R,5S hoặc 1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.2,0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	478,1	478,1	Phương pháp không đối xứng D, đỉnh 2

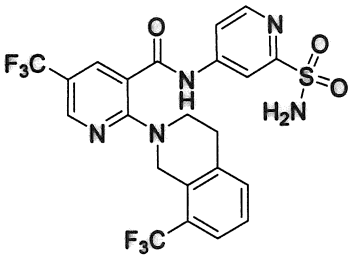
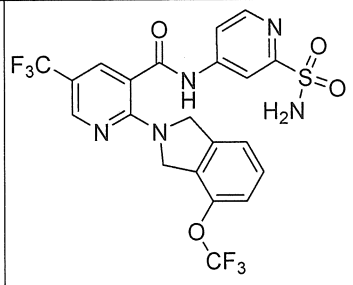
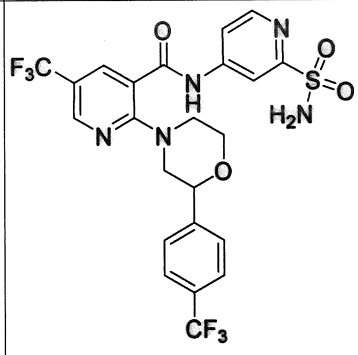
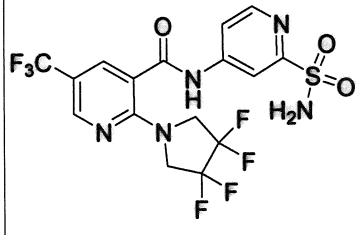
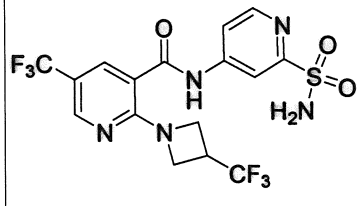
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
65		2-((1S,5R hoặc 1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.2,0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	478,1	478,1	Phương pháp không đối xứng D, đỉnh 1
66		(R hoặc S)-2-(1,1-diflo-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotin-amit	492,1	492,1	Phương pháp không đối xứng E, đỉnh 1
67		(S hoặc R)-2-(1,1-diflo-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotin-amit	492,1	492,1	Phương pháp không đối xứng E, đỉnh 2
68		2-((1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotin-amit	442,1	442,1	70°C trong 16 giờ trong bước 3
69		2-((1S,6S hoặc 1R,6R)-7,7-diflo-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	478,1	478,1	Phương pháp không đối xứng B, đỉnh 1

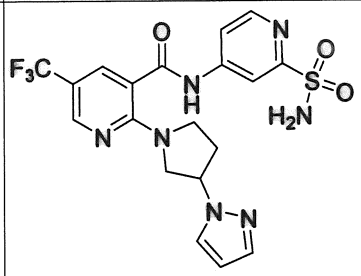
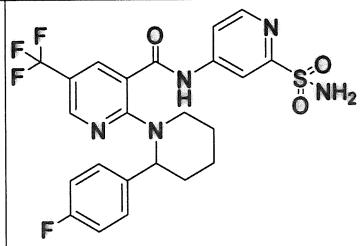
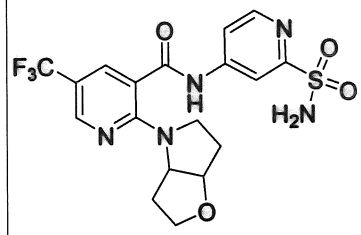
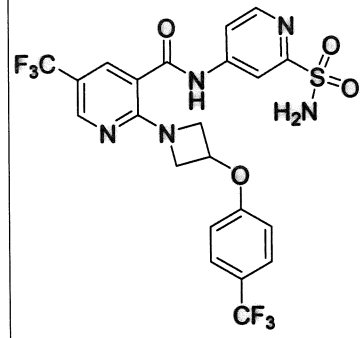
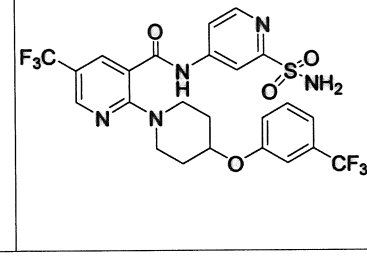
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
70		2-((1R,6R hoặc 1S,6S)-7,7-diflo-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)-nicotinamit	478,1	478,1	Phương pháp không đối xứng B, đỉnh 2
71		2-[(1R,4R hoặc 1S,4S)-5,5-diflo-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	478,1	478,1	Phương pháp không đối xứng C, đỉnh 1
72		2-[(1S,4S hoặc 1R,4R)-5,5-diflo-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	478,1	478,1	Phương pháp không đối xứng C, đỉnh 2
73		(R hoặc S)-2-(4,4-diflo-2-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	480,1	480,1	200°C trong 0,5 giờ trong bước 3; Phương pháp không đối xứng F đỉnh 1

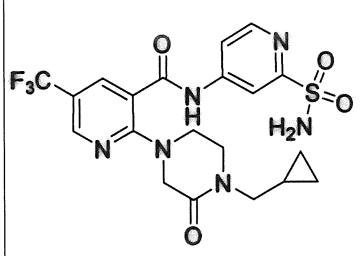
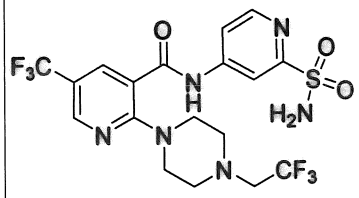
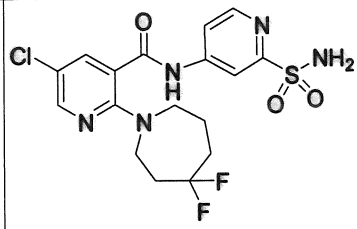
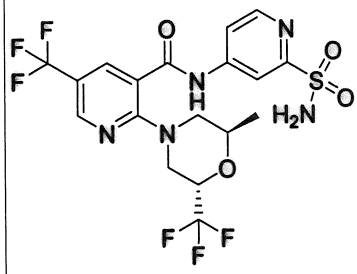
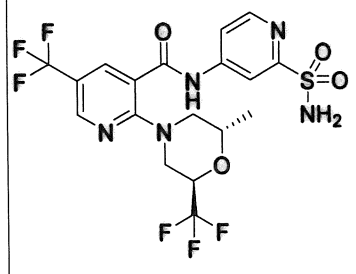
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
74		(S hoặc R)-2-(4,4-diflo-2-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	480,1	480,1	200°C trong 0,5 giờ trong bước 3; Phương pháp không đối xứng F đỉnh 2
75		2-((3R,4s,5S)-4-hydroxy-3,4,5-trimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	488,2	488,2	70°C trong 16 giờ trong bước 3
76		2-((1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.1]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	478,1	478,1	70°C trong 16 giờ trong bước 3
77		2-[(3S,4S)-4-hydroxy-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	460,1	460,1	70°C trong 16 giờ trong bước 3
78		2-[(3S,4r,5R)-4-hydroxy-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	474,1	474,2	70°C trong 16 giờ trong bước 3

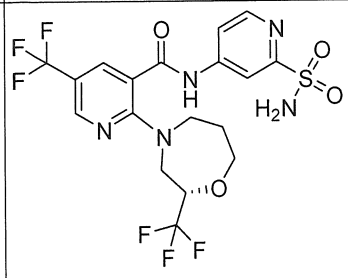
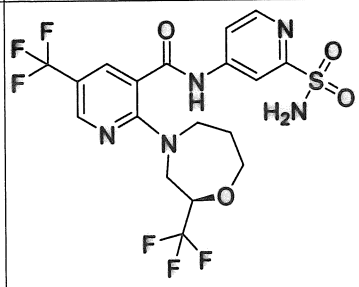
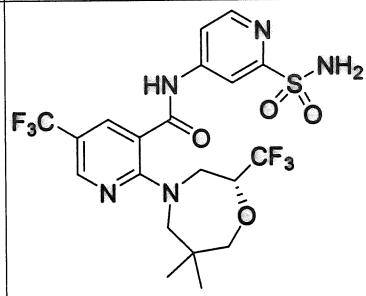
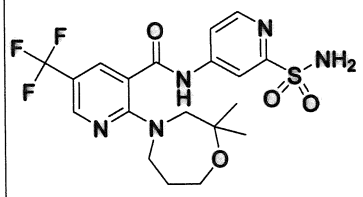
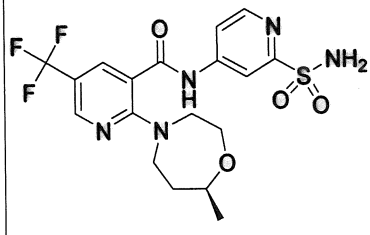
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
79		2-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	484,1	484,2	
80		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit	498,1	498,2	
81		2-[3-(3,5-diflophenyl)-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	542,1	542,3	
82		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[4-(triflometyl)-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit	498,1	498,2	
83		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[[4-(triflo-metyl)phenyl]metyl]-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit	588,1	588,3	

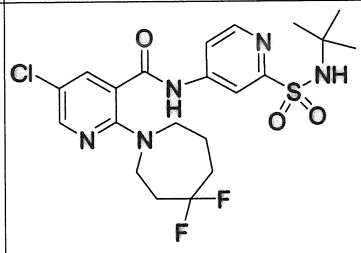
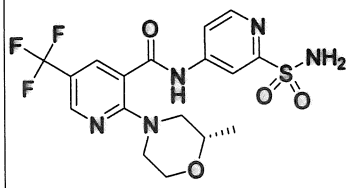
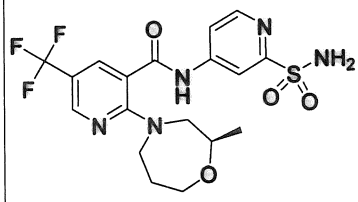
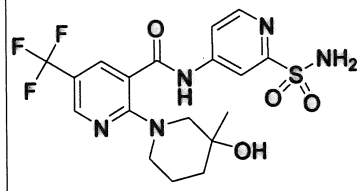
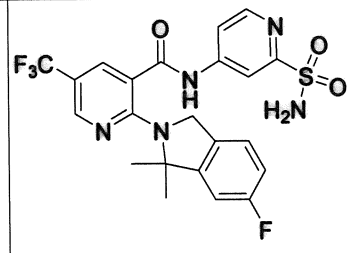
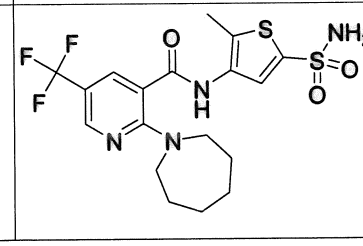
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
84		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-thiomorpholino-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	448,1	448,2	
85		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[4-(triflometyl)-phenyl]pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit	560,1	560,2	
86		2-(3-benzyl-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	558,2	558,3	
87		2-[3,3-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	541,1	541,3	
88		2-(2,2-dimetylmorpholin-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	460,1	460,2	

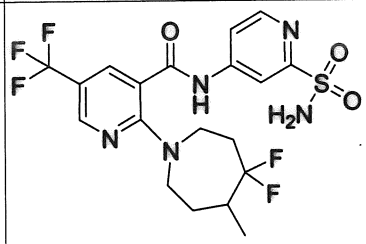
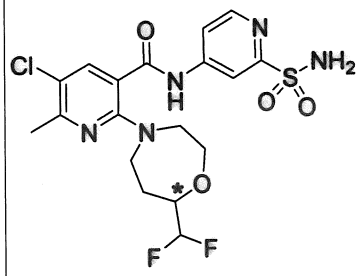
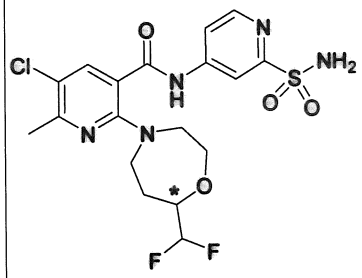
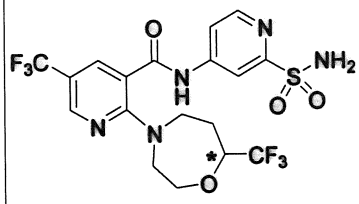
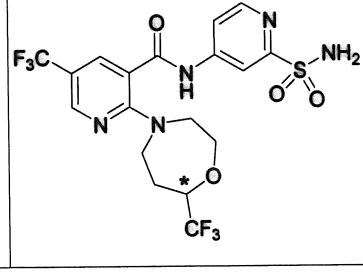
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
89		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[8-(triflometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]pyridin-3-carboxamit	546,1	546,2	
90		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-[4-(triflometoxy)isoindolin-2-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	548,1	548,2	
91		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[2-[4-(triflometyl)-phenyl]morpholin-4-yl]pyridin-3-carboxamit	576,1	576,2	
92		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	488,1	488,1	
93		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit	470,1	470,2	

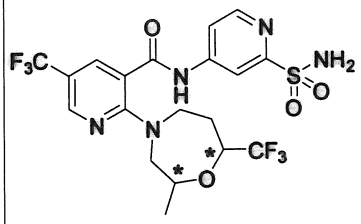
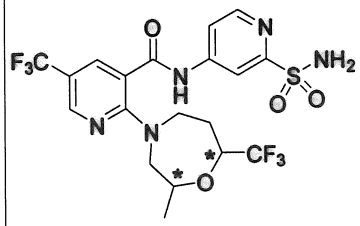
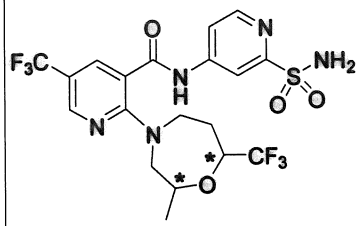
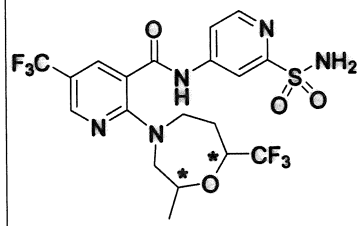
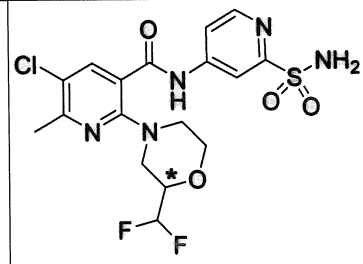
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
94		2-(3-pyrazol-1-ylpyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	482,1	482,2	
95		2-[2-(4-flophenyl)-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	524,1	524,2	
96		2-(2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]pyrol-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	458,1	458,2	
97		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[4-(triflometyl)-phenoxy]azetidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit	562,1	562,2	
98		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[4-[3-(triflometyl)-phenoxy]-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit	590,1	590,3	

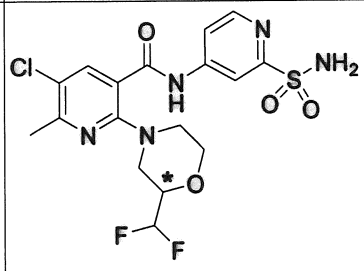
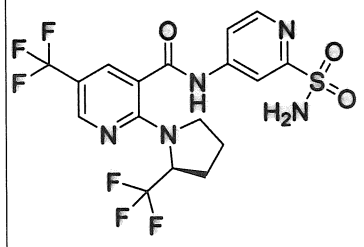
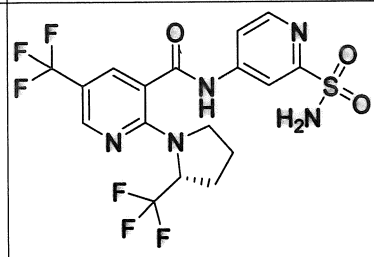
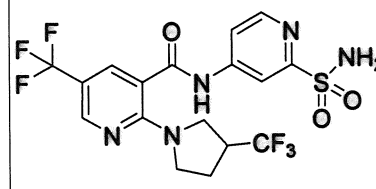
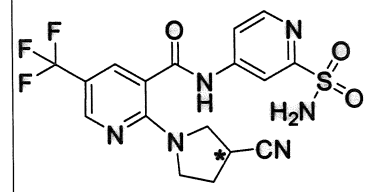
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
99		2-[4-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	499,1	499,2	
100		N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	513,1	513,2	
101		5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	446,9	447,2	120°C trong bước 3
102		2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit	514,1	514,1	
103		2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit	514,4	514,1	

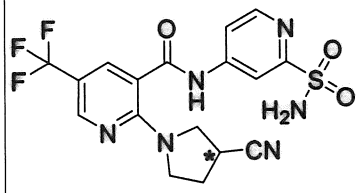
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
104		(S)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinIt	514,1	514,1	
105		(R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit	514,4	514,1	
106		2-[(2R)-6,6-dimetyl-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	542,1	542,2	
107		2-(2,2-dimetyl-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	474,1	474,2	
108		2-[(7S)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	460,1	460,2	

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
109		N-[2-(tert-butylsulfamoyl)-4-pyridyl]-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)pyridin-3-carboxamit	503,0	503,1	
110		2-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	446,1	446,1	
111		2-[(2R)-2-metyl-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	460,1	460,1	
112		2-(3-hydroxy-3-metyl-1-piperidyl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	460,1	460,2	
113		2-(6-flo-1,1-dimetyl-isoindolin-2-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	510,1	510,2	
114		2-(azepan-1-yl)-N-(2-metyl-5-sulfamoyl-thiophen-3-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	463,1	463,2	

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
115		2-(4,4-diflo-5-metylazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	494,1	494,3	
116		5-clo-2-[(7R hoặc 7S)-7-(diflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit	476,9	477,0	
117		5-clo-2-[(7S hoặc 7R)-7-(diflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit	476,9	477,0	
118		(R hoặc S)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit	514,1	514,2	
119		(S hoặc R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit	514,1	514,2	

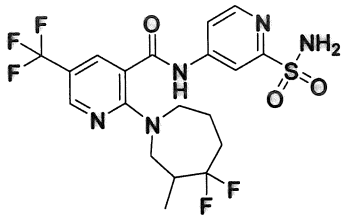
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
120		2-[(2S,7R hoặc 2R,7S)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	528,1	528,2	
121		2-((2R,7S hoặc 2S,7R)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	528,1	528,2	
122		2-((2R,7R hoặc 2S,7S)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	528,1	528,2	
123		2-((2S,7S hoặc 2R,7R)-2-metyl-7-(triflo-metyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	528,1	528,2	
124		(S hoặc R)-5-clo-2-(2-(diflometyl)morpholino)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit	462,9	463,2	

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
125		(R hoặc S)-5-clo-2-(2-(diflometyl)morpholino)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit	462,9	463,2	
126		N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-[(2S)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit	484,1	484,2	150°C trong 10 phút trong bước 3
127		(R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)nicotinamit	484,1	484,2	150°C trong 10 phút trong bước 3
128		N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)-pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit	484,1	484,2	150°C trong 10 phút trong bước 3
129		(S hoặc R)-2-(3-xyanopyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	441,1	441,2	150°C trong 10 phút trong bước 3, Phương pháp không đối xứng K, đỉnh 2

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
130		(R hoặc S)-2-(3-xyanopyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit	441,1	441,2	150°C trong 10 phút trong bước 3, Phương pháp không đối xứng K, đỉnh 1

Ví dụ 131

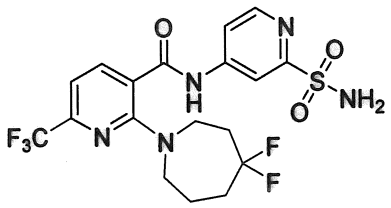
2-(4,4-diflo-3-metylazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Ống được nạp 2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 21, 0,10 g, 0,26 mmol), 4,4-diflo-5-metylazepan hydroclorua (hợp chất trung gian 10, 80 mg thô), DIPEA (0,046 mL, 0,26 mmol) và NMP (1 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 150°C trong 10 phút dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (37-100% MeCN trong nước với 0,1% 10 mM NH_4CO_3, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 494,1, quan sát được 493,9, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 2,22-2,47 (m, 2H), 2,05-2,11 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 2H), 0,94 (d, J=7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 132

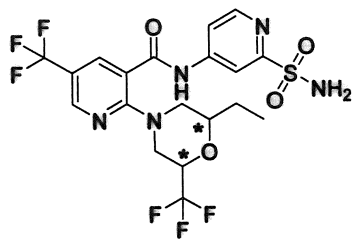
2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit



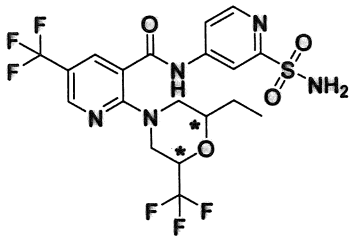
Ống được nạp 2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 37, 21 mg, 0,16 mmol), DIPEA (0,023 mL, 0,13 mmol) và NMP (2 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 150°C trong 10 phút dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (42-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,1, quan sát được 479,9, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=1,6, 5,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,74 (td, J=2,4, 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,25-2,46 (m, 2H), 1,84-2,06 (m, 4H).

Các ví dụ 133 và 134

2-((2R,6S hoặc 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (133) và 2-((2S,6R hoặc 2R,6S)-2-etyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (134)



133



134

Bước 1: N-(2-(N,N-bis(3,4-dimetylbenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-((2R,6S và 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-5-(triflometyl)nicotinamit

Ống được nạp (2R,6S và 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua (hợp chất trung gian 15, 0,17 g thô), N-(2-(N,N-bis(3,4-dimetylbenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-clo-5-(triflo-metyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 22, 0,11 g, 0,51 mmol), K_2CO_3 (0,16 g, 1,1 mmol) và DMSO (1,5 mL) ở 20°C được phun tưới nitơ trong 1 phút, sau đó được gắn kín và được

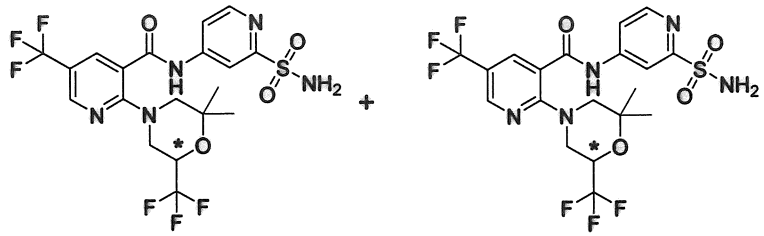
gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-((2R,6S hoặc 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (133) và 2-((2S,6R hoặc 2R,6S)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (134)

Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(3,4-dimetylbenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-((2R,6S và 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-5-(triflometyl)nicotinamit (0,22 g thô) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 3 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề dưới dạng hỗn hợp raxemic: 2-((2R,6S và 2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit. Hỗn hợp raxemic này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng (Phenomenex-Amyloza-1, 20% EtOH/CO_2) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 133); và chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 134). Chất đồng phân đối ảnh A: [LRMS *m/z* (M+H): tính được 528,1, quan sát được 528,1; ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,45-8,52 (m, 2H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,01 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 2H), 3,23-3,26 (m, 1H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,26-1,36 (m, 1H), 0,74-0,80 (m, 3H)]. Chất đồng phân đối ảnh B: [LRMS *m/z* (M+H): tính được 528,1, quan sát được 528,2; ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,44-8,54 (m, 2H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,01 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 1H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,26-1,36 (m, 1H), 0,74-0,80 (m, 3H)].

Các ví dụ 135 và 136

(R hoặc S)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (135) và (S hoặc R)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (136)



135 136

Bước 1: (R và S)-N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholino)-5-(triflometyl)nicotinamit

Ống được nạp N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-clo-5-(triflometyl)-nicotinamit (hợp chất trung gian 22, 0,16 g, 0,24 mmol), 2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua (hợp chất trung gian 16, 0,10 g, 0,46 mmol), K_2CO_3 (0,16 g, 1,1 mmol) và DMSO (1,5 mL) được phun tưới nitơ trong 1 phút, sau đó được gắn kín và được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

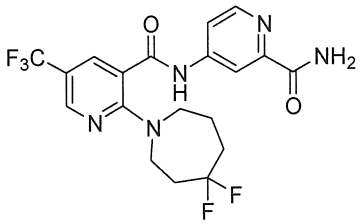
Bước 2: (R hoặc S)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (135) và (S hoặc R)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (136)

Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch (R và S)-N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholino)-5-(triflometyl)nicotinamit (0,20 g thô) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/1) để tạo ra hỗn hợp raxemic của (R và S)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit. Nguyên liệu raxemic được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng (ChiralPak IC, 15% MeOH / 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 135), và chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 136). Chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 135): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 528,1, quan sát được 528,1; ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,63 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,03 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,24 (d, J=10,0 Hz, 6H)]. Chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 136): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 528,1, quan sát được 528,1; ^{1}H

NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,48-8,52 (m, 2H), 8,27 (br s, 1H), 8,02 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 1H), 2,90 (d, J=13,5 Hz, 1H), 1,11 (d, J=10,0 Hz, 6H)].

Ví dụ 137

4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit



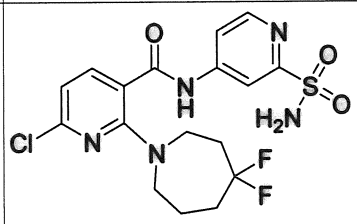
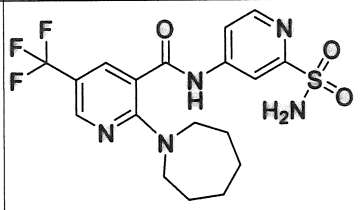
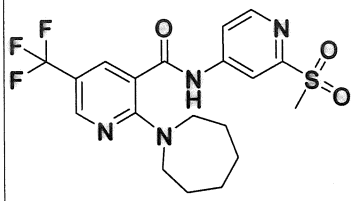
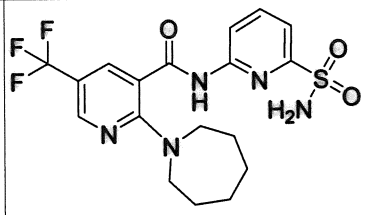
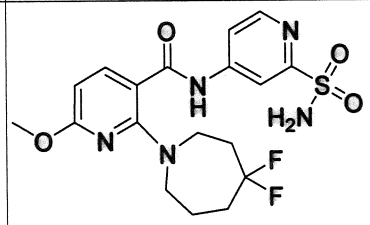
Bước 1: 4-(2-clo-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit

Bổ sung 4-amino-pyridin-2-carboxamit (0,12 g, 0,89 mmol) và EDC (0,17 g, 0,89 mmol) vào hỗn hợp của axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (0,20 g, 0,89 mmol) trong pyridin (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy trộn, nghiền bằng sóng âm (sonicate) và được gia nhiệt ở 50°C trong 6 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2,5 ngày trong lọ được gắn kín. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới dòng nitơ kèm gia nhiệt đến 60°C để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit

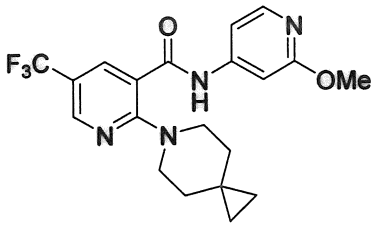
Bổ sung K_2CO_3 (0,37 g, 2,7 mmol), 4,4-difloazepan hydroclorua (0,15 g, 0,89 mmol) và DIPEA (0,12 g, 0,89 mmol) vào hỗn hợp của 4-(2-clo-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit (0,31 g, 0,89 mmol) trong DMSO (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy trộn, nghiền bằng sóng âm (sonicate) và được khuấy ở 85°C trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 444,1, quan sát được 444,1, ^1H NMR δ (ppm) (500 MHz, $CDCl_3$): 10,03 (s , 1H), 8,53 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d,1H), 7,93 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,98 (m, 4H) ppm.

Bảng 4 Các hợp chất của các ví dụ 138 - 142 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 137.

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$
138		6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	446,1	446,2
139		2-(azepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	444,1	444,3
140		2-(azepan-1-yl)-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	443,2	443,5
141		2-(azepan-1-yl)-N-(6-sulfamoyl-2-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	444,1	444,3
142		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit	442,1	442,1

Ví dụ 143

N-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 2-clo-N-(2-metoxypyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

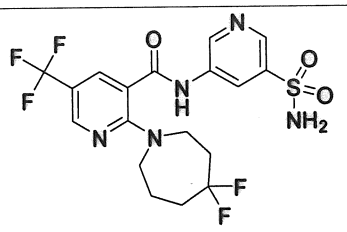
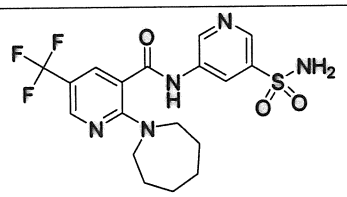
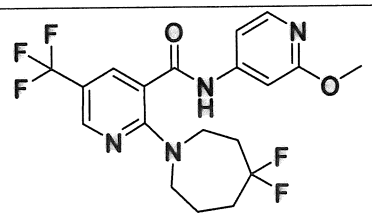
Bổ sung 4-amino-2-metoxypyridin (0,066 g, 0,53 mmol) và EDC (0,13 g, 0,66 mmol) vào hỗn hợp của axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (0,10 g, 0,44 mmol) trong pyridin (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy trộn, nghiền bằng sóng âm (sonicate) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 17 giờ trong lọ được gắn kín. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: N-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-triflometyl)nicotinamit

Bổ sung 6-azaspiro[2.5]octan (84 mg, 0,75 mmol), và DIPEA (0,20 g, 1,5 mmol) vào hỗn hợp của 2-clo-N-(2-metoxypyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (0,12 g, 0,89 mmol) trong DMF(0,5 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 407,2, quan sát được 407,2; ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, $CDCl_3$) 10,67 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (d,1H), 7,18 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 0,42 (s, 4H) ppm.

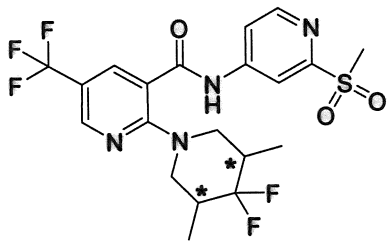
Bảng 5 Các hợp chất của các ví dụ 144 - 146 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 143.

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$

144		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	480,1	480,2
145		2-(azepan-1-yl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	444,1	444,2
146		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-metoxy-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	431,2	431,1

Ví dụ 147

2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



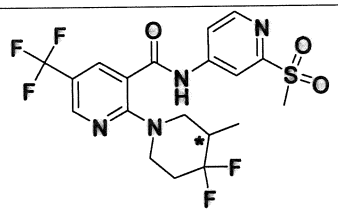
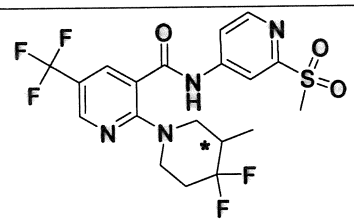
Bước 1: 2-clo-N-(2-(metylsulfonyl)pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

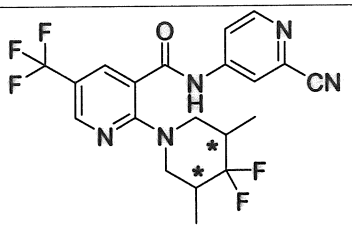
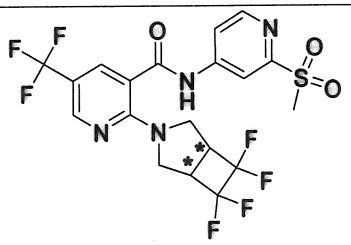
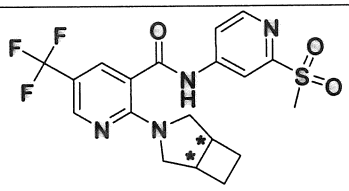
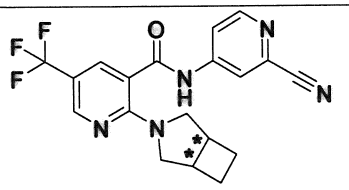
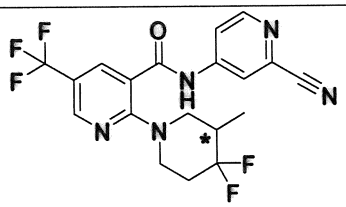
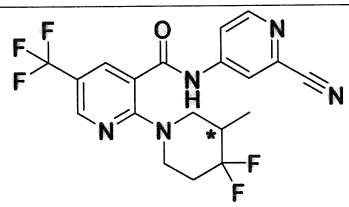
Bổ sung $POCl_3$ (0,45 mL, 4,9 mmol) vào dung dịch axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (1,0 g, 4,4 mmol) và 2-(metylsulfonyl)pyridin-4-amine (0,76 g, 4,4 mmol) trong pyridin (22 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được nghiền nhỏ với Et_2O. Chất rắn thu được được gom và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung 4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin hydroclorua (24 mg, 0,13 mmol) và DIPEA (69 µl, 0,40 mmol) vào dung dịch 2-clo-N-(2-(metylsulfonyl)pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (50 mg, 0,13 mmol) trong NMP (0,66 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 4 giờ. Sau đó, phản ứng được dập tắt phản ứng bằng kali phosphat monobazơ trong nước (bão hòa) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 493,1, quan sát được 493,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, DMSO-d_6): 11,30 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,63 – 8,55 (m, 1H), 8,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,83 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,16 – 2,00 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Bảng 6 Các hợp chất của các ví dụ 148 – 155 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 147.

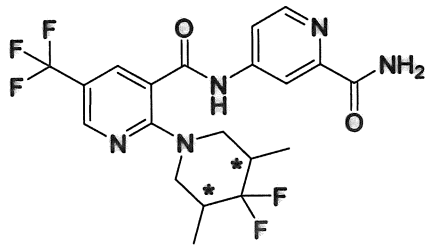
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
148		2-[(3R hoặc 3S)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit	479,1	479,2	Phương pháp không đối xứng G, đỉnh 1
149		2-[(3S hoặc 3R)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit	479,1	479,2	Phương pháp không đối xứng G, đỉnh 2

150		N-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	440,1	440,1	
151		N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-2-[(1R,5S)-6,6,7,7-tetraflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit	513,1	513,1	
152		2-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit	441,1	441,1	
153		2-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-N-(2-xyano-4-pyridyl)-5-(tri-flometyl)pyridin-3-carboxamit	388,1	388,1	
154		(S hoặc R)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	426,1	426,2	Phương pháp không đối xứng H, đỉnh 2
155		(R hoặc S)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-5-(triflo-	426,4	426,2	Phương pháp không đối xứng H, đỉnh 1

		metyl)nicotinamit			

Ví dụ 156

4-(2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5 (triflometyl)nicotinamido)picolinamit



Bước 1: 2-clo-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung $POCl_3$ (0,45 mL, 4,9 mmol) vào dung dịch axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (1,0 g, 4,4 mmol) và 4-amino-picolinonitril (0,53 g, 4,4 mmol) trong pyridin (22 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước muối (bão hòa) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được nghiền nhỏ với Et_2O. Chất rắn thu được được gom, được rửa bằng Et_2O và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

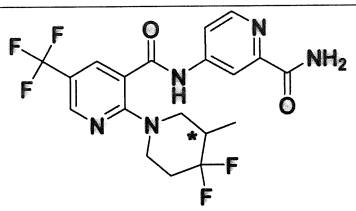
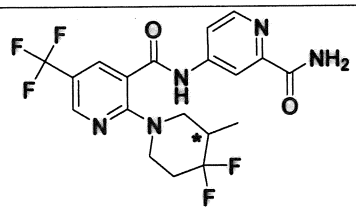
Bổ sung 4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin hydroclorua (51 mg, 0,28 mmol) và DIPEA (0,14 mL, 0,83 mmol) vào dung dịch 2-clo-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (90 mg, 0,28 mmol) trong NMP (1,4 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng kali phosphat monobazơ trong nước (bão hòa) và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 4-(2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)-picolinamit

N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-((3R,5S)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (120 mg, 0,27 mmol) và NaOH 1N (0,82 mL, 0,82

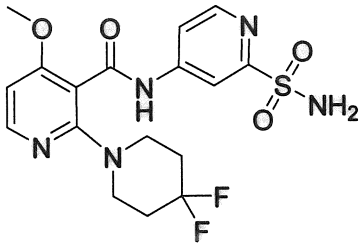
mmol) được kết hợp trong MeOH (1,4 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 4 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 458,1, quan sát được 458,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, DMSO-d_6): 11,08 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,10 (s, 2H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Bảng 7 Các hợp chất của các ví dụ 157 - 158 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 156.

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$	Các điều kiện
157		N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-2-[(3R hoặc 3S)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	444,4	444,2	Phương pháp không đối xứng J, đỉnh 2
158		N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-2-[(3S hoặc 3R)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	444,1	444,2	Phương pháp không đối xứng J, đỉnh 1

Ví dụ 159

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: tert-butyl tert-butyl((4-(2-flo-4-metoxynicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Dung dịch axit 2-flo-4-metoxynicotinic (0,10 g, 0,58 mmol) và tert-butyl (4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (0,19 g, 0,58 mmol) trong pyridin (2,9 mL) ở 0°C được xử lý bằng $POCl_3$ (0,060 mL, 0,64 mmol) từng giọt qua ống tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước muối và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: tert-butyl ((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metoxynicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Bổ sung 4,4-diflopiperidin (15 µl, 0,13 mmol), tiếp theo là K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol) vào dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(2-flo-4-metoxy-nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (57 mg, 0,12 mmol) trong NMP (0,6 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 4 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

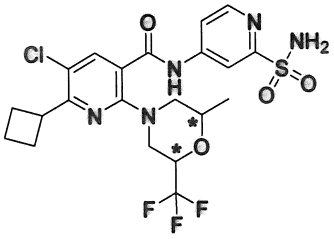
Bước 3: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,19 mL, 2,5 mmol) vào dung dịch tert-butyl ((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metoxynicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (0,12 g, 0,12 mmol) trong DCM (0,6 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được tạo huyền phù trong $NaHCO_3$ và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-50% etyl axetat : etanol (3:1) /các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 428,1, quan sát được 428,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_6):

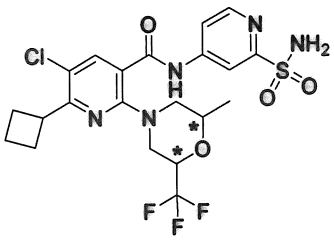
11,09 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 4H), 2,01 - 1,92 (m, 4H).

Các ví dụ 160 và 161

5-clo-6-xyclobutyl-2-((2R,6S hoặc 2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (160) và 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2S,6R hoặc 2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (161)



160



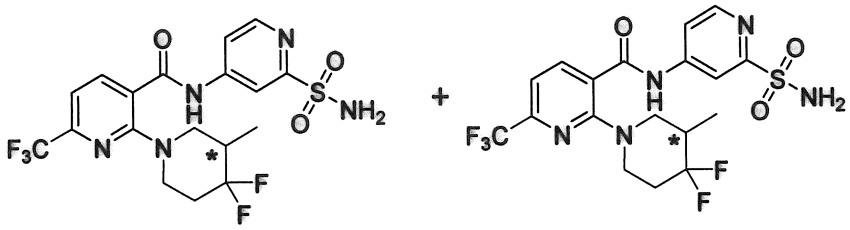
161

Bổ sung 2,5-diclo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (hợp chất trung gian 33, 0,25 g, 0,62 mmol) và K_2CO_3 (0,43 g, 3,1 mmol) vào dung dịch raxemic-(2R,6S và 2S,6R)-2-metyl-6- (triflometyl)morpholin ((được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 14, 0,26 mg, 1,6 mmol) trong NMP (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong 0,5 giờ dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (40-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hỗn hợp raxemic của 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2R,6S và 2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit. Hỗn hợp raxemic này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng (Phenomenex-Amyloza-1, 30% EtOH / CO_2) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 160), và chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 161). Chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 160): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 534,1, quan sát được 534,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 4,40 (dd, J=7,2, 11,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,00 (quin, J=8,4 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=6,8, 13,2 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=3,2, 12,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=6,4, 12,8 Hz, 1H), 2,31-2,47 (m, 4H), 2,03-2,17 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 1,15 (d,

J=6,0 Hz, 3H)]. Chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 161): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 534,1, quan sát được 534,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 4,34-4,45 (m, 1H), 4,18 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,00 (quin, J=8,4 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=6,4, 13,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=3,2, 13,2 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=6,4, 12,8 Hz, 1H), 2,30-2,47 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,11-1,19 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,8 Hz, 2H)].

Các ví dụ 162 và 163

(R hoặc S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (162) và (S hoặc R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (163)



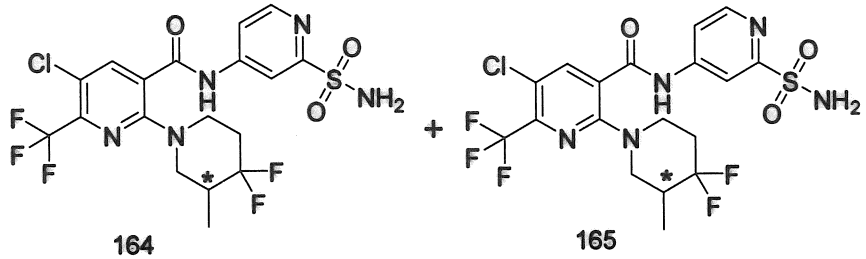
162 163

Ống được nạp 2-clo-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 37, 150 mg thô), raxemic-4,4-diflo-3-metylpiperidin (64 mg, 0,47 mmol), DIPEA (0,069 mL, 0,39 mmol) và NMP (2 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 150°C trong 10 phút dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (43-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hỗn hợp raxemic: (R và S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit. Hỗn hợp raxemic này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng (Phenomenex-Xenluloza-2, 30% EtOH) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 162), và chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 163). Chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 162): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,1, quan sát được 480,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (500MHz, CD_3OD): 8,63 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,05 (dd, J=11,0, 13,0 Hz, 1H), 2,08-2,24 (m, 2H), 1,91-2,06 (m, 1H), 0,99 (d, J=7,0 Hz, 3H)]. Chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 163): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,1, quan sát được 480,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (500MHz, CD_3OD): 8,63 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,01-8,16 (m, 1H), 7,91 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,5

Hz, 1H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H)].

Các ví dụ 164 và 165

(S hoặc R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (164) và (R hoặc S)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (165)



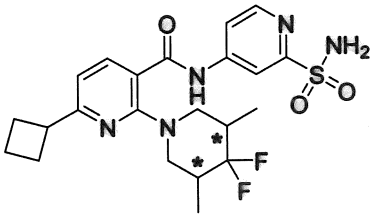
164 + 165

Bổ sung NCS (70 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (hỗn hợp raxemic của các ví dụ 162 và 163, 0,21 g, 0,43 mmol) trong axetonitril (2,2 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-60% etyl axetat / các hexan) để tạo ra hỗn hợp raxemic của (S và R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit. Hỗn hợp raxemic này được tách bằng phương pháp SFC (Lux-4, 15 % EtOH / CO_2 (100 bar (10.000 kPa)) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 164), và chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 165). Chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 164): [LRMS *m/z* (M, M+2): tính được 514,1, quan sát được = 514,2, 516,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_6): 11,31 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 3,85 -3,72 (m, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H)]. Chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 165): [LRMS *m/z* (M, M+2): tính được 514,1, quan sát được = 514,2, 516,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_6): 11,31 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (d, J

= 5,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 3,85 -3,72 (m, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H)].

Ví dụ 166

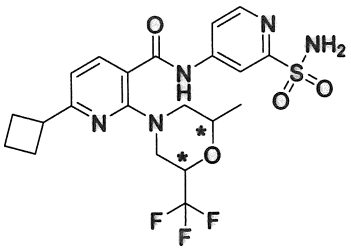
6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



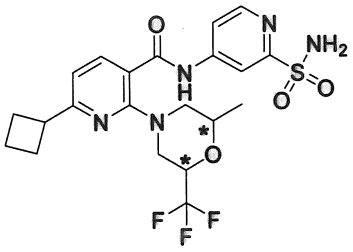
Bổ sung (3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin hydroclorua (38 mg, 0,20 mmol) và DIPEA (0,071 mL, 0,41 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (hợp chất trung gian 34, 50 mg thô) trong NMP (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong 0,5 giờ dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (Phenomenex-Amyloza-1, 35% EtOH / 0,1% NH_3H_2O) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 480,2, quan sát được 480,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J=12,4 Hz, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 2,90 (t, J=12,4 Hz, 2H), 2,26-2,41 (m, 4H), 2,01-2,24 (m, 3H), 1,85-1,99 (m, 1H), 0,98 (d, J=6,6 Hz, 6H).

Các ví dụ 167 và 168

6-xyclobutyl-2-((2R,6S hoặc 2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (167) và 6-xyclobutyl-2-((2S,6R hoặc 2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (168)



167

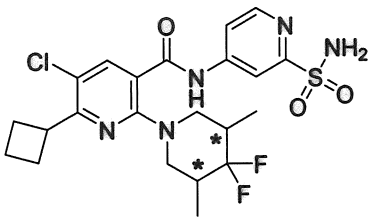


168

Bổ sung DIPEA (95 mg, 0,74 mmol) và raxemic-(2R,6S và 2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholin hydroclorua (được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 14, 0,10 g, 0,49 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (hợp chất trung gian 34, 90 mg, 0,24 mmol) trong NMP (1,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong 0,5 giờ dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng DMF và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (50-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hỗn hợp raxemic của 6-xyclobutyl-2-((2R,6S và 2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit. Hỗn hợp raxemic này được tách bằng phương pháp SFC (Phenomenex-Amyloza-1, 30% EtOH / 0,1%NH_3*H_2O để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh: chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 167), và chất đồng phân đối ảnh B (hợp chất 168). Chất đồng phân đối ảnh A (hợp chất 167): [LRMS *m/z* (M+H): tính được 500,1, quan sát được 500,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,31-4,47 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,32-2,37 (m, 4H), 2,00-2,18 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H)] và chất đồng phân đối ảnh B [LRMS *m/z* (M+H): tính được 500,1, quan sát được 500,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 4H), 2,01-2,18 (m, 1H), 1,84-1,99 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,0 Hz, 3H)].

Ví dụ 169

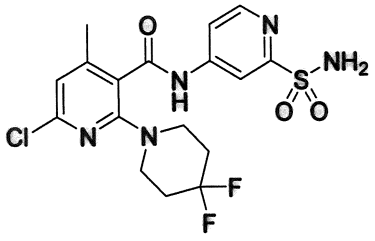
5-clo-6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bổ sung (3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin hydroclorua (74 mg, 0,50 mmol) và K_2CO_3 (0,14 g, 1,0 mmol) vào dung dịch 2,5-diclo-6-xyclobutyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (hợp chất trung gian 33, 80 mg, 0,20 mmol) trong NMP (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong 0,5 giờ dưới chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (55-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18), tiếp theo là bằng phương pháp SFC (Phenomenex-Amyloza-1, 30% EtOH, 0,1%NH_3H_2O) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 514,1, quan sát được 514,3, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,58 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,78 (d, J=12,4 Hz, 2H), 2,92 (t, J=12,8 Hz, 2H), 2,32-2,44 (m, 4H), 2,06-2,21 (m, 3H), 1,94 (br s, 1H), 0,98 (d, J=7,2 Hz, 6H).

Ví dụ 170

6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit

Hỗn hợp của tBu Xphos Pd G3 (0,12 g, 0,14 mmol), 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit (hợp chất trung gian 27, 0,42 g, 1,5 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (0,28 g, 2,9 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (1,0 g, 1,9 mmol) và THF (6 mL) ở 20°C được phun tưới dòng nitơ trong 1 phút. Ống này được gắn kín và được gia nhiệt

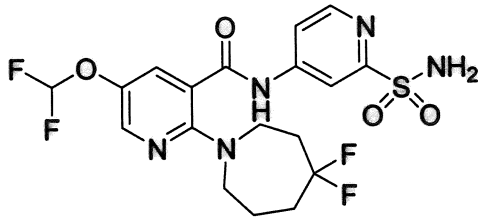
đến 70°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat / ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit

Bổ sung TFA (2 mL) vào hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metylnicotinamit (0,45 g, 0,60 mmol) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (20-50% MeCN in 0,05% NH_4OH, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 446,1, quan sát được 446,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,59 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,44-3,54 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 4H).

Ví dụ 171

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 5-bromo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinonitril

Bổ sung 4,4-difloazepan (2,8 g, 21 mmol) và DIPEA (5,5 mL, 41 mmol) vào dung dịch 5-bromo-2-clonicotinonitril (3,0 g, 14 mmol) trong NMP (20 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (15% EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: Axit (5-xyano-6-(4,4-difloazepan-1-yl)pyridin-3-yl)boric

Hỗn hợp của 5-bromo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)nicotinonitril (1,5 g, 4,7 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,35 g, 0,47 mmol), bis(pinacolato)-diboron (2,4 g, 9,5 mmol) và kali axetat (0,93 g, 9,5 mmol) trong dioxan (20 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-hydroxynicotinonitril

Bổ sung KOH trong nước (0,26 g, 4,6 mmol) ở 0°C, tiếp theo là H_2O_2 (0,40 mL, 4,6 mmol) vào hỗn hợp của axit (5-xyano-6-(4,4-difloazepan-1-yl)pyridin-3-yl)boric (1,7 g, 4,6 mmol) trong THF (10 mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri thiosulfat nước, được axit hóa đến độ pH=6 bằng axit hydrochloric trong nước (1,2 N), được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-26% etyl axetat/PE gradien) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)nicotinonitril

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-hydroxynicotinonitril (1,0 g, 4,0 mmol), K_2CO_3 (1,1 g, 7,9 mmol) và natri clo-difloaxetat (1,2 g, 7,9 mmol) trong DMF(10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 110°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-25% etyl axetat/PE) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)nicotinamit

Bổ sung K_2CO_3 (0,23 g, 1,6 mmol), tiếp theo là H_2O_2 (3,0 mL, 34 mmol) vào hỗn hợp của 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)nicotinonitril (0,25 g, 0,82 mmol) trong DMSO (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (PE/EtOAc=1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)nicotinamit

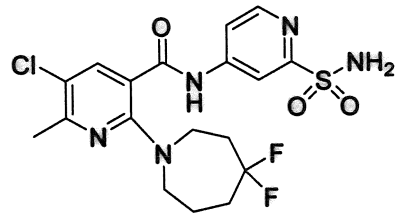
Hỗn hợp của 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflo-metoxy)nicotinamit (0,10 g, 0,31 mmol), 5-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-3-sulfonamit (0,25 g, 0,47 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (90 mg, 0,93 mmol) và tBuXphos (21 mg, 0,031 mmol) trong THF (4 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 70°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 7: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)nicotinamit (0,21 g, 0,24 mmol) trong TFA (2 mL) và DCM (2 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (35-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 478,1, quan sát được 478,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,50-6,97 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,42 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,24-2,39 (m, 2H), 1,85-2,02 (m, 4H).

Ví dụ 172

5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinonitril

Bổ sung trietylamin (2,0 g, 20 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-metylnicotinonitril (1,0 g, 6,5 mmol) và 4,4-difloazepan (1,2 g, 8,5 mmol) trong NMP (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinonitril

Bổ sung một giọt axit axetic trong DMF(5 mL) vào hỗn hợp của NCS (0,40 g, 3,0 mmol) và 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinonitril (0,50 g, 2,0 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit

Bổ sung kali hydroxit (0,25 g, 4,5 mmol) và hydro peroxit (0,38 g, 11 mmol) vào dung dịch 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinonitril (0,32 g, 1,1 mmol) trong DMSO (8 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-20% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,4 mmol), 5-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-3-sulfonamit (1,2 g, 2,2 mmol) và XantPhos-Pd-G2 (0,13 g, 0,15 mmol) vào dung dịch 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit (0,45 g, 1,5 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần sau đó được khuấy ở 100°C trong 13 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

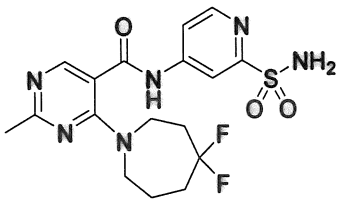
Bước 5: 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (3 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metylnicotinamit (0,45 g, 0,59 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 12°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được

460,1, quan sát được 460,0, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=2,0, 5,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,40 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27-2,40 (m, 2H), 1,88-2,04 (m, 4H).

Ví dụ 173

4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrimidin-5-carboxamit



Bước 1: 4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metylpyrimidin-5-cacbonitril

Bổ sung DIPEA (0,9 mL, 5,2 mmol) vào dung dịch được khuấy 4-clo-2-metylpyrimidin-5-cacbonitril (0,24 g, 1,6 mmol) và 4,4-difloazepan hydro-clorua (0,32 g, 1,9 mmol) trong DMF(4 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metylpyrimidin-5-carboxamit

Bổ sung hydro peroxit (0,45 g, 4,0 mmol) vào dung dịch được khuấy 4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metylpyrimidin-5-cacbonitril (0,10 g, 0,40 mmol) và kali cacbonat (0,16 g, 1,2 mmol) trong DMSO (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch Na_2SO_3 bão hòa trong nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metylpyrimidin-5-carboxamit

Hỗn hợp của 4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metylpyrimidin-5-carboxamit (30 mg, thô), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-pyridin-2-sulfonamit (66 mg, 0,12 mmol), Cs_2CO_3 (0,11 g, 0,33 mmol), và XantPhos-Pd-G2 (10 mg, 0,011 mmol) trong dioxan (2,0 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần.

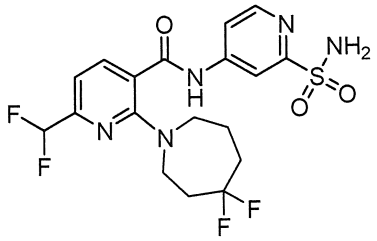
Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến 20°C và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrimidin-5-carboxamit

Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch được khuấy N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-4-(4,4-difloazepan-1-yl)-2-metylpyrimidin-5-carboxamit (60 mg thô) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (63-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 427,1, quan sát được 427,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,61 (s, 2H), 8,35 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (br s, 2H), 1,97-2,10 (m, 4H).

Ví dụ 174

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: (Z)-4-etoxy-1,1-diflobut-3-en-2-on

Hỗn hợp của etoxyethen (2,0 g, 28 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (0,20 g, 1,7 mmol) và 2,2-difloacetic anhydrua (4,8 g, 28 mmol) trong diclometan (50 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được hòa tan trong nước và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-(diflometyl)-2-hydroxynicotinonitril

Bổ sung (Z)-4-etoxy-1,1-diflobut-3-en-2-on (2,5 g, 17 mmol), 2-xyanoaxetamit (2,1 g, 25 mmol) và natri etanolat (1,2 g, 18 mmol) vào EtOH (20 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)nicotinonitril

Hỗn hợp của 1,8-diaza-bixyclo[5.4.0]undec-7-en (1,8 g, 12 mmol), 6-(diflometyl)-2-hydroxynicotinonitril (1 g thô), 6-(diflometyl)-2-hydroxynicotinonitril (1 g thô), benzotriazol-1-yloxytris-(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (0,52 g, 1,2 mmol) và 4,4-difloazepan hydroclorua (0,30 g, 1,8 mmol) trong axetonitril (2 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)nicotinamit

Hỗn hợp của K_2CO_3 (87 mg, 0,63 mmol), 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)nicotinonitril (60 mg, 0,21 mmol) và hydro peroxit (120 mg, 1,0 mmol) trong DMSO (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng trong nước và Na_2SO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)nicotinamit

Hỗn hợp của 4-bromo-N,N-bis (2,4-dimetoxybenzyl)-pyridin-2-sulfonamit (92 mg, 0,17 mmol), XantPhos Pd G2 (10 mg, 0,011 mmol), Cs_2CO_3 (110 mg, 0,34 mmol) và 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)nicotinamit (35 mg, 0,12 mmol) trong dioxan (2 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

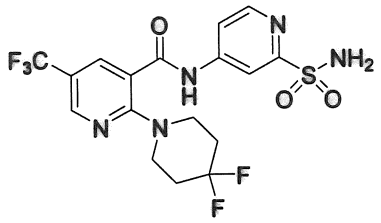
Bước 6: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-azepan-1-yl)-6-(diflometyl)nicotinamit (22 mg, 0,029 mmol) trong diclometan (1 mL) và TFA (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, dung môi được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký pha đảo (20-50% MeCN trong nước với NH_4OH 0,05%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 462,1, quan sát được 462,2, ^1H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,52-8,62 (m, 1H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,40-6,71 (m, 1H), 3,75 (dd, J=2,5, 5,5 Hz, 2H), 3,46 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,24-2,41 (m, 2H), 1,87-2,03 (m, 4H).

Ví dụ 175

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl) nicotinamit



Bước 1: tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido) pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Hỗn hợp của 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit (hợp chất trung gian 20, 38 g, 123 mmol), tert-butyl (4-bromopyridin-2-yl)sulfonyl(tert-butyl)carbamat (51 g, 130 mmol), Brettphos-Pd-G3 (1,1 g, 1,2 mmol), xesi cacbonat (60 g, 180 mmol) và dioxan được khử khí bằng cách phun tưới nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng trong EtOAc và được lọc. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit xitric, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

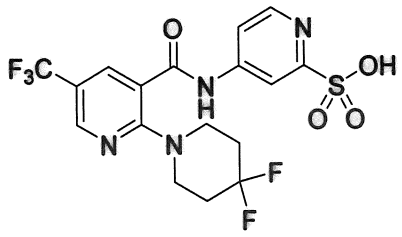
Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl) nicotinamit

Bổ sung từng giọt axit sulfuric (80 mL, 103 mmol) vào dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl) nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (80 g, 103 mmol) trong DCM. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lắng gạn vào trong dung dịch NH_4HCO_3, và được lọc. Dịch lọc được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được cho bay hơi và được kết hợp với bánh lọc. Chất rắn thu được được hòa tan trong AcCN ở 60°C, sau đó bổ sung nước và AcCN được cho bay hơi, và hỗn hợp này được lọc để tạo ra hợp chất được nêu ở phần

tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 466,1, quan sát được 466,0 (and 504 [M+K]), ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, DMSO-d_6): 11,22 (1H, s), 8,64 (2H, d), 8,32 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,87 (1H, m), 7,47 (2H, s), 3,63 (4H, m), 2,12 – 1,98 (4H, m).

Ví dụ 176

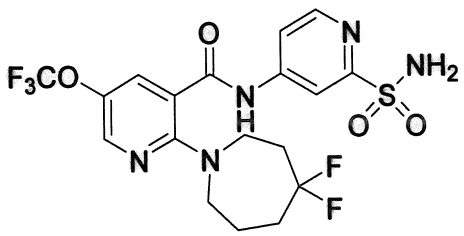
Axit 4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-sulfonic



Bổ sung DMF (0,86 mL) và benzaldehyt (21 µl, 0,21 mmol) vào lọ chứa 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit (ví dụ 175, 80 mg, 0,17 mmol), kali cacbonat (47 mg, 0,34 mmol), 2-mesityl-2,5,6,7-tetrahydropyrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-4-ium clorua (2,3 mg, 8,6 µmol) và nước (0,16 mL, 8,6 mmol). Lọ này được gắn kín và được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (MeCN 10%-100% trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 466,4, quan sát được 466,7, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, CD_3OD): 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,70 – 3,63 (m, 4H), 2,04 (tt, J = 13,6, 5,6 Hz, 4H).

Ví dụ 177

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit



Bước 1: 4,4-diflo-1-(5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)azepan

Bổ sung 4,4-difloazepan (0,25 g, 1,9 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (0,36 g, 3,7 mmol) và Brettphos-Pd-G3 (0,17 g, 1,2 mmol) vào dung dịch 2-bromo-5-(triflometoxy)pyridin (0,30 g, 1,2 mmol) trong THF (3 mL) ở 25°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng silica gel cột sắc ký (5-20% ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 1-(3-bromo-5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan

Bổ sung NBS (0,12 g, 0,67 mmol) vào dung dịch 4,4-diflo-1-(5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)azepan (0,20 g, 0,67 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng silica gel cột sắc ký (5-20% ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometoxy)nicotinonitril

Bổ sung $Zn(CN)_2$ (0,19 g, 1,6 mmol), $Pd(tBu_3P)_2$ (16 mg, 0,032 mmol) vào dung dịch 1-(3-bromo-5-(triflometoxy)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan (0,12 g, 0,32 mmol) trong NMP (3 mL) ở 20°C được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần, sau đó ống này được gắn kín. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 140°C dưới chiếu xạ sóng micro trong 40 phút. Sau đó, hỗn hợp này được hòa tan trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (10% PE/etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit

Bổ sung K_2CO_3 (0,10 g, 0,75 mmol) và hydro peroxit (0,5 mL, 0,25 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometoxy)nicotinonitril (80 mg, 0,25 mmol) trong DMSO (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng Na_2SO_3 trong nước, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm

để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (50% PE/etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit

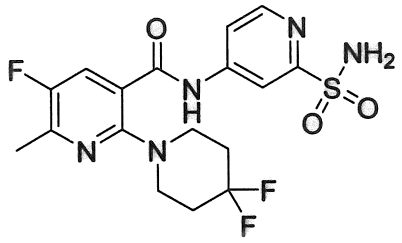
Bổ sung 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (52 mg, 0,097 mmol), xesi cacbonat (86 mg, 0,26 mmol) và Brettphos-Pd-G3 (80 mg, 0,088 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit (30 mg, 0,088 mmol) trong dioxan (2 mL) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng trong nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (50% ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometoxy)-nicotinamit

Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit (30 mg, 0,038 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 giờ sau đó được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 496,1, quan sát được 496,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,43 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,24-2,40 (m, 2H), 1,86-2,08 (m, 4H).

Ví dụ 178

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-flo-2-metylpyridin

Bổ sung t-BuONa (0,99 g, 10 mmol) và Ruphos-Pd-G3 (0,29 g, 0,34 mmol) vào dung dịch được khuấy 6-clo-3-flo-2-metylpyridin (0,50 g, 3,4 mmol), và 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,65 g, 4,1 mmol) trong dioxan (10 mL) ở 15°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc qua Celite™ và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 3-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylpyridin

Bổ sung NBS (56 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch 6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-flo-2-metylpyridin (60 mg, 0,26 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10: 1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylnicotinonitril

Bổ sung dixyano kẽm (38 mg, 0,32 mmol), và $Pd(tBu_3P)_2$ (6,6 mg, 0,013 mmol) vào dung dịch được khuấy 3-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylpyridin (20 mg, 0,065 mmol) trong NMP (2 mL) ở 15°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 130°C dưới chiếu xạ sóng micro trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (pet ete / EtOAc = 10: 1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylnicotinamit

Bổ sung KOH (16 mg, 0,29 mmol) và H_2O_2 30% (0,060 mL, 0,59 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylnicotinonitril (15 mg, 0,059 mmol) trong DMSO (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 1 giờ,

sau đó hỗn hợp này được dập tắt phản ứng bằng Na_2SO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylnicotinamit

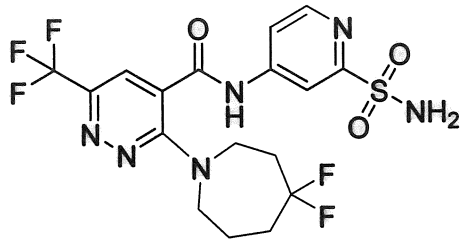
Hỗn hợp của 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-pyridin-2-sulfonamit (0,28 g, 0,53 mmol), 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylnicotinamit (0,12 g, 0,44 mmol), Cs_2CO_3 (0,43 g, 1,3 mmol) và Xantphos Pd G2 (39 mg, 0,044 mmol) trong dioxan (5 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (pet ete / EtOAc = 1: 1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (2 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metylnicotinamit (0,24 g, 0,33 mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1,5 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (35-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 430,1, quan sát được 430,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 4H), 2,47 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,18-1,95 (m, 4H).

Ví dụ 179

3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit



Bước 1: 4,4-diflo-1-(6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)azepan

Hỗn hợp của 4,4-difloazepan hydroclorua (0,34 g, 2,0 mmol), DIPEA (0,86 mL, 4,9 mmol), 3-clo-6-(triflometyl)pyridazin (0,30 g, 1,6 mmol) và NMP (5 mL) được gắn kín trong ống và được gia nhiệt đến 150°C trong 10 phút bằng cách chiếu xạ sóng micro. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 1-(4-bromo-6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-4,4-difloazepan

Hỗn hợp của 4,4-diflo-1-(6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)azepan (0,30 g, 1,1 mmol) và 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (0,91 g, 3,2 mmol) trong axit axetic (5 mL) được khuấy ở 40°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Các phân đoạn hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-10% ete dầu mỏ/ etyl axetat) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 3-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-cacbonitril

Bổ sung dixyano kẽm (0,25 g, 2,1 mmol), dppf (46 mg, 0,083 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (38 mg, 0,042 mmol) vào dung dịch 1-(4-bromo-6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-4,4-difloazepan (0,15 g, 0,42 mmol) trong DMA (2 mL) ở 20 °C. Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần, sau đó được khuấy ở 160°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng silica gel chromatograpy (PE/etyl axetat = 3/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 3-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit

Bổ sung K_2CO_3 (0,25 g, 1,8 mmol), và hydro peroxit (0,12 g, 3,6 mmol)

vào dung dịch 3-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-cacbonitril (0,11 g, 0,36 mmol) trong DMSO (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit

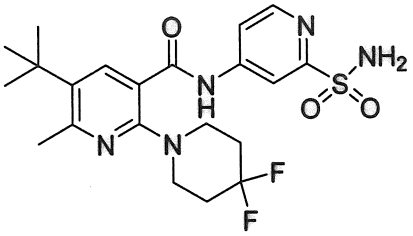
Bổ sung 3-(4,4-difloazepan-1-yl)-6- (triflometyl)pyridazin-4-carboxamit (40 mg, 0,12 mmol), Cs_2CO_3 (40 mg, 0,12 mmol) và Xantphos-Pd-G2 (11 mg, 0,012 mmol) vào dung dịch 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (80 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (50% EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: 3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit

Bổ sung TFA (1 mL, 13 mmol) vào hỗn hợp của N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit (70 mg, 0,090 mmol) trong diclometan (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (25-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 481,1, quan sát được 481,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (500MHz, CD_3OD): 8,63 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,98-8,11 (m, 1H), 7,90 (dd, J=1,5, 5,5 Hz, 1H), 3,98 (td, J=2,5, 5,5 Hz, 2H), 3,61 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,33-2,54 (m, 2H), 1,93-2,18 (m, 4H).

Ví dụ 180

5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 3-(tert-butyl)-6-clo-2-metylpyridin

Bổ sung tert-butylmagie clorua (25 mL, 42 mmol) vào dung dịch được khuấy đồng(I) bromua (2,9 g, 20 mmol) trong THF (27 mL) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút, sau đó bổ sung từng giọt 3-bromo-6-clo-2-metylpyridin (1,0 g, 5,0 mmol) trong THF (3 mL) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ, sau đó được khuấy ở 20°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 3-(tert-butyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-metylpyridin

Bổ sung 4,4-diflopiperidin hydroclorua (58 mg, 0,37 mmol), natri tert-butoxit (95 mg, 0,99 mmol) và RuPhos-Pd-G3 (22 mg, 0,026 mmol) vào dung dịch được khuấy 3-(tert-butyl)-6-clo-2-metylpyridin (40 mg, 0,22 mmol) trong dioxan (4 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 5 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 3-bromo-5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyridin

Bổ sung NBS (28 mg, 0,16 mmol) vào dung dịch được khuấy 3-(tert-butyl)-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-metylpyridin (35 mg thô) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 10:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinonitril

Bổ sung dppf (25 mg, 0,045 mmol), dixyano kẽm (45 mg, 0,38 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0,023 mmol) vào dung dịch được khuấy 3-bromo-5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyridin (40 mg, 0,12 mmol) trong DMA (3 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong 4

giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

Bổ sung hydro peroxit (0,16 g, 1,4 mmol) vào dung dịch được khuấy 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinonitril (40 mg) và kali cacbonat (60 mg, 0,43 mmol) trong DMSO (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit

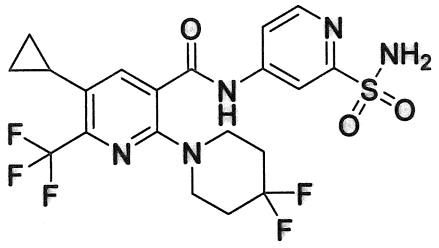
Hỗn hợp của 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (26 mg, thô), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (54 mg, 0,10 mmol), Cs_2CO_3 (82 mg, 0,25 mmol), và XantPhos-Pd-G2 (6,0 mg, 6,8 µmol) trong dioxan (1,2 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitrotgen ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 7: 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,8 mL) vào dung dịch được khuấy N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylnicotinamit (42 mg, thô) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (50-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 468,2, quan sát được 468,2, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,58 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,86 (dd, J=5,2, 2,0 Hz, 1H), 3,47 (br s, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,99-2,18 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Ví dụ 181

5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)pyridin

Bổ sung 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,31 g, 2,0 mmol) và DIPEA (0,87 mL, 5,0 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-(triflometyl)pyridin (0,30 g, 1,7 mmol) trong DMA (6 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ trong môi trường nitơ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên khan Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 10: 1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 3-bromo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(triflometyl)pyridin

Bổ sung 1-bromopyrolidin-2,5-dion (0,76 g, 4,3 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)pyridin (0,95 g, 3,6 mmol) trong MeOH (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 2 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (2% EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 3-xyclopropyl-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(triflometyl)pyridin

Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (0,21 g, 1,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 0,072 mmol) và K_2CO_3 (0,20 g, 1,4 mmol) vào dung dịch 3-bromo-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(triflometyl)pyridin (0,25 mg, 0,72 mmol) trong dioxan (3 mL) và nước (3 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ và được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc qua Celite™ và dịch lọc được cô. Phần lắng thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ : EtOAc = 10:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 3-bromo-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)pyridin

Bổ sung NBS (70 mg, 0,39 mmol) vào dung dịch 3-xyclopropyl-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(triflometyl)pyridin (100 mg, 0,33 mmol) trong DMF(2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để thu được phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 10:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinonitril

Bổ sung dppf (52 mg, 0,093 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (43 mg, 0,047 mmol) vào hỗn hợp của 3-bromo-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)pyridin (180 mg, 0,47 mmol), kẽm (31 mg, 0,47 mmol), dixyano kẽm (140 mg, 1,2 mmol) trong DMF(5 mL) ở 20°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 160°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được dập tắt phản ứng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 10:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

Bổ sung KOH (0,11 g, 2,0 mmol) và H_2O_2 (0,40 mL, 3,9 mmol) vào dung dịch 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinonitril (0,13 g, 0,39 mmol) trong DMSO (4 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 1 giờ, sau đó được dập tắt phản ứng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 7: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

Trong hộp găng tay, hỗn hợp của 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (92 mg, 0,17 mmol), 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (50 mg, 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (0,14 g, 0,43 mmol) và Xantphos Pd G2 (13 mg, 0,014 mmol) trong dioxan (3 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm

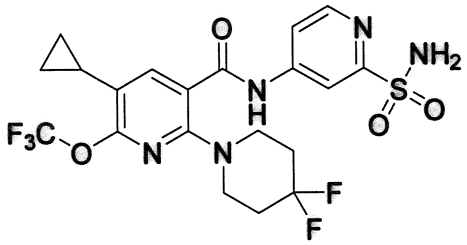
nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ : EtOAc = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 8: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (181)

Bổ sung TFA (1 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit (0,11 g, 0,14 mmol) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1,5 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (MeCN 42-100% trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 506,1, quan sát được 506,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, CD_3OD): 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,57-3,46 (m, 4H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,12-0,98 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H).

Ví dụ 182

5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometoxy)nicotinamit



Bước 1: 6-clo-3-iodo-2-(triflometoxy)pyridin

Bổ sung lithi diisopropylamit (1,1 mL, 1,3 mmol) vào dung dịch được khuấy 2-clo-6-(triflometoxy)pyridin (0,20 mg, 1,0 mmol) trong THF (6 mL) ở -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó bổ sung dung dịch diiot (0,28 g, 1,1 mmol) trong THF (1,0 mL) ở -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến 20°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa trong nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-clo-3-xyclopropyl-2-(triflometoxy)pyridin

Bổ sung kali cacbonat (0,26 g, 1,9 mmol), kali xyclopropyltrifloborat (0,16 g, 1,1 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (75 mg, 0,065 mmol) vào dung dịch được khuấy 6-clo-3-iodo-2-(triflometoxy)pyridin (0,20 g, 0,62 mmol) trong toluen (5 mL) và nước (0,6 mL) ở 20°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 3-xyclopropyl-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(triflometoxy)pyridin

Bổ sung 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,11 g, 0,72 mmol), natri 2-metylpropan-2-olat (0,12 g, 1,3 mmol) và RuPhos-Pd-G2 (50 mg, 0,060 mmol) vào dung dịch được khuấy 6-clo-3-xyclopropyl-2-(triflometoxy)pyridin (0,10 g, 0,42 mmol) trong dioxan (5 mL) trong môi trường nitơ ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 3-bromo-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)pyridin

Bổ sung NBS (91 mg, 0,51 mmol) vào dung dịch được khuấy 3-xyclopropyl-6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(triflometoxy)pyridin (0,15 g, 0,46 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 30 phút. Sau đó, dung môi hỗn hợp được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan vào EtOAc, và dung dịch EtOAc được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)nicotinonitril

Bổ sung dppf (42 mg, 0,076 mmol), dixyano kẽm (0,13 g, 1,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0,038 mmol) vào dung dịch được khuấy 3-bromo-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)-pyridin (150 mg, thô) trong DMA (5 mL) trong môi trường nitơ ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở

140°C trong 4 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)nicotinamit

Bổ sung kali cacbonat (60 mg, 0,43 mmol) và hydro peroxit (0,16 g, 1,4 mmol) vào dung dịch được khuấy 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)-nicotinonitril (50 mg, 0,14 mmol) trong DMSO (1,5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 30 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 7: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)nicotinamit

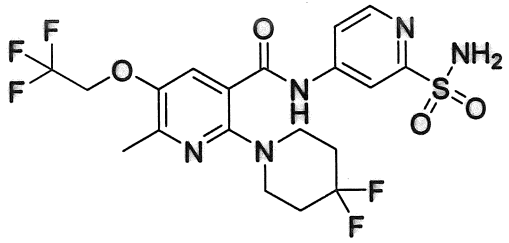
Hỗn hợp của 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)nicotinamit (20 mg, thô), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (36 mg, 0,067 mmol), Cs_2CO_3 (55 mg, 0,17 mmol), và XantPhos-Pd-G2 (6,0 mg, 6,7 µmol) trong dioxan (1,2 mL) được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 8: 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometoxy)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,5 mL) vào dung dịch được khuấy N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(triflometoxy)nicotinamit (40 mg, thô) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ ở áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (52-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 522,1, quan sát được 522,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1 H), 3,47 (t, J=5,6 Hz, 4H), 1,90-2,10 (m,5H), 0,95-1,03 (m, 2H), 0,68-0,76 (m, 2H).

Ví dụ 183

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit



Bước 1: 6-iodo-2-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin

Bổ sung từng giọt 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,51 g, 2,2 mmol) vào dung dịch 6-iodo-2-metylpyridin-3-ol (0,40 g, 1,7 mmol) trong DMF(10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ, sau đó được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin

Bổ sung 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,18 g, 1,1 mmol), Ruphos-Pd-G3 (79 mg, 0,095 mmol) và natri 2-metylpropan-2-olat (0,27 g, 2,8 mmol) vào dung dịch 6-iodo-2-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin (0,30 g, 0,95 mmol) trong dioxan (3 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-iodo-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin

Bổ sung NIS (18 mg, 0,081 mmol) vào dung dịch 6-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-metyl-3-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin (10 mg, 0,032 mmol) trong diclometan (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinonitril

Bổ sung dixyano kẽm (0,16 g, 1,4 mmol), dppf (51 mg, 0,092 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (42 mg, 0,046 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-iodo-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin (0,20 g, 0,46 mmol) trong DMA (3 mL). Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 1 giờ, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (0-30% etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit

Bổ sung H_2O_2 (0,52 mL, 6,0 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinonitril (0,10 g, 0,30 mmol) và KOH (84 mg, 1,5 mmol) trong DMSO (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng Na_2SO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ: EtOAc = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (0,17 g, 0,51 mmol), 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (0,14 g, 0,26 mmol) và XantPhos-Pd-G2 (15 mg, 0,017 mmol) vào dung dịch 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit (60 mg, 0,17 mmol) trong dioxan (1,5 mL). Hỗn hợp này được khử khí và được bao phủ bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 13 giờ. Dung dịch này được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được phần lắng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ:EtOAc = 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

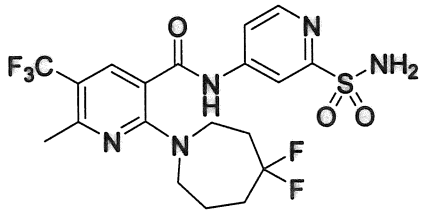
Bước 7: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit (183)

Dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-5-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit (0,12 g, 0,15 mmol) trong TFA (1 mL) và diclometan (3 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng bằng phương pháp sắc ký pha đảo (41-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18). LRMS *m/z* (M+H): tính được 510,1, quan sát được 510,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,58 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J=1,6 Hz,

1H), 7,84 (dd, J=2,0, 5,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,63 (q, J=8,4 Hz, 2H), 3,33-3,40 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,04-2,16 (m, 4H).

Ví dụ 184

2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 4,4-diflo-1-(6-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)azepan

Bổ sung 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (1,7 mL, 11 mmol), K_2CO_3 (1,6 g, 11 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,42 g, 0,57 mmol) vào dung dịch 1-(6-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan (hợp chất trung gian 38, 1,8 g, 5,7 mmol) trong dioxan (20 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 giờ trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, và được lọc, được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (4% etyl axetat/PE) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 1-(3-bromo-6-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan

Bổ sung từng giọt NBS (1,1 g, 6,1 mmol) vào dung dịch 4,4-diflo-1-(6-metyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)azepan (1,2 g, 4,1 mmol) trong DMF(10 mL) trong khi khuấy ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 giờ, sau đó được pha loãng trong EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (3% EtOAc / ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-5-(triflometyl)nicotinamit

Hỗn hợp của 1-(3-bromo-6-metyl-5-(triflo-metyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan (0,30 g, 0,80 mmol), 4-amino-N,N-bis(2,4-dimetoxy-benzyl)pyridin-2-sulfonamit (0,76 g, 1,6 mmol), DMAP (9,8 mg, 0,080 mmol)

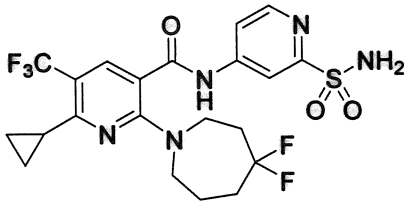
và tBu_3-Pd-G2 (41 mg, 0,080 mmol) được hấp thụ trong DMF(10 mL) và được phun tưới nitơ trong 10 phút. Sau đó, bổ sung Et_3N (0,56 mL, 4,0 mmol). Lọ phản ứng được chất vào bình phản ứng thông thường và được khử khí ba lần bằng nitơ (N_2/lỗ thông), tiếp theo là ba lần bằng cacbon monoxit ((120 psi (827,37 kPa) CO)/lỗ thông). Hỗn hợp này được để tiếp xúc với CO dưới áp suất 120 psi (827,37 kPa) và được gia nhiệt đến 120°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/ etyl axetat = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

Dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-5-(triflometyl)nicotinamit (0,43 g, 0,43 mmol) trong DCM (3 mL) và TFA (3 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (DCM / MeOH = 20/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 494,1, quan sát được 494,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,50-6,97 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,42 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,24-2,39 (m, 2H), 1,85-2,02 (m, 4H).

Ví dụ 185

6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



Bước 1: 1-(6-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan

Bổ sung kali xyclopropyltri-floborat (0,66 g, 4,4 mmol), K_2CO_3 (0,62 g, 4,4 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,16 g, 0,22 mmol) vào dung dịch 1-(6-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan (hợp chất trung gian 38, 0,70 g, 2,2 mmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 giờ trong môi trường nitơ, sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (5% etyl axetat/PE) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 1-(3-bromo-6-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan

Bổ sung NBS (0,25 g, 1,4 mmol) vào dung dịch 1-(6-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan (0,30 g, 0,94 mmol) trong DMF(3 mL) trong khi khuấy ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 giờ, sau đó được chiết bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

1-(3-bromo-6-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-4,4-difloazepan (70 mg, 0,140 mmol), 4-amino-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (80 mg, 0,17 mmol), DMAP (1,7 mg, 0,014 mmol), và $P(tBu)_3$-Pd-G2 (7,2 mg, 0,014 mmol) được hấp thụ trong DMF(3 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong 10 phút, sau đó bổ sung trietylamin (43 mg, 0,42 mmol). Lọ phản ứng được khử khí (3 x N_2/lỗ thông), sau đó (3 x CO (120 psi (827,37 kPa))/lỗ thông), và sau đó được để tiếp xúc với CO với áp suất 120 psi (827,37 kPa) và được gia nhiệt đến 120°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

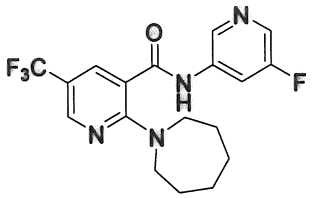
Bước 4: 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)-sulfamoyl)pyridin-4-yl)-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit (60 mg, 0,073 mmol) trong TFA (1 mL) và DCM (1 mL) được khuấy ở 20°C trong 1

giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (50-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 520,1, quan sát được 519,9, ^{1}H NMR δ (ppm) (400 MHz, CD_3OD): 8,56 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,42 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,21-2,36 (m, 3H), 1,86-2,00 (m, 4H), 1,15-1,19 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H).

Ví dụ 186

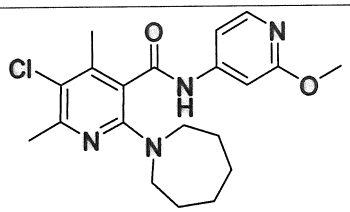
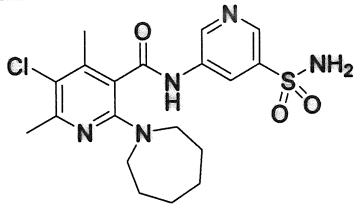
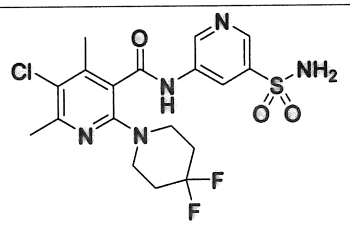
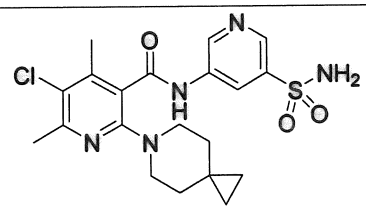
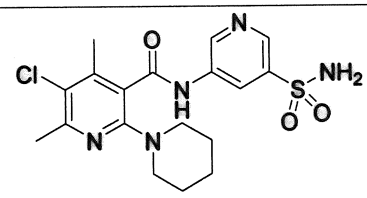
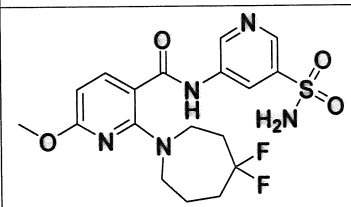
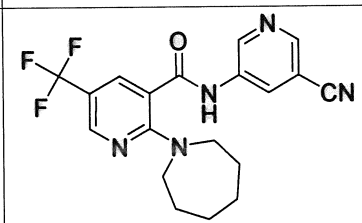
2-(azepan-1-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

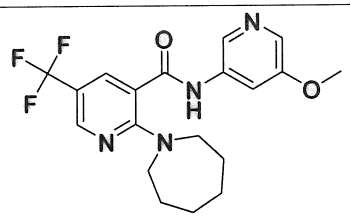
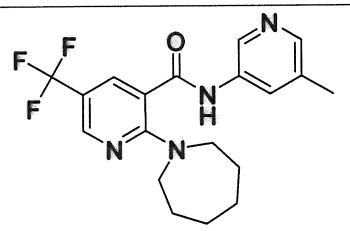
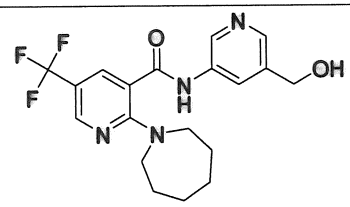
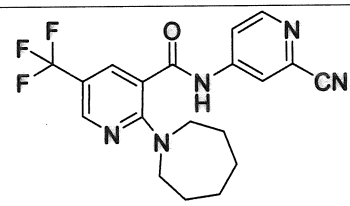
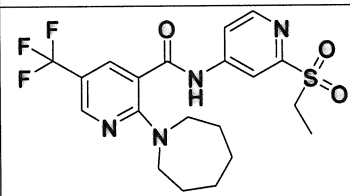
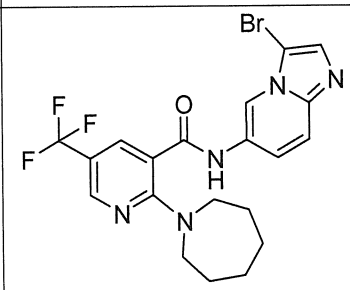
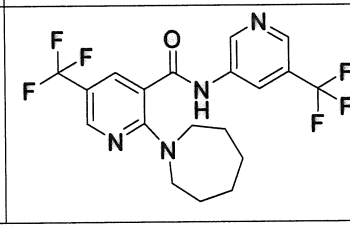


Bổ sung 3-amino-5-flopyridin (11 mg, 0,10 mmol) và EDC (10 mg, 0,052 mmol) vào hỗn hợp của axit 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinic (hợp chất trung gian 17, 10 mg, 0,035 mmol) trong pyridin (0,3 mL). Hỗn hợp này được khuấy trộn, nghiền bằng sóng âm (sonicate) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ trong lọ được gắn kín. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới dòng nitơ, tiếp theo là chân không cao. Phần lắng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (30-100% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 383,1, quan sát được 383,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO – d_4) 11,04 (s , 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (dt, 1H), 8,02 (d, 1H), 3,34 (s, 4H), 1,75 (m, 4H), 1,45 (m, 4H).

Bảng 8 Các hợp chất của các ví dụ từ 187 - 200 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 186.

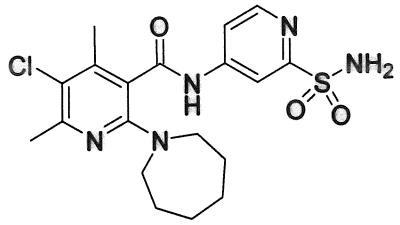
Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$

187		2-(azepan-1-yl)-5-clo-N-(2-metoxy-4-pyridyl)-4,6-dimetyl-pyridin-3-carboxamit	389,2	389,2
188		2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	438,1	438,1
189		5-clo-2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	460,1	460,1
190		2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	450,1	450,2
191		5-clo-4,6-dimetyl-2-(1-piperidyl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	424,1	424,1
192		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit	442,1	442,1
193		2-(azepan-1-yl)-N-(5-xyano-3-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-	390,1	390,1

		carboxamit		
194		2-(azepan-1-yl)-N-(5-metoxy-3-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	395,2	395,2
195		2-(azepan-1-yl)-N-(5-metyl-3-pyridyl)-5-(tri-flometyl)-pyridin-3-carboxamit	379,2	379,2
196		2-(azepan-1-yl)-N-[5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit	395,2	395,2
197		2-(azepan-1-yl)-N-(2-xyano-4-pyridyl)-5-(tri-flometyl)pyridin-3-carboxamit	390,2	390,4
198		2-(azepan-1-yl)-N-(2-etylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit	457,1	457,4
199		2-(azepan-1-yl)-N-(3-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit	482,1	482,2
200		2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)-N-[5-(triflometyl)-3-pyridyl]pyridin-3-carboxamit	433,1	433,3

Ví dụ 201

2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: Axit 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetylnicotinic

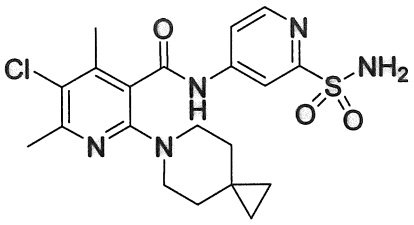
Bổ sung DIPEA (2,0 mL, 11 mmol), K_2CO_3 (2,0 g) và hexametylenimin (1,1 g, 11 mmol) vào dung dịch axit 2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinic (0,50 g, 2,3 mmol) trong DMF(5 mL). Lọ phản ứng được gắn kín và được gia nhiệt ở 140°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng AcOH 5% trong nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế via sắc ký silica gel (0-75% EtOAc/các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung EDC (36 mg, 0,19 mmol) và 4-aminopyridin-2-sulfonamit (54 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetylnicotinic (35 mg, 0,12 mmol) trong pyridin (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (5-95% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 438,1, quan sát được 438,5, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, CD_3OD): 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 7,84 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 4H), 3,58 – 3,53 (m, 18H), 2,49 (s, 13H), 2,33 (s, 13H), 1,93 (s, 1H), 1,75 (s, 15H), 1,52 (s, 16H).

Ví dụ 202

5-clo-4,6-dimetyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: Axit 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetylnicotinic

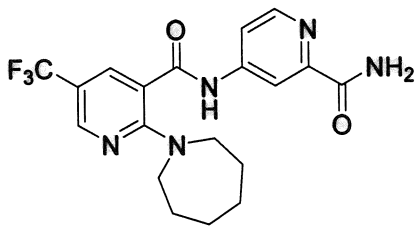
Bổ sung DMF và hexametylenimin (0,56 g, 5,7 mmol) vào hỗn hợp của axit 2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinic (0,50 g, 2,3 mmol) và K_2CO_3 (0,31 g, 2,3 mmol) trong lọ. Lọ này được gắn kín và được khuấy ở 135°C trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp này được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng AcOH 5% trong nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (20% EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-clo-4,6-dimetyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung EDC (34 mg, 0,18 mmol) và 4-aminopyridin-2-sulfonamit (51 mg, 0,30 mmol) vào dung dịch axit 5-clo-4,6-dimetyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)nicotinic (35 mg, 0,12 mmol) trong pyridin (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, sau đó được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (5-95% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 450,1, quan sát được 450,4, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, CD_3OD): 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 8,40 (s, 3H), 7,84 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,36 – 3,31 (m, 14H), 2,54 (s, 10H), 2,38 (s, 9H), 1,93 (s, 1H), 1,36 – 1,31 (m, 12H), 0,28 (s, 11H).

Ví dụ 203

4-(2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit



Bước 1: 2-(azepan-1-yl)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

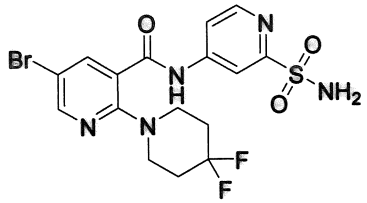
Hợp chất được nêu ở phần tiêu đề được tổng hợp theo quy trình tổng hợp ở ví dụ 202 bắt đầu từ hợp chất trung gian 17.

Bước 2: 4-(2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit

Hỗn hợp của 2-(azepan-1-yl)-3-((2-xyanopyridin-4-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyridin-1-ium 2,2,2-trifloaxetat (11 mg, 0,021 mmol) và NaOH (7,2 µl, 0,043 mmol) trong MeOH (500 µl) được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (5-9% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 408,2, quan sát được 408,4, ^{1}H NMR δ (ppm) (600 MHz, CD_3OD): 8,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,06 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,02 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,58 (q, J = 8,5, 7,0 Hz, 10H), 3,30 (s, 24H), 1,83 (s, 8H), 1,53 (s, 9H).

Ví dụ 204

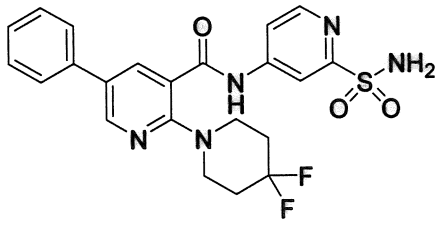
5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Hợp chất được nêu ở phần tiêu đề được tổng hợp theo quy trình tổng hợp ở ví dụ 203 bắt đầu từ axit 2-clo-5-bromo-nicotinic. LRMS *m/z* (M, M+2): tính được 476,0/478,0, quan sát được 476,2/478,2.

Ví dụ 205

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-phenyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-phenylnicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

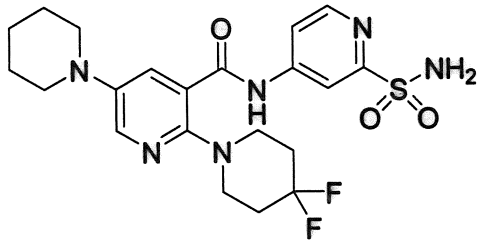
Hỗn hợp của axit phenylboric (14 mg, 0,12 mmol), tert-butyl ((4-(5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat (hợp chất trung gian 39, 50 mg, 0,08 mmol), kali phosphat tribasic (50 mg, 0,24 mmol), và Xphos Pd G2 (6,2 mg, 0,0079 mmol) được tạo huyền phù trong THF (0,80 mL). Bình phản ứng được gắn kín và được khử khí nhờ chân không và được thổi nitơ (5 lần). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ, sau đó được lọc qua đệm Celite™, được rửa bằng etyl axetat và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-phenyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,31 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch thô tert-butyl tert-butyl((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-phenylnicotinamido)-pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (50 mg, 0,079 mmol), trong DCM (0,8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và sau đó được cô bằng cách thổi không khí qua hỗn hợp này. Phần lắng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (5-95% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 474,1, quan sát được 474,4.

Ví dụ 206

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: tert-butyl ((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl ((4-(5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat (hợp chất trung gian 39, 50 mg, 0,08 mmol), xesi cacbonat (0,13 g, 0,40 mmol), và Ruphos Pd G2

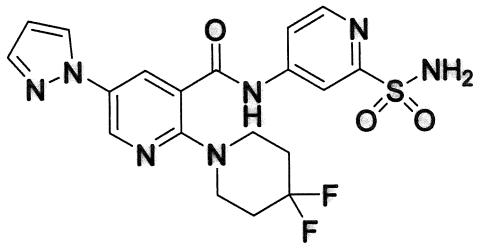
(12 mg, 0,016 mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (0,80 mL). Sau đó, bổ sung piperidin (23 uL, 0,24 mmol) và bình phản ứng được gắn kín và được khử khí nhờ chân không và được thổi N_2 (5 lần). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 5 giờ sau đó ở 100°C trong 15 giờ, sau đó được lọc qua đệm Celite™, được rửa bằng etyl axetat, và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,30 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch tert-butyl ((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (46 mg, 0,079 mmol), trong DCM (0,8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau đó được cô bằng cách thổi không khí qua phần đỉnh. Phần lắng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (5-95% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 481,2, quan sát được 481,5.

Ví dụ 207

2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: tert-butyl ((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

Hỗn hợp của 1H-pyrazol (16 mg, 0,24 mmol), tert-butyl ((4-(5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat (hợp chất trung gian 39, 50 mg, 0,08 mmol), xesi cacbonat (51 mg, 0,16 mmol), và đồng (I) iođua (12 mg, 0,063 mmol) được tạo huyền phù trong DMSO (0,80 mL). Sau đó, bổ sung (1R, 2R)-N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (12 uL, 0,079 mmol) và bình phản ứng được gắn kín và được khử khí nhờ chân không và được thổi nitơ (5 lần). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120 °C trong 5 giờ, sau đó được phân tách giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được

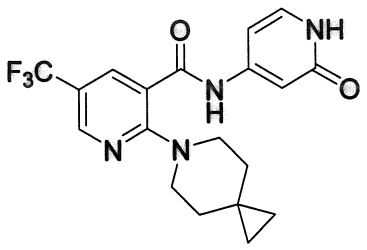
rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit

Bổ sung TFA (0,30 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch thô tert-butyl ((4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (44 mg, 0,079 mmol) trong DCM (0,8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được cô bằng cách thổi không khí qua phần đỉnh. Phần lắng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (5-95% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 464,1, quan sát được 464,4.

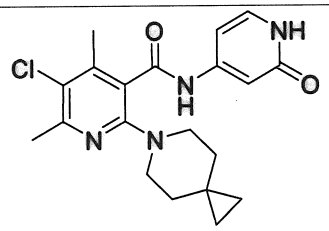
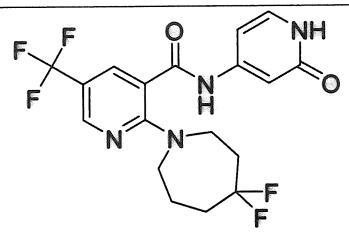
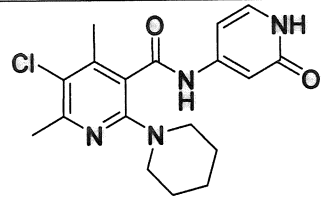
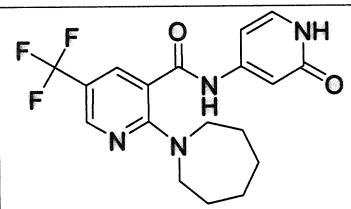
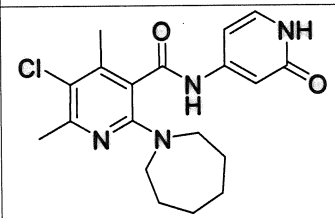
Ví dụ 208

N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



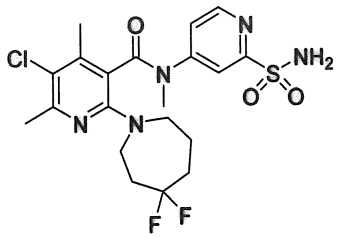
Bổ sung pyridin hydroclorua (0,19 g, 1,6 mmol) vào hỗn hợp của N-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit (ví dụ 143, 131 mg, 0,322 mmol) trong DMF(0,3 mL) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 105°C trong lọ được gắn kín trong 16 giờ. Bổ sung tiếp pyridin hydroclorua (250 mg) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 105°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô để tạo ra phần lắng. Phần lắng được súc (swished) bằng $CHCl_3$ và được lọc để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 393,2, quan sát được 393,1, ^{1}H NMR δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d_4) 11,26 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,52 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 0,33 (s, 4H).

Bảng 9 Các hợp chất của các ví dụ từ 209 - 213 được điều chế theo quy trình tổng hợp tương tự với quy trình tổng hợp ở ví dụ 208.

Ví dụ	Hợp chất	Tên	Tính được $[M+H]^+$	Quan sát được $[M+H]^+$
209		5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)nicotinamit	387,2	387,2
210		2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl) -5-(triflometyl)-nicotinamit	417,1	417,1
211		5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)-nicotinamit	361,1	361,2
212		2-(azepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit	381,1	381,2
213		2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)nicotinamit	375,2	375,2

Ví dụ 214

5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bước 1: 2,5-diclo-N,4,6-trimetylnicotinamit

Hỗn hợp của axit 2,5-diclo-4,6-dimetylnicotinic (150 mg, 0,68 mmol) trong $SOCl_2$ (2,0 mL, 27 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và phần lắng thu được được hòa tan trong THF (2 mL). Bổ sung từng giọt dung dịch này vào trong dung dịch metanamin (2,0 mL, 0,68 mmol) trong nước ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (ete dầu mỏ: etyl axetat 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetylnicotinamit

Bổ sung DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) vào hỗn hợp của 2,5-diclo-N,4,6-trimetylnicotinamit (50 mg, 0,21 mmol) và 4,4-difloazepan hydroclorua (hợp chất trung gian 40, 44 mg, 0,26 mmol,) trong NMP (2 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, sau đó bổ sung tiếp 4,4-difloazepan hydroclorua (20 mg, 0,12 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 220°C trong 2 giờ bình phản ứng chiếu sóng micro. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ:etyl axetat 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetylnicotinamit

Bổ sung Xantphos G3 (11 mg, 0,012 mmol) vào hỗn hợp của 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetylnicotinamit (40 mg, 0,12 mmol) và 4-bromo-N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)pyridin-2-sulfonamit (hợp chất trung gian 4, 78 mg, 0,14 mmol) và Cs_2CO_3 (0,12 g, 0,36 mmol) trong dioxan (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ dưới khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp

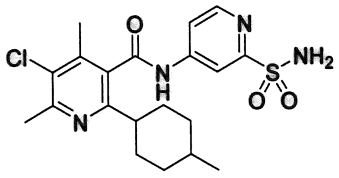
sắc ký silica gel (ete dầu mỏ:etyl axetat 1:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

Bổ sung TFA (0,8 mL) vào dung dịch N-(2-(N,N-bis(2,4-dimetoxybenzyl)sulfamoyl)pyridin-4-yl)-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetylnicotinamit (30 mg, 0,038 mmol) trong DCM (1 mL) trong khi khuấy ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (45-75% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS *m/z* (M+H): tính được 488,1, quan sát được 488,2, ^{1}H NMR δ (500 MHz, CD_3OD): 8,46 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=2,0, 5,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,74-2,15 (m, 6H).

Ví dụ 215

5-clo-4,6-dimetyl-2-(4-metylxyclohexyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

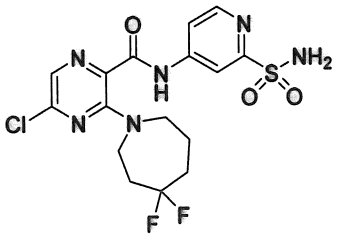


Bổ sung nickel(II) iođua (17 mg, 0,053 mmol), pyridin-2,6-bis(carboximidamit) (13 mg, 0,053 mmol) và kẽm (70 mg, 1,1 mmol) vào lọ, và lọ này được tạo chân không và được bao phủ bằng nitơ. Sau đó, bổ sung DMA (1,0 mL) vào lọ này trong khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch 2,5-diclo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (100 mg, 0,27 mmol), NaI (80 mg, 0,53 mmol) và 1-bromo-4-metylxyclohexan (94 mg, 0,53 mmol) trong DMA (2 mL) vào lọ này chứa hỗn hợp trên đây. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ, sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng DMF (2 mL), được lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (38-58% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 437,1, quan sát được 437,2, ^{1}H NMR δ (500 MHz, CD_3OD) 8,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J=1,5 Hz,

1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,64-2,66 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,67-1,95 (m, 6H), 1,37-1,49 (m, 1H), 0,91-1,03 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 216

5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrazin-2-carboxamit



Bước 1: 1-(6-clo-3-iodopyrazin-2-yl)-4,4-difloazepan

Bổ sung 4,4-difloazepan hydroclorua (2,2 g, 13 mmol) vào hỗn hợp của 3,5-diclo-2-iodopyrazin (4,0 g, 8,7 mmol) và CsF (4,0 g, 26 mmol) trong DMSO (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 10 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat 5/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 2: 1-(6-clo-3-vinylpyrazin-2-yl)-4,4-difloazepan

Bổ sung Cs_2CO_3 (6,3 g, 19 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,47 g, 0,64 mmol) và kali vinyltrifloborat (1,3 g, 9,6 mmol) vào dung dịch 1-(6-clo-3-iodopyrazin-2-yl)-4,4-difloazepan (2,4 g, 6,4 mmol) trong THF (20 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được bao phủ bằng nitơ (ba lần), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong 13 giờ. Hỗn hợp này được lọc, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (ete dầu mỏ / etyl axetat 10/1) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 3: 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)pyrazin-2-carbaldehyt

Bổ sung 4-metylmorpholin N-oxit (1,0 g, 8,8 mmol) và OsO_4 (0,014 mL, 0,044 mmol) vào hỗn hợp của 1-(6-clo-3-vinylpyrazin-2-yl)-4,4-difloazepan (1,2 g, 4,4 mmol) trong THF (15 mL) và nước (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 20°C trong 12 giờ, sau đó bổ sung $NaIO_4$ (4,7 g, 22 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C thêm 2 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (5% EtOAc / các hexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 4: Axit 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)pyrazin-2-carboxylic

Bổ sung một phần $NaClO_2$ (0,20 g, 2,2 mmol) vào hỗn hợp được khuấy của 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)pyrazin-2-carbaldehyt (0,10 g, 0,36 mmol), 2-metylbut-2-en (0,10 g, 1,5 mmol) và NaH_2PO_4 (0,65 g, 5,4 mmol) trong tBuOH (3 mL) và nước (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được làm đông-khô để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 5: tert-butyl tert-butyl((4-(5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)pyrazin-2-carboxamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat

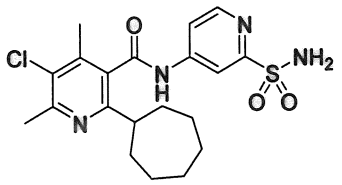
Bổ sung $POCl_3$ (0,064 mL, 0,69 mmol) vào dung dịch axit 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)pyrazin-2-carboxylic (100 mg thô) và tert-butyl ((4-aminopyridin-2-yl)sulfonyl)(tert-butyl)carbamat (hợp chất trung gian 8, 0,17 g, 0,51 mmol) trong pridin (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được phần lắng mà được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần lắng mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silica gel (50% ete dầu mỏ / EtOAc) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề.

Bước 6: 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrazin-2-carboxamit

Dung dịch tert-butyl tert-butyl((4-(5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)pyrazin-2-carboxamido)pyridin-2-yl)sulfonyl)carbamat (0,19 g, 0,25 mmol) trong TFA (2 mL) và DCM (2 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần lắng thu được được hòa tan trong DMFvà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (39-59% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 447,1, quan sát được 447,1, ^{1}H NMR δ (500 MHz, CD_3OD) 8,57 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,47 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 1,91-2,07 (m, 4H).

Ví dụ 217

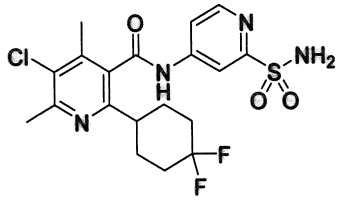
5-clo-2-xycloheptyl-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bổ sung nickel(II) iođua (17 mg, 0,053 mmol), pyridin-2,6-bis(carboximidamit) (13 mg, 0,053 mmol) và kẽm (70 mg, 1,1 mmol) vào lọ, và lọ này được tạo chân không và được bao phủ bằng nitơ. Sau đó, bổ sung DMA (1,0 mL) vào lọ này trong khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch 2,5-diclo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (100 mg, 0,27 mmol), NaI (40 mg, 0,27 mmol) và bromoxycloheptan (94 mg, 0,53 mmol) trong DMA (1,5 mL) vào lọ chứa hỗn hợp trên đây. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ, sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng DMF (2 mL), được lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (39-69% MeCN trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 437,1, quan sát được 437,2, ^{1}H NMR δ (500 MHz, CD_3OD) 8,63 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,87-7,88(m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 6H), 1,38-1,67 (m, 6H).

Ví dụ 218

5-clo-2-(4,4-difloxyclohexyl)-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit



Bổ sung nickel(II) iođua (17 mg, 0,053 mmol), pyridin-2,6-bis(carboximidamit) (13 mg, 0,053 mmol) và kẽm (70 mg, 1,1 mmol) vào lọ, và lọ này được tạo chân không và được bao phủ bằng nitơ. Sau đó, bổ sung DMA (1,0 mL) vào lọ này trong khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch 2,5-diclo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit (100 mg, 0,27 mmol), NaI (40 mg, 0,27 mmol) và 4-bromo-1,1-difloxyclohexan (106

mg, 0,53 mmol) trong DMA (1,5 mL) vào lọ chứa hỗn hợp trên đây. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ, sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng DMF (2 mL), được lọc và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo (MeCN 43-63% trong nước với TFA 0,1%, cột C18) để tạo ra hợp chất được nêu ở phần tiêu đề. LRMS m/z (M+H): tính được 459,1, quan sát được 459,1, ^{1}H NMR δ (500 MHz, CD_3OD) 8,61 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,07-2,23 (m, 4H), 1,75-1,96 (m, 4H).

Ví dụ về dược phẩm

Về phương án cụ thể của dược phẩm dùng qua đường miệng, 100 mg viên nén hoạt lực bao gồm 100 mg hợp chất bất kỳ của các ví dụ trên, 268 mg xenluloza vi tinh thể, 20 mg croscarmelloza natri, và 4 mg magie stearat. Trước tiên, trộn xenluloza vi tinh thể, và croscarmelloza hoạt tính. Sau đó, hỗn hợp này được làm trơn bằng magie stearat và được ép thành các viên nén.

Các phân tích sinh học

Quy trình thử nghiệm phân tích Qube®

Các hợp chất được thử nghiệm trên các kênh $Na_v1.8$ và $Na_v1.5$ ở người được biểu hiện ổn định ở các tế bào 293 thận phôi người (HEK). Các phép đo dòng natri trên Qube® được tiến hành như sau: các phân tích kẹp ráp nối (patch-clamp) 384 lỗ tự động trên nền tảng Qube® (Sophion Biosciences) được sử dụng để đo sự ức chế của dòng natri qua các kênh $Na_v1.8$ và $Na_v1.5$ ở người. Các ghi chép kẹp điện áp trên toàn bộ lỗ được thực hiện trên QChips® (Sophion Biosciences) ở nhiệt độ phòng. Các phép đo dòng $Na_v1.8$ trên Qube® thu được như sau: các dòng $Na_v1.8$ được gợi ra ở chuỗi xung 10 giây ở 1 hec (Hz) từ điện thế giữ -90 millivôn (mV), được phân phối đến các tế bào mỗi phút một lần trong điều kiện kiểm soát (chỉ DMSO) và sau khi bổ sung hợp chất. Sự kích thích bằng chuỗi xung ở 1Hz bao gồm 10 xung thử nghiệm ở 10 millivôn (mV) trong 20 milli giây (ms), mỗi trong số xung này được tiếp nối bằng cách tái phân cực 980 milli giây ở -67 millivôn. Ở cuối của sự kích thích bằng chuỗi xung 10 giây, bước quá phân cực 5 giây ở -100 millivôn (mV) được dùng để khôi phục $Na_v1.8$ từ sự khử hoạt tính nhanh. Các dòng đỉnh được gợi ra bởi xung thử nghiệm thứ 1 và thứ 10 được dùng để xác định các giá trị IC_{50} để ngừng ức chế và ức chế trạng thái khử hoạt tính. Các phép đo dòng $Na_v1.5$ trên Qube® thu được như sau: các dòng $Na_v1.5$ được gợi ra ở chuỗi xung 3 Hz 20 giây trong

điều kiện kiểm soát (chỉ DMSO) và sau khi bổ sung hợp chất. Chuỗi xung này bao gồm 60 xung thử nghiệm trong 20 milli giây ở 0 millivôn từ điện thế giữ -80 millivôn (mV). Các dòng đỉnh trung bình được gợi ra bởi 3 xung thử nghiệm cuối cùng được dùng để xác định các giá trị IC_{50} đối với sự ức chế $Na_v1.5$.

Các đệm sau đây được dùng cho các ghi chép Qube®: Đệm ngoài để ghi chép cho $Na_v1.8$ Qube®: 150 NaCl, 2 $CaCl_2$, 5 KCl, 1 Mg Cl_2, 10 HEPES, 12 Dextrose; Đệm ngoài để ghi chép cho Qube® $Na_v1.5$: 120 N-Metyl-D-Gluxamin, 40 NaCl, 1 KCl, 2,7 $CaCl_2$, 5 HEPES, 0,5 $MgCl_2$; và đệm trong để ghi chép Qube®: 120 CsF, 30 CsCl, 10 EGTA, 5 HEPES, 5 NaF, 2 $MgCl_2$.

Đối với tất cả các thử nghiệm Qube® phân tích ngoại tuyến được dùng để xác định sự ức chế theo phần trăm theo hàm của nồng độ thuốc. Các giá trị IC_{50} được xác định bằng cách lắp ráp vào phương trình Hill.

Các hợp chất theo sáng chế có các giá trị IC_{50} với $Na_v1.8$ trong phân tích Qube® nhỏ hơn 10 micromol. Các giá trị IC_{50} cụ thể của các hợp chất của các ví dụ từ 1-218 trong phân tích Qube® được liệt kê trong bảng I.

Bảng I. Các giá trị IC_{50} (nM) của các ví dụ trong phân tích Qube® với $Na_v1.8$

Ví dụ	IC_{50} (nM)		Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	406		110	505
2	2189		111	633
3	2377		112	8413
4	5431		113	9332
5	820		114	95
6	355		115	1,6
7	2827		116	32
8	2354		117	18
9	816		118	54
10	174		119	30
11	212		120	2,9
12	94		121	58
13	4,1		122	20

14	45		123	28
15	6,5		124	50
16	12		125	144
17	3,1		126	21
18	0,9		127	220
19	1,6		128	94
20	67		129	753
21	4,5		130	3877
22	3,0		131	2,0
23	2,6		132	5,3
24	2,1		133	12
25	5,4		134	155
26	1856		135	57
27	31		136	494
28	1303		137	26
29	31		138	5,8
30	4,0		139	16
31	4,1		140	91
32	4,3		141	245
33	35		142	29
34	50		143	1540
35	74		144	36
36	147		145	161
37	1247		146	177
38	24		147	22
39	441		148	26
40	4,1		149	57
41	5,1		150	77

42	341		151	89
43	37		152	155
44	59		153	310
45	1793		154	84
46	1,0		155	60
47	3,9		156	58
48	12		157	82
49	1,4		158	41
50	14		159	1627
51	6,6		160	9,2
52	2,8		161	63
53	0,8		162	22
54	2,1		163	10
55	1,4		164	3,3
56	9,1		165	2,1
57	31		166	13
58	10		167	52
59	116		168	17
60	14		169	6,9
61	15		170	24
62	105		171	9,2
63	20		172	0,3
64	23		173	199
65	94		174	4,1
66	88		175	53
67	25		176	1094
68	29		177	2,8
69	82		178	13

70	41		179	102
71	60		180	14
72	714		181	17
73	225		182	62
74	319		183	82
75	233		184	0,5
76	389		185	3,8
77	2978		186	1288
78	5077		187	141
79	21		188	5,9
80	31		189	13
81	39		190	31
82	54		191	124
83	114		192	163
84	147		193	654
85	152		194	1555
86	172		195	2774
87	223		196	5186
88	275		197	244
89	275		198	425
90	294		199	5071
91	616		200	9665
92	659		201	1,3
93	707		202	1,9
94	745		203	139
95	1419		204	55
96	1621		205	71
97	1896		206	363

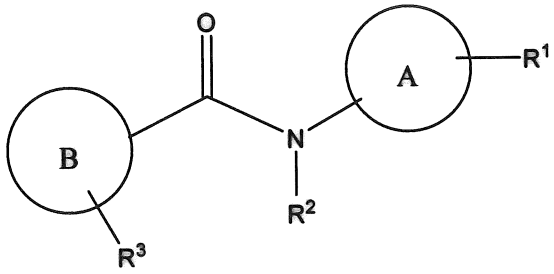
98	2366		207	1081
99	2558		208	287
100	4629		209	12
101	3,9		210	86
102	27		211	357
103	166		212	570
104	56		213	80
105	696		214	347
106	103		215	6,6
107	139		216	80
108	191		217	3,2
109	289		218	2,4

Phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ không bị giới hạn bởi các phương án được ưu tiên được nêu trong các ví dụ, mà nên được diễn giải theo cách rộng nhất phù hợp với phần mô tả một cách tổng thể.

Trong khi sáng chế đã được mô tả và được minh họa với sự tham khảo đến các phương án cụ thể nhất định của chúng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các cách làm tương thích, các thay đổi, cải biến, thay thế, loại bỏ hoặc bổ sung về các quy trình và các giao thức có thể được thực hiện mà không lệch khỏi phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các liều hữu hiệu mà không phải là các liều cụ thể như được nêu trên đây có thể được áp dụng là kết quả của các biến đổi trong đáp ứng của động vật có vú đang được điều trị cho chỉ định bất kỳ bằng các hợp chất theo sáng chế được biểu thị trên đây. Các đáp ứng dược lý cụ thể quan sát được có thể thay đổi theo và phụ thuộc vào các hoạt chất cụ thể được chọn hoặc phụ thuộc vào sự có mặt các chất mang dược, cũng như loại chế phẩm và phương thức dùng, và các biến đổi được dự tính này hoặc các thay đổi về các kết quả là được dự tính theo các đối tượng và các thực hành của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo I:



I

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

A là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a;

B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) —SO_3H,
(2) —SO_2NH_2,
(3) —$SO_2C_{1\text{-}6}$alkyl,
(4) —SO_2NH—$C_{1\text{-}6}$ alkyl,
(5) —$SO_2C_{3\text{-}6}$xycloalkyl,
(6) —$C(O)NH_2$,
(7) —CO_2H,
(8) —CN,
(9) halogen,
(10) —OH,
(11) —$OC_{1\text{-}6}$alkyl, và
(12) —$C_{1\text{-}6}$alkyl,

trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^d;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, và
(2) —$C_{1\text{-}6}$alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) vòng C_{3-12}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và

(2) vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro,

trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, trong đó mỗi vòng xycloalkyl và mỗi vòng xycloheteroalkyl có thể được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl, và trong đó mỗi xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

mỗi R^a được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) —C_{1-6}alkyl,
(2) —OC_{1-6}alkyl,
(3) halogen,
(4) —OH,
(5) oxo,
(6) —CN,
(7) —C_{3-6}xycloalkyl, và
(8) —C_{2-5}xycloheteroalkyl,

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ halogen, OH, NH_2, $NH(C_{1-6}alkyl)$ và $N(C_{1-6}alkyl)_2$;

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

(1) —CF_3,
(2) —CHF_2,
(3) —$OCHF_2$,
(4) —OCH_2CF_3,
(5) —OCF_3,
(6) CN,
(7) F,
(8) Cl,
(9) Br,
(10) —CH_3,
(11) —$C(CH_3)_3$,
(12) —OCH_3,
(13) xyclopropyl,
(14) xyclobutyl,
(15) piperidin,

(16) —CH_2 -xyclopropyl,
(17) —C_2 alkynyl-xyclopropyl, và
(18) pyrazol,

trong đó mỗi R^b không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^f;

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

(1) —CF_3,
(2) —CH_2CF_3,
(3) —CHF_2,
(4) —$OCHF_2$,
(5) —OCF_3,
(6) CN,
(7) oxo,
(8) —OH,
(9) halogen,
(10) —C_{1-6}alkyl,
(11) —C_{2-6}alkenyl,
(12) —C_{2-6}alkynyl,
(13) —C_{3-6}xycloalkyl,
(14) —C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(15) —C_{1-6}alkyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(16) —C_{1-6}alkyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(17) —C_{1-6}alkyl-aryl,
(18) —C_{1-6}alkyl-heteroaryl,
(19) —C_{1-6}alkenyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(20) —C_{1-6}alkenyl-aryl,
(21) —C_{1-6}alkenyl heteroaryl,
(22) —C_{1-6}alkenyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(23) —C_{2-6}alkynyl-C_{3-6}xycloalkyl,
(24) —C_{2-6}alkynyl-C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(25) —C_{2-6}alkynyl-aryl,
(26) —C_{2-6}alkynyl heteroaryl,
(27) —OC_{1-6}alkyl,
(28) —OC_{2-6} alkenyl,
(29) —OC_{2-6} alkynyl,
(30) —OC_{3-6} xycloalkyl,
(31) —OC_{2-6} heteroxycloalkyl,
(32) —O-aryl,

(33) —O-heteroaryl,
(34) —OC_{1-6}alkyl-xycloalkyl,
(35) —OC_{1-6}alkyl-xycloheteroalkyl,
(36) —OC_{1-6}alkyl-aryl,
(37) —OC_{1-6} alkyl-heteroaryl,
(38) —$S(O)_mR^L$,
(39) —$S(O)R^L$,
(40) —$S\text{-}R^L$,
(41) —C_{1-6}alkyl-$S(O)_mR^L$,
(42) —$C(O)R^L$,
(43) —$C(O)C_{1-6}$alkyl-R^L,
(44) —$OC(O)R^L$,
(45) —CO_2R^L,
(46) aryl, và
(47) heteroaryl,

trong đó mỗi R^c không được thế hoặc được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn từ R^g;

R^d được chọn độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro,
(2) halogen,
(3) OH,
(4) oxo,
(5) —C_{1-6}alkyl,
(6) —OC_{1-6}alkyl,
(7) NH_2,
(8) $NH(C_{1-6}alkyl)$, và
(9) $N(C_{1-6}alkyl)_2$;

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

(1) hydro, và
(2) —C_{1-6}alkyl;

mỗi R^f được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) halogen, F
(2) —C_{1-6}alkyl,
(3) —OH,
(4) —OC_{1-6}alkyl,
(5) —OC_{3-6}xycloalkyl,

(6) —OC_{2-6}xycloheteroalkyl,
(7) CN,
(8) —NH_2,
(9) —$NH(C_{1-6}alkyl)$,
(10) —$NH(C_{3-6}xycloalkyl)$,
(11) —$NH(C_{2-6}xycloheteroalkyl)$,
(12) —$N(C_{1-6}alkyl)_2$,
(13) —$N(C_{3-6}xycloalkyl)_2$, và
(14) —$N(C_{2-6}xycloheteroalkyl)_2$,

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: —OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$;

mỗi R^g được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) halogen,
(2) C_{1-6}alkyl,
(3) —OH,
(4) —OC_{1-6}alkyl,
(5) —$S(O)_m$—C_{1-6}alkyl,
(6) —CN,
(7) —CF_3,
(8) —$OCHF_2$, và
(9) —OCF_3,

trong đó mỗi alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -OH, halogen, xyano, và $–S(O)_2CH_3$;

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

(1) hydro, và
(2) —C_{1-6}alkyl;

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

(1) hydro, và
(2) —C_{1-6}alkyl;

mỗi Rj được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) —C_{1-6}alkyl,
(2) —C_{2-6}alkenyl,
(3) —C_{3-6}xycloalkyl,
(4) —C_{2-6}xycloheteroalkyl,

(5) aryl, và
(6) heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: -C_{1-6}alkyl,-C_{3-6}xycloalkyl, -OH, -OC_{1-6}alkyl, -OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và –$S(O)_2CH_3$;

mỗi R^k được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) —C_{1-6}alkyl,
(2) —C_{2-6}alkenyl,
(3) —C_{3-6}xycloalkyl,
(4) —C_{3-6}xycloalkyl,
(5) —C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(6) aryl, và
(7) heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: —C_{1-6}alkyl, —C_{3-6}xycloalkyl, —OH, —OC_{1-6}alkyl, —OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và —$S(O)_2CH_3$;

mỗi R^L được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) —C_{1-6}alkyl,
(2) —C_{2-6}alkenyl,
(3) —C_{3-6}xycloalkyl,
(4) —C_{2-6}xycloheteroalkyl,
(5) aryl, và
(6) heteroaryl,

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn độc lập từ: —C_{1-6}alkyl, —C_{3-6}xycloalkyl, —OH, —OC_{1-6}alkyl, —OC_{3-6}xycloalkyl, halogen, xyano, và —$S(O)_2CH_3$;

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

(1) hydro, và
(2) —C_{1-6}alkyl;

mỗi n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

mỗi p độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi q độc lập là 0 hoặc 1; và

mỗi r độc lập là 0 hoặc 1.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là hydro; hoặc muối dược dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) —SO_2 NH_2,
(2) —C(O)NH_2, và
(3) —OH;

hoặc muối dược dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: vòng C_{3-8}xycloalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, và vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloalkyl và xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc;

hoặc muối dược dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 là vòng C_{2-12}xycloheteroalkyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro, trong đó xycloheteroalkyl chứa nitơ và 0-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ $N(R^m)_r$, O, và S, và trong đó mỗi xycloheteroalkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ Rc; hoặc muối dược dụng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) xyclohexan,
(2) xycloheptan,
(3) pyrolidin,
(4) azetidin,
(5) piperidin,
(6) piperazin,
(7) azepan,
(8) morpholin,
(9) thiomorpholin,
(10) oxazepan,
(11) isoindolin,
(12) dihydroisoquinolin,
(13) azabixyclo[2.2.1]heptan,
(14) azabixyclo[3.1.1]heptan,
(15) azabixyclo[4.1.0]heptan,

(16) azabixyclo[3.2.1]octan,
(17) azabixyclo[3.2.0]heptan,
(18) azaspiro[2.5]octan,
(19) dihydrothieno[3,2-c]pyridin,
(20) dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và
(21) hexahydrofuro[3,2-b]pyrol,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyrolidin,
(2) azetidin,
(3) piperidin,
(4) piperazin,
(5) azepan,
(6) morpholin,
(7) thiomorpholin,
(8) oxazepan,
(9) isoindolin,
(10) dihydroisoquinolin,
(11) azabixyclo[2.2.1]heptan,
(12) azabixyclo[3.1.1]heptan,
(13) azabixyclo[4.1.0]heptan,
(14) azabixyclo[3.2.1]octan,
(15) azabixyclo[3.2.0]heptan,
(16) azaspiro[2.5]octan,
(17) dihydrothieno[3,2-c]pyridin,
(18) dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và
(19) hexahydrofuro[3,2-b]pyrol,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) piperidin,
(2) azepan, và
(3) morpholin,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Ra;

B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) $-SO_3H$,
(2) $-SO_2NH_2$,
(3) $-SO_2C_{1-6}$alkyl,
(4) $-SO_2NH-C_{1-6}$alkyl,
(5) $-SO_2C_{3-6}$xycloalkyl,
(6) $-C(O)NH_2$,
(7) $-CO_2H$,
(8) -CN,
(9) halogen,
(10) –OH,
(11) $-OC_{1-6}$alkyl, và
(12) $-C_{1-6}$alkyl,

trong đó mỗi alkyl, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ R^d;

R^2 là hydro;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) pyrolidin,
(2) azetidin,
(3) piperidin,
(4) piperazin,
(5) azepan,
(6) morpholin,
(7) thiomorpholin,
(8) oxazepan,
(9) isoindolin,
(10) dihydroisoquinolin,

(11) azabixyclo[2.2.1]heptan,
(12) azabixyclo[3.1.1]heptan,
(13) azabixyclo[4.1.0]heptan,
(14) azabixyclo[3.2.1]octan,
(15) azabixyclo[3.2.0]heptan,
(16) azaspiro[2.5]octan,
(17) dihydrothieno[3,2-c]pyridin,
(18) dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin, và
(19) hexahydrofuro[3,2-b]pyrol,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến tám phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

A là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^a;

B là pyridin, trong đó pyridin không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ R^b;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) $–SO_2NH_2$,
(2) $–C(O)NH_2$, và
(3) –OH;

R^2 là hydro;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) piperidin,
(2) azepan, và
(3) morpholin,

trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bằng một đến sáu phần tử thế được chọn từ R^c;

hoặc muối dược dụng của chúng.

11. Hợp chất được chọn từ:

1) axit 5-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinic;
2) axit 4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinic;
3) N-(6-xyanopyridin-3-yl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

4) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
5) 2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
6) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-carbamoylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
7) 2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-6-metyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
8) 5-clo-2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
9) 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(5-sulfamoylpyridin-3-yl)nicotinamit;
10) 5,6-dixyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
11) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
12) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
13) 5-xyclobutyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
14) 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
15) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
16) 6-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
17) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
18) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)nicotinamit;
19) 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
20) 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
21) 5-clo-6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
22) 6-xyclobutyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
23) 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
24) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;

25) 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-nicotinamit;
26) 2-(5,5-Diflo-2-oxoazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
27) 2-(4,4-Diclopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
28) pyropyro5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit;
29) N-[2-(tert-butylsulfamoyl)pyridin-4-yl]-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-pyridin-3-carboxamit;
30) 5-xyano-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit;
31) 5-(xyclopropyletynyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
32) 5-(xyclopropylmetyl)-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
33) (S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
34) (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)-nicotinamit;
35) (R)-2-(4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
36) (S)-2-(4,4-diclo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
37) 2-(4,4-Dicloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
38) 2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
39) 5-clo-2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-6-metyl-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
40) (S)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
41) (R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
42) (S)-2-(3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
43) (R)-2-(3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;

44) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[(1S,5S)-1-(triflometyl)-3-aza-bixyclo[3.2,0]heptan-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
45) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[(1R,5R)-1-(triflometyl)-3-aza-bixyclo[3.2,0]heptan-3-yl]pyridin-3-carboxamit;
46) N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-2-((1R,5S)-6,6,7,7-tetraflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
47) 2-[(1S,6S)-7,7-diflo-6-metyl-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
48) 2-[(1R,6R)-7,7-diflo-6-metyl-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
49) 2-((1R,5S)-8,8-diflo-3-oxaoctan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
50) 2-((1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
51) 2-((1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
52) (R)-2-(1,1-diflo-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
53) (S)-2-(1,1-diflo-5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
54) 2-((1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
55) 2-((1S,6S)-7,7-diflo-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
56) 2-((1R,6R)-7,7-diflo-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
57) 2-[(1R,4R)-5,5-diflo-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
58) 2-[(1S,4S)-5,5-diflo-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
59) (R)-2-(4,4-diflo-2-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
60) (S)-2-(4,4-diflo-2-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
61) 2-((3R,4s,5S)-4-hydroxy-3,4,5-trimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
62) 2-((1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

63) 2-[(3S,4S)-4-hydroxy-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
64) 2-[(3S,4r,5R)-4-hydroxy-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
65) 2-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
66) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
67) 2-[3-(3,5-diflophenyl)-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
68) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[4-(triflometyl)-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
69) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
70) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-thiomorpholino-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
71) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[4-(triflometyl)phenyl]pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
72) 2-(3-benzyl-6,8-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
73) 2-[3,3-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
74) 2-(2,2-dimetylmorpholin-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
75) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[8-(triflometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]pyridin-3-carboxamit;
76) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-[4-(triflometoxy)isoindolin-2-yl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
77) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[2-[4-(triflometyl)phenyl]morpholin-4-yl]pyridin-3-carboxamit;
78) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
79) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
80) 2-(3-pyrazol-1-ylpyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
81) 2-[2-(4-flophenyl)-1-piperidyl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;

82) 2-(2,3,3a,5,6,6a-hexahydrofuro[3,2-b]pyrol-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
83) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[3-[4-(triflometyl)phenoxy]azetidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
84) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-2-[4-[3-(triflometyl)phenoxy]-1-piperidyl]pyridin-3-carboxamit;
85) 2-[4-(xyclopropylmetyl)-3-oxo-piperazin-1-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)pyridin-3-carboxamit;
86) N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
87) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
88) 2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
89) 2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
90) (S)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
91) (R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
92) 2-[(2R)-6,6-dimetyl-2-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
93) 2-(2,2-dimetyl-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
94) 2-[(7S)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
95) N-[2-(tert-butylsulfamoyl)-4-pyridyl]-5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)pyridin-3-carboxamit;
96) 2-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
97) 2-[(2R)-2-metyl-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
98) 2-(3-hydroxy-3-metyl-1-piperidyl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
99) 2-(6-flo-1,1-dimetyl-isoindolin-2-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
100) 2-(4,4-diflo-5-metylazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;

101) 5-clo-2-[(7R)-7-(diflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit;
102) 5-clo-2-[(7S)-7-(diflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyridin-3-carboxamit;
103) (R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
104) (S)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)nicotinamit;
105) 2-[(2S,7R)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl]-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
106) 2-((2R,7S)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
107) 2-((2R,7R)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
108) 2-((2S,7S)-2-metyl-7-(triflometyl)-1,4-oxazepan-4-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
109) (S)-5-clo-2-(2-(diflometyl)morpholino)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
110) (R)-5-clo-2-(2-(diflometyl)morpholino)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
111) N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-[(2S)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
112) (R)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)nicotinamit;
113) N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-2-[3-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]pyridin-3-carboxamit;
114) (S)-2-(3-xyanopyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
115) (R)-2-(3-xyanopyrolidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl-)nicotinamit;
116) 2-(4,4-diflo-3-metylazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
117) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
118) 2-((2R,6S)-2-etyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
119) 2-((2S,6R)-2-etyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

120) (R)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
121) (S)-2-(2,2-dimetyl-6-(triflometyl)-morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
122) 4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit;
123) 6-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
124) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
125) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
126) 2-(azepan-1-yl)-N-(6-sulfamoyl-2-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
127) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
128) N-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
129) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
130) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
131) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-metoxy-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
132) 2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)pyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
133) 2-[(3R)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)-pyridin-3-carboxamit;
134) 2-[(3S)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflo-metyl)-pyridin-3-carboxamit;
135) N-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[(3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetyl-1-piperidyl]-5-(triflo-metyl)-pyridin-3-carboxamit;
136) N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-2-[(1R,5S)-6,6,7,7-tetraflo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
137) 2-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-N-(2-metylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
138) 2-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-N-(2-xyano-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
139) (R)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;

140) (S)-N-(2-xyanopyridin-4-yl)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
141) 4-(2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)-picolinamit;
142) N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-2-[(3S)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
143) N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-2-[(3R)-4,4-diflo-3-metyl-1-piperidyl]-5-(triflometyl)-pyridin-3-carboxamit;
144) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metoxy-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
145) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
146) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
147) (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metyl)nicotinamit;
148) (S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metyl)nicotinamit;
149) (S)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
150) (R)-5-clo-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit;
151) 6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
152) 6-xyclobutyl-2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
153) 6-xyclobutyl-2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
154) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoyl-pyridin-4-yl)nicotinamit;
155) 6-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-4-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
156) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(diflometoxy)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
157) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
158) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;

159) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl) nicotinamit;
160) axit 4-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)pyridin-2-sulfonic;
161) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometoxy)nicotinamit
162) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
163) 5-(tert-butyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
164) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metyl)-nicotinamit;
165) 5-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-6-(triflo-metoxy)-nicotinamit;
166) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit;
167) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
168) 6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflo-metyl)nicotinamit;
169) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-flopyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
170) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-N-(2-metoxy-4-pyridyl)-4,6-dimetyl-pyridin-3-carboxamit;
171) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
172) 5-clo-2-(4,4-diflo-1-piperidyl)-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
173) 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
174) 5-clo-4,6-dimetyl-2-(1-piperidyl)-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
175) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metoxy-N-(5-sulfamoyl-3-pyridyl)pyridin-3-carboxamit;
176) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-xyano-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
177) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-metoxy-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
178) 2-(azepan-1-yl)-N-(5-metyl-3-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;

179) 2-(azepan-1-yl)-N-[5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
180) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-xyano-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
181) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-etylsulfonyl-4-pyridyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
182) 2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)-N-[5-(triflometyl)-3-pyridyl]pyridin-3-carboxamit;
183) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
184) 5-clo-4,6-dimetyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
185) 4-(2-(azepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit;
186) 5-bromo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
187) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-phenyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
188) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(piperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
189) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-(1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
190) N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
191) 5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)nicotinamit;
192) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;
193) 5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)nicotinamit;
194) 2-(azepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit; và
195) 2-(azepan-1-yl)-5-clo-4,6-dimetyl-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)nicotinamit;

hoặc muối dược dụng của chúng.

12. Hợp chất được chọn từ:

1) 5-clo-2-(4,4-difloxyclohexyl)-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
2) 5-clo-2-xycloheptyl-4,6-dimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit

3) 5-clo-3-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)pyrazin-2-carboxamit;
4) 5-clo-4,6-dimetyl-2-(4-metylxyclohexyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit; và
5) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N,4,6-trimetyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;

hoặc muối dược dụng của chúng.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng.

14. Hợp chất được chọn từ:

1) (S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
2) (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
3) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit;
4) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;
5) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
6) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2S,6R)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
7) 5-clo-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
8) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-6-(diflometyl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
9) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-5-flo-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
10) 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl) nicotinamit;
11) 5-clo-6-xyclobutyl-2-((3S,5R)-4,4-diflo-3,5-dimetylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit;
12) 4-(2-(4,4-difloazepan-1-yl)-5-(triflometyl)nicotinamido)picolinamit;
13) 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)nicotinamit; và
14) 2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;

hoặc muối dược dụng của chúng.

15. Hợp chất là (S)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit; hoặc muối dược dụng của chúng.

16. Hợp chất là (R)-2-(4,4-diflo-3-metylpiperidin-1-yl)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit; hoặc muối dược dụng của chúng.

17. Hợp chất là 5-clo-6-xyclobutyl-2-((2R,6S)-2-metyl-6-(triflometyl)morpholino)-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)-nicotinamit; hoặc muối dược dụng của chúng.

18. Hợp chất là 2-(4,4-diflo-piperidin-1-yl)-5-flo-6-metyl-N-(2-sulfamoylpyridin-4-yl)nicotinamit; hoặc muối dược dụng của chúng.

19. Hợp chất là 5-clo-6-xyclopropyl-2-(4,4-difloazepan-1-yl)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)nicotinamit; hoặc muối dược dụng của chúng.