



(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) 
1-0020930

(51)⁷ **C07D 413/14, 403/04, 413/04, A61K**
31/422, 31/4245

(13) **B**

(21) 1-2015-03444

(22) 24.03.2014

(86) PCT/EP2014/055797 24.03.2014

(87) WO2014/154612 02.10.2014

(30) 13161176.6 26.03.2013 EP

(45) 27.05.2019 374

(43) 25.01.2016 334

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

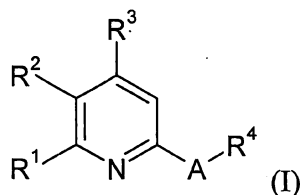
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) GAVELLE, Olivier (FR), GRETHER, Uwe (DE), KIMBARA, Atsushi (JP),
NETTEKOVEN, Matthias (DE), ROEVER, Stephan (DE), ROGERS-EVANS, Mark
(GB), ROMBACH, Didier (FR), SCHULZ-GASCH, Tanja (DE)

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT PYRIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA NÓ**

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



trong đó A và R¹ đến R⁴ được xác định như trong phần mô tả và trong các điểm
yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu cơ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể là hợp chất là chất chủ vận được ưu tiên của thụ thể Cannabinoit 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể canabinoit là một nhóm thụ thể màng tế bào thuộc siêu họ thụ thể bắt cặp với protein G. Hiện có hai nhóm phụ đã biết, được gọi là thụ thể canabinoit 1 (CB1) và thụ thể canabinoit 2 (CB2). Thụ thể CB1 chủ yếu được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương (tức là trong hạnh nhân tiểu não, hải mã) và có mặt với lượng ít hơn ở ngoại biên. CB2, mà được mã hóa bởi gen CNR2, được biểu hiện phần lớn ở ngoại vi, trên các tế bào của hệ miễn dịch, như các đại thực bào và các tế bào T (Ashton, J. C. et al. Curr Neuropharmacol 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42), và trong hệ thống dạ dày ruột non (Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). Thụ thể CB2 cũng được phân bố rộng khắp trong não, ở đó nó được tìm thấy chủ yếu trên tế bào vi thần kinh đệm và không phải các noron (Cabral, G. A. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

Sự quan tâm đối với các chất chủ vận thụ thể CB2 vẫn tiếp tục gia tăng trong thập kỷ qua (hiện nay có từ 30 đến 40 đơn xin cấp patent/năm) do trên thực tế là một vài hợp chất trước đó đã được chỉ ra là có tác dụng có lợi trên các mô hình tiền lâm sàng đối với nhiều bệnh ở người bao gồm chứng đau mạn tính (Beltramo, M. Mini R  v Med Chem 2009, 9(1), 11-25), xơ vữa động mạch (Mach, F. et al. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), điều hòa khối lượng xương (Bab, I. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8), viêm thần kinh (Cabral, G. A. et al. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), bệnh xơ hóa toàn thân (Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-

6), bệnh xơ hóa gan (Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

Tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu (I/R) là nguyên nhân chính gây phá hủy mô xuất hiện ở các tình trạng bệnh lý như đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, tim phổi nhân tạo và các phẫu thuật mạch khác, và cấy ghép cơ quan, cũng như là cơ chế chính gây phá hủy bộ phận cuối dây thần kinh cảm giác, gây biến chứng sốc tuần hoàn ở nhiều căn bệnh khác nhau. Tất cả các tình trạng bệnh lý này được đặc trưng bởi sự phá vỡ hệ thống cung cấp máu bình thường, dẫn đến việc cung cấp oxy không đủ cho mô. Quá trình tái cấp oxy, ví dụ, tái tưới máu là giải pháp điều trị cuối cùng để khôi phục việc cung cấp oxy bình thường cho mô. Tuy nhiên, máu thiếu oxy và các dưỡng chất dẫn tới các tình trạng bệnh trong đó nếu phục hồi tuần hoàn sẽ dẫn đến gây tổn thương cho mô. Tổn thương tái tưới máu một phần là do đáp ứng viêm của các mô tổn thương. Các bạch cầu, được cung cấp cho vùng này khi máu tuần hoàn trở lại, sẽ giải phóng chất mang yếu tố viêm như intolokin cũng như các gốc tự do để đáp ứng với việc mô bị tổn thương. Dòng chảy của máu được khôi phục sẽ đưa oxy trở lại các tế bào, gây tổn thương cho protein tế bào, ADN, và màng sinh chất.

Hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu cục bộ và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua không gây chết xảy ra trong một cơ quan hoặc một mô, tạo ra tính đề kháng với các tổn thương do tái tưới máu và thiếu máu cục bộ “gây chết” trong cơ quan hoặc mô từ cách xa nơi xảy ra hiện tượng này. Cơ chế thực sự mà thông qua đó chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu thoáng qua diễn ra ở cơ quan hoặc mô tạo ra khả năng bảo vệ hiện chưa được biết đến mặc dù một vài giả thuyết đã được đưa ra.

Giả thuyết về thể dịch cho rằng các chất nội sinh (như adenosin, bradykinin, opioit, CGRP, endocanabinoit, Angiotensin I hoặc một số chất khác như yếu tố thể dịch chưa xác định được) được tạo ra trong cơ quan hoặc mô từ xa đi vào dòng máu và hoạt hóa thụ thể tương ứng của nó trong mô đích và do đó khôi phục các quá trình bảo vệ tim mạch khác nhau trong tế bào mà thường xuất hiện cùng với hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu cục bộ.

Các số liệu gần đây cho thấy các endocannabinoid và các thụ thể của chúng, cụ thể CB2 là có thể có liên quan đến hiện tượng tiền thích nghi này và góp phần ngăn ngừa tổn thương do tái tưới máu gây ra bằng cách điều hòa giảm đáp ứng viêm (Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62). Cụ thể, các nghiên cứu gần đây sử dụng chất chủ vận công cụ CB2 đã chứng minh được hiệu lực của chất chủ vận này trong việc làm giảm tổn thương I/R trong tim (Defer, N. et al. Faseb J 2009, 23(7), 2120-30), não (Zhang, M. et al. J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96), gan (Batkai, S. et al. Faseb J 2007, 21(8), 1788-800) và thận (Feizi, A. et al. Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10).

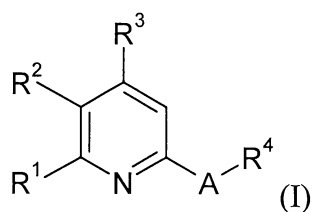
Ngoài ra, trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều tài liệu chỉ ra rằng CB2 cũng có thể đáng quan tâm trong việc thiết lập tình trạng tiền mạn tính và mạn tính. Việc điều hòa tăng đặc hiệu đối với CB1 và CB2 có liên quan trong mô hình động vật mắc bệnh mạn tính có liên quan đến bệnh xơ hóa (Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. et al. Liver Int 2009, 29(5), 678-85) với biểu hiện CB2 liên quan trong các nguyên bào xơ cơ, các tế bào này chịu trách nhiệm cho tiến trình xơ hóa.

Trên thực tế, việc hoạt hóa thụ thể CB2 bằng chất chủ vận CB2 chọn lọc đã được chỉ ra là tạo ra tác dụng chống xơ hóa ở bệnh xơ cứng toàn thân lan tỏa (Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) và thụ thể CB2 đóng vai trò như đích quan trọng trong chứng xơ hóa da thử nghiệm (Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) và trong sinh lý bệnh ở gan, bao gồm chứng xơ hóa liên quan đến các bệnh gan mạn tính (Lotersztajn, S. et al. Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Các hợp chất theo sáng chế liên kết và điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính thấp hơn đối với thụ thể CB1.

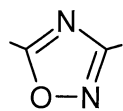
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):

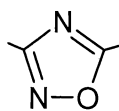


trong đó:

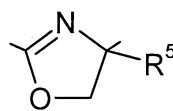
A là A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 hoặc A8



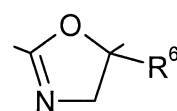
A1



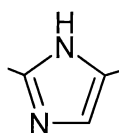
A2



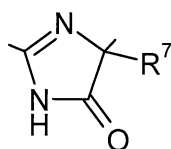
A3



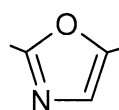
A4



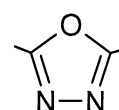
A5



A6



A7



A8

;

R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là halogen, xycloalkyl, haloazetidiny, 6-oxa-1-aza-spiro[3.3]heptyl hoặc alkylsulfonyl;

R^3 là $-OR^8$, pyrrolidiny, halopyrrolidiny, hydroxypyrrolidiny, morpholiny, xycloalkylsulfonyl, alkoxyazetidiny, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptyl hoặc 2-oxa-7-azaspiro[3.4]heptyl;

R^4 là hydro, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, hydroxyxycloalkyl, alkylxycloalkyl, aminocacbonylxycloalkyl, phenyl, phenylalkyl, alkyloxetanyl, azetidiny hoặc aminooxetanyl;

R^5 là hydro, alkyl hoặc alkyloxadiazolyl;

hoặc R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo ra xycloalkyl;

R^6 là alkyl;

R^7 là alkyl; và

R^8 là haloalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, halophenyl, oxetanyl, oxetanylalkyl, alkyloxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl, alkylsulfonylphenyl, alkylpyrolidinyl, alkylpyrolidinylalkyl, azetidiny, morpholinylalkyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinylalkyl, piperidinyl, piperidinylalkyl, alkylpiperidinylalkyl, alkylpiperidinyl, dialkylaminoalkyl, pyridinylalkyl, halooxetanylalkyl, dialkyloxazolylalkyl, alkyloxazolylalkyl, halopyridinylalkyl hoặc morpholinyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Hợp chất có công thức (I) đặc biệt có tác dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa, ví dụ, chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc tiểu đường, chứng tăng nhãn áp, chứng tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, chứng teo thể địa lý, bệnh đái tháo đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thải loại mảnh ghép khác loài cấp tính, bệnh thận do mảnh ghép khác loài mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ.

Hợp chất có công thức (I) đặc biệt có tác dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh vồng mạc tiểu đường, chứng tắc tĩnh mạch vồng mạc hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là nhóm

alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C_1 - C_8 alkyl mạch thẳng và mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl đồng phân, hexyl đồng phân, heptyl đồng phân và octyl đồng phân, cụ thể là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl, cụ thể hơn là metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert.-butyl và isopentyl. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl, etyl, isopropyl, isobutyl và tert.-butyl, cụ thể là metyl, etyl và tert.-butyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ vòng xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon và cụ thể là vòng xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Các ví dụ cụ thể về “xycloalkyl” là xyclopropyl, xyclopentyl và xyclohexyl, cụ thể là xyclopropyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ “alkoxy”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm có công thức alkyl-O-, trong đó thuật ngữ “alkyl” có ý nghĩa cho trước, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy. “Alkoxy” cụ thể là metoxy, etoxy và butoxy, và cụ thể là metoxy và butoxy.

Thuật ngữ “oxy”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm -O-.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ việc thay thế của nhóm đó bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là từ một đến bốn halogen, tức là một, hai, ba hoặc bốn halogen. “Halogen” cụ thể là flo.

Thuật ngữ “haloalkyl”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là một đến ba halogen. “Haloalkyl” cụ thể là trifloetyl, triflometyl, triflopropyl và difloetyl, cụ thể hơn là trifloetyl và difloetyl.

“Halophenyl” cụ thể là flophenyl. Haloazetidinyl cụ thể là difloazetidinyl, cụ thể là 3,3-diflo-azetidin-1-yl. Halopyrolidinyl cụ thể là diflopyrolidinyl, cụ thể là 3,3-diflo-pyrolidin-1-yl, hoặc tetraflopyrolidinyl, cụ thể là 3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl. Halooxetanyl cụ thể là flooxetanyl. Halopyridinyl cụ thể là flopyridinyl.

Thuật ngữ “hydroxyl” và “hydroxy”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “cacbonyl”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “amin”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm amin bậc một (-NH₂), nhóm amin bậc hai (-NH-), nhóm amin bậc ba (-N-).

Thuật ngữ “sulfonyl”, một mình hoặc ở dạng kết hợp, dùng để chỉ nhóm -S(O)₂-.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà có hiệu quả sinh học và hiệu quả mong muốn khác. Các muối được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-ethylpiperidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dụng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

"Este được dụng" nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este có thể chấp nhận về mặt sinh lý và không bền về mặt chuyển hóa, như các metoxymethyl este, các methylthiomethyl este và các pivaloyloxymethyl este. Ngoài ra, các chất tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I), tương tự với

các este không bền về mặt chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả ví dụ trong: “Protective Groups in Organic Chemistry” bởi T. W. Greene và P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quyết định áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethyl carbamat (Fmoc), 2-trimetylsilyl ethyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-metoxycarbonyloxycarbonyl (Moz).

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một vài tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của các raxemat đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ “nguyên tử cacbon không đối xứng” nghĩa là nguyên tử cacbon có bốn phần tử thế khác nhau. Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I), trong đó A là A1 hoặc A2;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là hydro hoặc clo;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là hydro;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R² là xycloalkyl, bishalo-azetidinyl hoặc alkylsulphonyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R² là xycloalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là xyclopropyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-OR^8$ hoặc pyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-OR^8$;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là alkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là butyl, cụ thể là tert.-butyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là hydro, etyl hoặc metyloxadiazolyl, hoặc R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo ra xyclohexyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là methyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^7 là methyl hoặc isopropyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là haloalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, halophenyl, oxetanyl, oxetanylalkyl, alkyloxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl, alkylsulfonylphenyl, alkylpyrolidinyl, alkylpyrolidinylalkyl, azetidiny, morpholinylalkyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinylalkyl, piperidinyl, piperidinylalkyl, alkylpiperidinylalkyl, alkylpiperidinyl, dialkylaminoalkyl, pyridinylalkyl, halooxetanylalkyl, dialkyloxazolylalkyl hoặc alkyloxazolylalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là haloalkyl, alkoxyalkyl, halophenyl, alkylsulphonyl, sulphonylphenyl, alkylpyrolidinyl, alkoxyalkylpyrolidinyl, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptanyl, alkyloxetanylalkyl, oxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl, tetrahydropyranyl hoặc alkyloxadiazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là haloalkyl, alkoxyalkyl, halophenyl, alkyloxetanylalkyl, oxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl hoặc tetrahydropyranyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là triflometyl, etoxyetyl, metoxybutyl, flophenyl, oxetanylmetyl, metyloxetanylmetyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylmetyl hoặc tetrahydropyranyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là haloalkyl, alkoxyalkyl, halophenyl, alkyloxetanylalkyl, oxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl, tetrahydropyranyl, halopyridinylalkyl hoặc morpholiny; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là triflometyl, etoxyetyl, metoxybutyl, flophenyl, oxetanylmetyl, metyloxetanylmetyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylmetyl, tetrahydropyranyl, difloetyl, flopyridinylmetyl hoặc morpholiny.

R^4 cụ thể là metyl, etyl, isopropyl, tert.-butyl, triflometyl, xyclopropyl, xyclopentyl, metylxyclopropyl, aminocacbonylxyclopropyl, hydroxymetyl, hydroxypropyl, hydroxyxyclopropyl, metoxymetyl, phenyl, phenylmetyl, metyloxetanyl, azetidiny, metyloxetanyl và aminooxetanyl.

Trong phần định nghĩa về R^4 , tert.-butyl là butyl cụ thể.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopentyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-benzyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxyl)pyridin-2-yl]-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol;

5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4,4-diethyl-5H-1,3-oxazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-ethyl-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopropyl-5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methanol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol;

(4S)-4-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-oxazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4-ethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en;

1-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-methylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol;

1-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-carboxamit;

2-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propan-2-ol;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]-4,4-diethyl-5H-1,3-oxazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-methyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol;

5-(azetidin-3-yl)-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]-4,4-diethyl-5H-1,3-oxazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en;

5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmethoxy)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-methylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol;

1-[6-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan;

3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;

1-[3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol;

3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5,5-dimetyl-4H-1,3-oxazol;

5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmetoxy)-5-metylsulfonylpyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;

1-[3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol;

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(4-flophenyl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metylpyrolidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

3-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-amin;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-(5-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin;

5-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,3-oxazol;

2-[5-xylopropyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-4-methyl-4-propan-2-yl-1H-imidazol-5-one;

5-tert-butyl-3-[5-methylsulfonyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-xylopropyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-4-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-one;

2-[5-xylopropyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-4-methyl-4-(2-methylpropyl)-1H-imidazol-5-one;

2-[5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-4-methyl-4-propan-2-yl-1H-imidazol-5-one;

5-tert-butyl-3-[5-chloro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-chloro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-5-xylopropyl-1,2,4-oxadiazol;

5-xylopropyl-3-[5-xylopropyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

1-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xylopropylpyridin-4-yl]pyrrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-[5-xylopropyl-4-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xylopropyl-4-(4-methylsulfonylphenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

7-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xylopropylpyridin-4-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;

5-tert-butyl-3-[5-xylopropyl-4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

4-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xylopropylpyridin-4-yl]morpholin;

5-tert-butyl-3-(5-xylopropyl-4-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;

- 5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-xyclopropylsulfonylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxiazetid-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 6-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-etoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metoxybutan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[2-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]etoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[1-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]propan-2-yloxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metoxypropan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxybutoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-etylpyrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-propan-2-ylpyrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-piperidin-1-yletoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-piperidin-1-ylpropan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(1-methylpiperidin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-ethylpiperidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxy-N,N-diethylpropan-1-amin;

3-[[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxymethyl]morpholin;

4-[2-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxyethyl]morpholin;

5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-piperidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metylsulfonylphenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-5H-1,3-oxazol-4-yl]-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-(6-clo-5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[6-clo-5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol; và

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-etoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxybutoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

và

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol.

Sáng chế còn đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(pyridin-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol; và

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol.

Sáng chế còn đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol; và

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol.

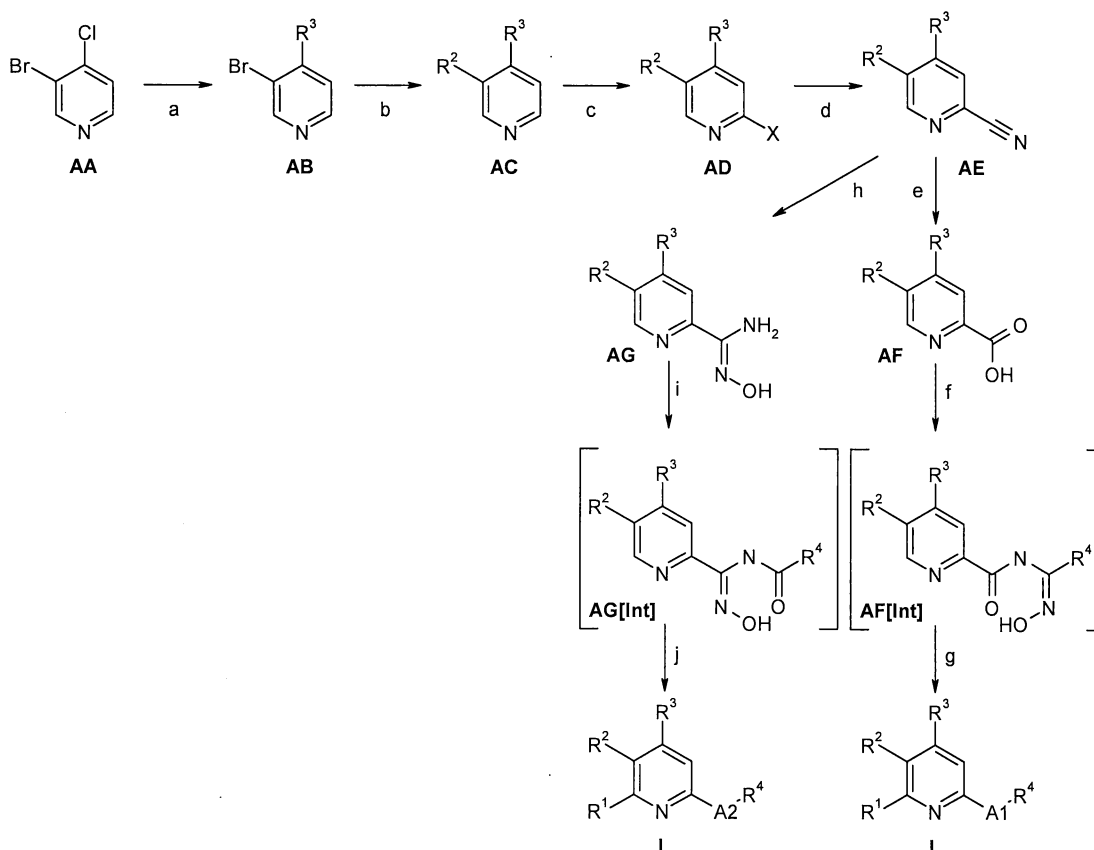
Quá trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) có thể, ví dụ, được thực hiện theo các sơ đồ sau.

Trừ khi có quy định khác, R^2 đến R^8 và A trong các sơ đồ sau có nghĩa như được xác định trên đây. Trong các sơ đồ từ sơ đồ 1 đến sơ đồ 15, R^1 là hydro; trong sơ đồ 16, R^1 là halogen.

Theo quy trình theo sơ đồ 1, hợp chất AA có thể được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu. AA mua được trên thị trường, được mô tả trong tài liệu sáng chế hoặc có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất AB có thể được điều chế từ AA bằng cách cho phản ứng với rượu được thể thích hợp như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua, có hoặc không có dung môi không phản ứng, ví dụ, dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi (bước a).

Sự biến đổi của hợp chất AB thành hợp chất AC có thể được thực hiện bằng cách liên hợp các loại kim loại xycloalkyl được thể thích hợp (ví dụ, trifloborat $[BF_3]^-K^+$, axit boronic $B(OH)_2$ hoặc pinacol este của axit boronic) (bước b), ví dụ, muối organotrifloborat kali với sự có mặt của chất xúc tác paladi như paladi(II)axetat/butyl-1-adamantylphosphin và bazơ như xesi cacbonat trong dung môi không phản ứng như toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, hoặc axit arylboronic hoặc este của axit arylboronic với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, cụ thể là chất xúc tác paladi và cụ thể hơn là hỗn hợp paladi(II)axetat/triphenylphosphin hoặc phức chất paladi(II)clorua-dppf (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen) và bazơ như trietylamin, natri cacbonat hoặc kali phosphat trong dung môi không phản ứng như dimetylformamit, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc dimetoxyetan.



AC có thể được halogen hóa chọn lọc ở vị trí 2 để tạo ra AD ví dụ, bằng cách xử lý N,N-dimetyletanolamin bằng butyl lithi trên AC, sau đó là bổ sung nguồn brom, ví dụ, 1,2-dibromotetracloetan (bước c).

Hợp chất AE có thể được điều chế từ AD bằng cách bổ sung nguồn xyanua, ví dụ, kẽm xyanua hoặc đồng xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi như paladi triphenylphosphin tetrakis hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và dppf, trong dung môi như DMF hoặc dioxan và được hồi lưu đến nhiệt độ điểm sôi dung môi (bước d).

Việc thủy phân hợp chất AE tạo ra được axit picolinic AF và có thể được thực hiện trong môi trường axit hoặc bazơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng dung dịch nước chứa axit clohydric ở nhiệt độ 100°C (bước e).

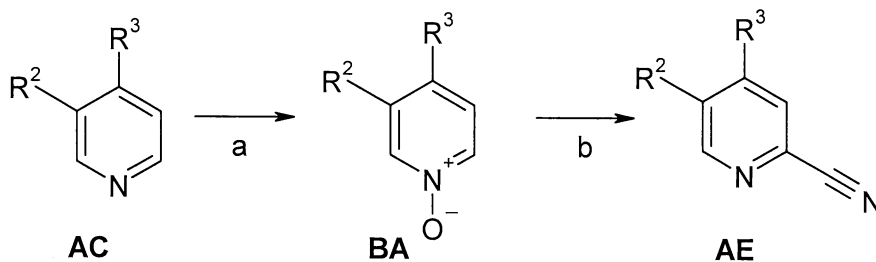
Hợp chất có công thức I với A1, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức AF bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với hydroxyamidin được thể thích hợp mua được trên thị trường thu được sản phẩm trung gian AF[Int](bước f), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF(bước g).

Hợp chất AE có thể được biến đổi thành AG bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ như trietylamin (bước h).

Đóng vòng thành hợp chất I bằng A2 có thể được thực hiện bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với axit carboxylic được thể thích hợp mua được trên thị trường để tạo ra sản phẩm trung gian AG[Int](bước i), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF (bước j).

Theo một cách khác, theo quy trình theo sơ đồ 2, hợp chất BA có thể được điều chế từ AC bằng cách oxy hóa bằng chất phản ứng oxy hóa thích hợp trong các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit 3-clo perbenzoic trong diclometan ở nhiệt độ môi trường (bước a).

Sơ đồ 2

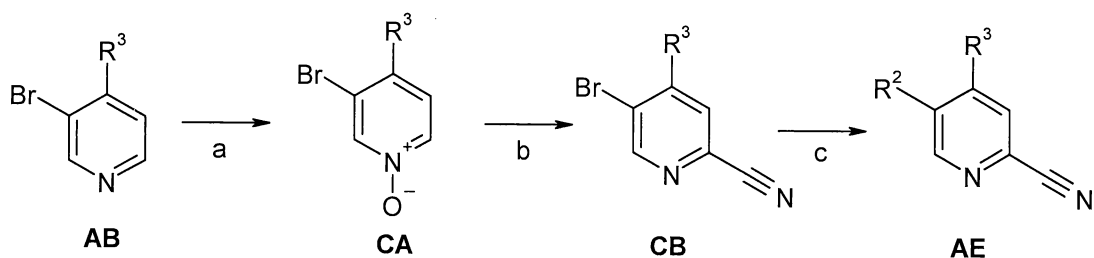


Sau đó, hợp chất AE có thể được điều chế từ BA bằng phương pháp xyanua hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như xử lý bằng trimethylsilancarbonitril, sau đó là bổ sung dimethylcarbamic clorua trong dung môi như DCM.

Hợp chất AE có thể được biến đổi tiếp thành hợp chất I bằng A1 hoặc A2, như được mô tả trong sơ đồ 1, bước e và f hoặc g và h.

Theo một cách khác, theo sơ đồ 3, cụ thể là khi R^2 là phần tử thế nhạy với sự oxy hóa như các nhóm có nitơ, hợp chất CA có thể được điều chế từ AB bằng cách oxy hóa với chất phản ứng oxy hóa thích hợp trong các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (bước a), ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit 3-cloperbenzoic trong diclometan ở nhiệt độ môi trường.

Sơ đồ 3

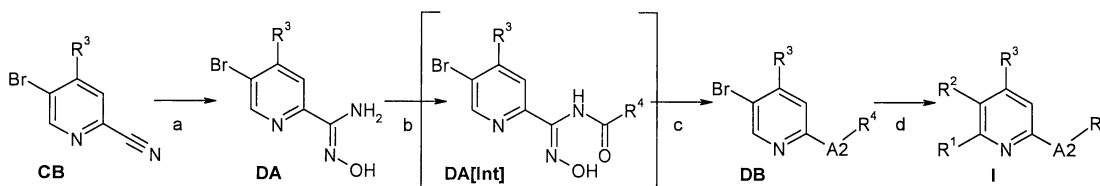


Hợp chất CB sau đó có thể được điều chế từ CA bằng phương pháp xyanua hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như xử lý bằng trimethylsilancacbonitril, sau đó là bổ sung dimethylcarbamic clorua trong dung môi như DCM (bước b).

Hợp chất AE có thể thu được từ hợp chất CB bằng cách thế bằng amin hoặc muối của amin như difloazetidin hydroclorua, sử dụng các điều kiện phản ứng Buchwald đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (bước c), như Cs₂CO₃, paladi axetat và BINAP trong dung môi như toluen trong điều kiện hồi lưu.

Hợp chất AE có thể còn được biến đổi thành hợp chất I bằng A1 hoặc A2, như được mô tả trong sơ đồ 1, bước e và f hoặc g và h.

Theo một cách khác, theo quy trình theo sơ đồ 4, hợp chất DA có thể được điều chế từ CB bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như DCM (bước a).



Quá trình đóng vòng của hợp chất DA thành hợp chất DB bằng dị vòng loại A2 có thể được thực hiện bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với axit carboxylic được thể thích hợp mua được trên thị trường để tạo ra sản phẩm trung gian DA[Int](bước b), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF (bước c).

Hợp chất I có thể thu được từ hợp chất DB bằng cách thế bằng amin hoặc muối của amin như difloazetidin hydroclorua, sử dụng các điều kiện phản ứng Buchwald đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (bước d), như Cs_2CO_3 , paladi axetat và BINAP trong dung môi như toluen trong điều kiện hồi lưu.

Hợp chất AE có thể được biến đổi tiếp thành hợp chất I bằng dị vòng loại A2 bằng cách liên hợp R^2 , trong đó R^2 là mạch alkyl sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong sơ đồ 1 bước b; hoặc R^2 là amin hoặc muối tương ứng sử dụng các điều kiện phản ứng Buchwald như được mô tả trong sơ đồ 3 bước c.

Theo quy trình theo sơ đồ 5, hợp chất EA có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu. EA mua được trên thị trường, được mô tả trong tài liệu sáng chế hoặc có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

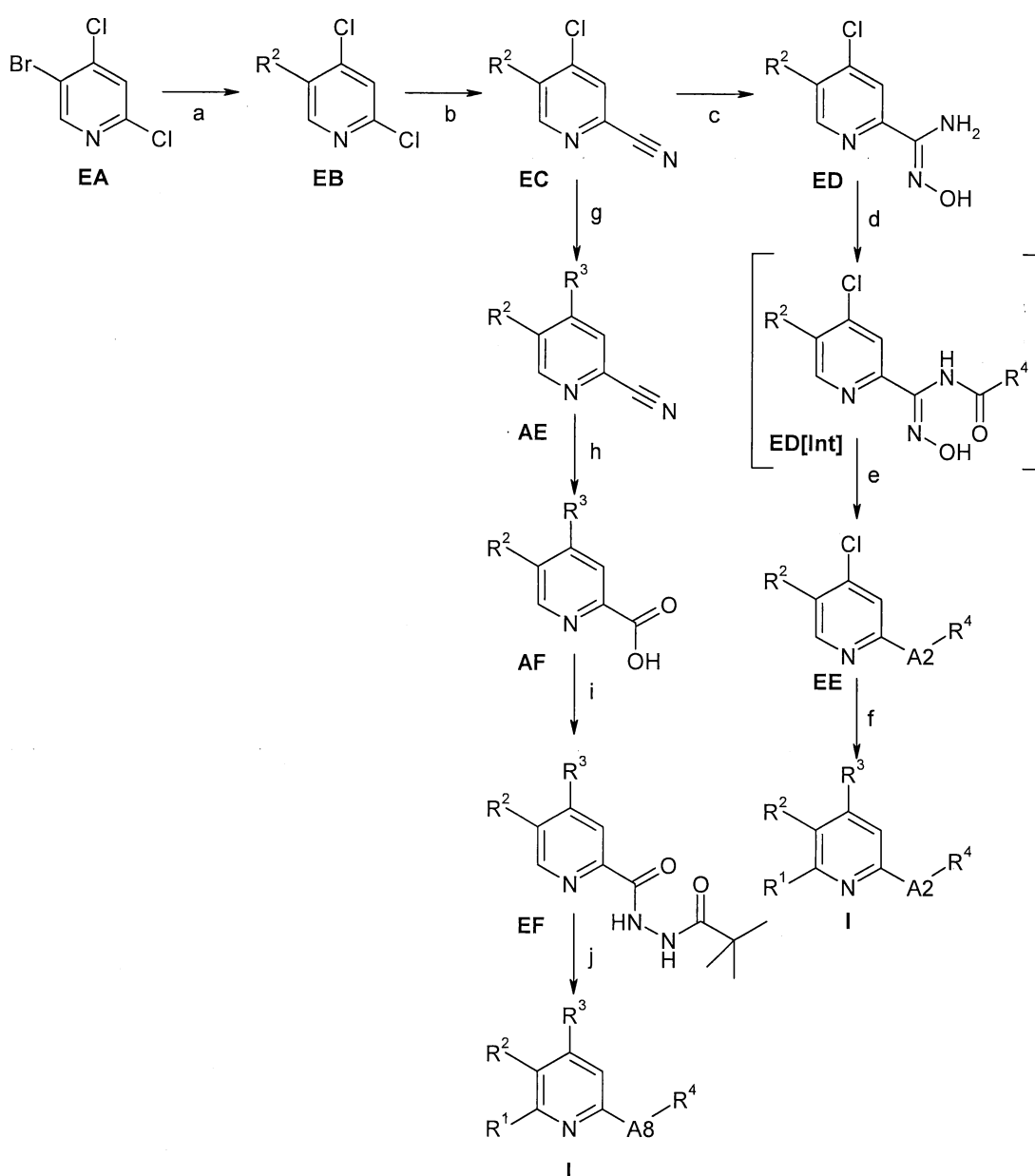
Hợp chất EB có thể thu được từ hợp chất EA (bước a) bằng cách liên hợp với mạch alkyl sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong sơ đồ 1 bước b.

Hợp chất EC có thể được điều chế từ EB bằng phương pháp phản ứng xyanua hóa, ví dụ, kẽm xyanua hoặc đồng xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi như paladi triphenylphosphin tetrakis hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và dppf, trong dung môi như DMF hoặc dioxan và được hồi lưu đến nhiệt độ điểm sôi dung môi (bước b).

Hợp chất EC có thể được biến đổi thành ED bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như DCM (bước c).

Quá trình đóng vòng của hợp chất ED thành hợp chất EE bằng dị vòng loại A2 có thể được thực hiện bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với axit carboxylic được thế thích hợp mua được trên thị trường để tạo ra sản phẩm trung gian ED[Int] (bước d), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF (bước e).

Sơ đồ 5



Hợp chất I có thể thu được từ hợp chất EE (bước f) bằng phản ứng với rượu được thể thích hợp như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua, có hoặc không có dung môi không phản ứng, ví dụ, dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi; hoặc bằng phản ứng với amin được thể thích hợp bằng cách sử dụng bazơ như Cs_2CO_3 trong dung môi có điểm sôi cao như etylen glycol hoặc theo một cách khác sử dụng các điều kiện phản ứng Buchwald đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như Cs_2CO_3 , paladi axetat và BINAP trong dung môi như toluen trong điều kiện hồi lưu.

Hợp chất AE có thể được điều chế từ hợp chất EC (bước g) bằng phản ứng với rượu được thể thích hợp như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua, có hoặc không có dung môi không phản ứng, ví dụ, dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Thủy phân hợp chất AE tạo ra axit picolinic AF và có thể được thực hiện trong điều kiện axit hoặc bazơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, với dung dịch nước của axit clohydric ở nhiệt độ 100°C (bước h).

Hợp chất có công thức EF có thể được điều chế từ hợp chất có công thức AF bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với hydrazit được thể thích hợp mua được trên thị trường, trong dung môi thích hợp (bước i).

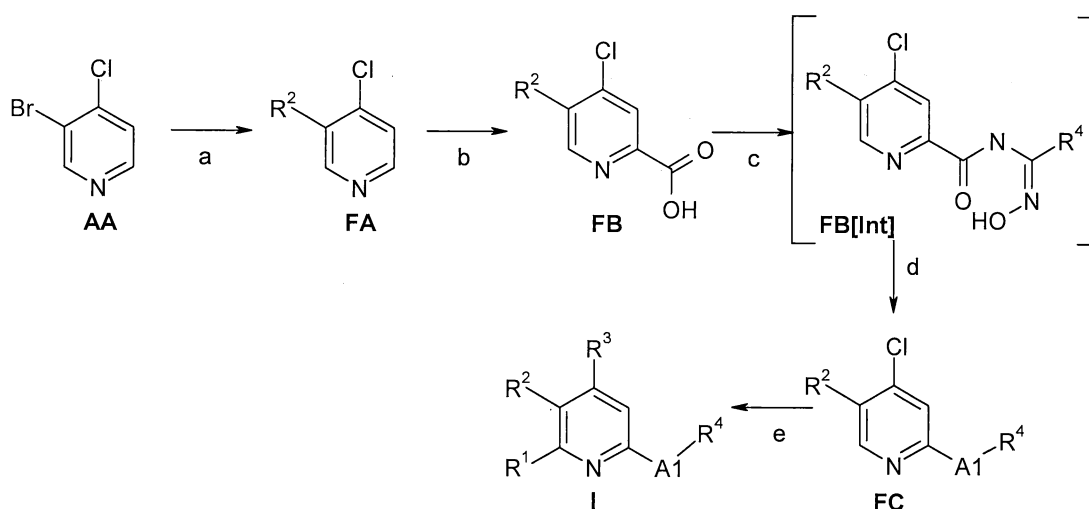
Quá trình đóng vòng của hợp chất EF thành hợp chất I bằng dị vòng loại A8 có thể được thực hiện bằng phương pháp khử nước (bước j) đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, xử lý hợp chất EF bằng hỗn hợp phản ứng của anhydrit triflometansulfonic và triphenylphosphin oxit trong dung môi như DCM.

Theo quy trình theo sơ đồ 6 (bước a), hợp chất FA có thể thu được từ hợp chất AA bằng cách liên hợp R^2 , trong đó R^2 là mạch alkyl sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong sơ đồ 1 bước b.

Hợp chất FA có thể được cacbonyl hóa chọn lọc ở vị trí 2 để tạo ra hợp chất FB bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách xử lý N,N-dimetyletanolamin bằng butyl lithi trên AC, sau đó là bổ sung nguồn cacbon dioxit, ví dụ, đá khô (bước b).

Hợp chất FC (với A1), có thể được điều chế từ hợp chất FB bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với hydroxyamidin được thể thích hợp mua được trên thị trường để tạo ra sản phẩm trung gian FB[Int] (bước c), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF (bước d).

Sơ đồ 6

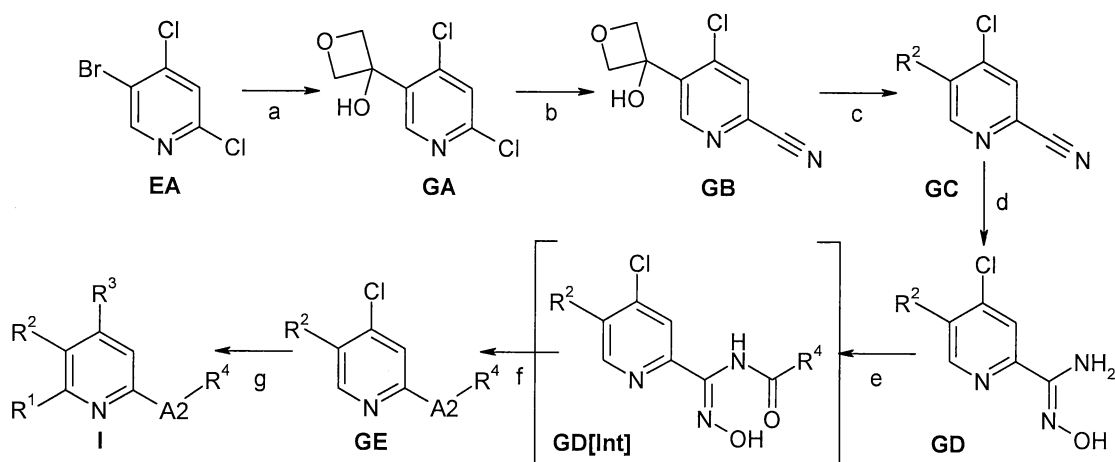


Hợp chất I (với A1) có thể được điều chế từ hợp chất FC bằng phản ứng với rượu được thể thích hợp như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua, có hoặc không có dung môi không phản ứng, ví dụ, dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi (bước e).

Theo quy trình theo sơ đồ 7 (bước a), hợp chất GA có thể thu được từ hợp chất EA bằng cách liên hợp với oxetan-3-on sử dụng phương pháp phản ứng Grignard đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, phức chất isopropyl magie clorua lithi clorua trong dung môi như THF.

Hợp chất GB có thể được điều chế từ GA bằng phương pháp phản ứng xyanua hóa, ví dụ, kẽm xyanua hoặc đồng xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi như paladi triphenylphosphin tetrakis hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và dppf, trong dung môi như DMF hoặc dioxan và được hồi lưu đến nhiệt độ điểm sôi dung môi (bước b).

Sơ đồ 7



Hợp chất GC có thể được điều chế từ GB bằng cách biến đổi hydroxy thành flo sử dụng chất phản ứng flo hóa, như DAST (bước c).

Hợp chất GC có thể được biến đổi thành GD bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như DCM (bước d).

Quá trình đóng vòng của hợp chất GD tạo ra hợp chất GE bằng dị vòng loại A2 có thể được thực hiện bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với axit carboxylic được thể thích hợp mua được trên thị trường để tạo ra sản phẩm trung gian GD[Int] (bước e), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF (bước f).

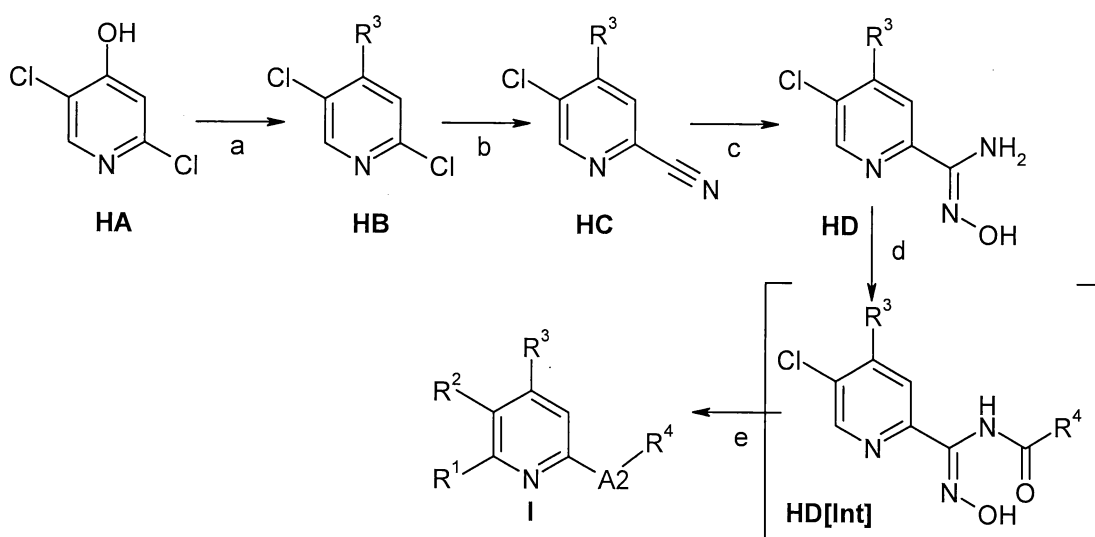
Hợp chất I (với A2) có thể thu được từ hợp chất GE (bước g) bằng phản ứng với rượu được thể thích hợp như được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua, có hoặc không có dung môi không phản ứng, ví dụ,

dimethylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Theo quy trình theo sơ đồ 8, hợp chất HA có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu. HA hoặc mua được trên thị trường, được mô tả trong tài liệu sáng chế hoặc có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất HB có thể được điều chế từ HA bằng phản ứng với mạch alkyl được thế thích hợp với nhóm rời chuyển, ví dụ, halogen hoặc triflat, với sự có mặt của bazơ, ví dụ, natri hydrua, trong dung môi, ví dụ, dimethylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi (bước a).

Sơ đồ 8



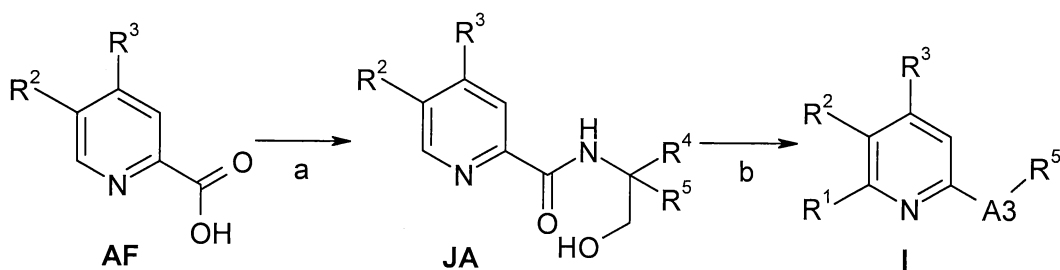
Hợp chất HC có thể được điều chế từ HB bằng phương pháp phản ứng xyanua hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, kẽm xyanua hoặc đồng xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi như paladi triphenylphosphin tetrakis hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và dppf, trong dung môi như DMF hoặc dioxan và được hồi lưu đến nhiệt độ điểm sôi dung môi (bước b).

Hợp chất HC có thể được biến đổi thành HD bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ như triethylamin trong dung môi như DCM (bước c).

Quá trình đóng vòng của hợp chất HD tạo ra hợp chất I, bằng dị vòng loại A2 và $R^2 = \text{clo}$, có thể được thực hiện bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với axit carboxylic được thể thích hợp mua được trên thị trường để tạo ra sản phẩm trung gian HD[Int] (bước d), sau đó là gia nhiệt để đóng vòng thành vòng oxadiazol trong dung môi có điểm sôi cao như DMF (bước e).

Theo quy trình theo sơ đồ 9, hợp chất JA có thể thu được từ hợp chất AF bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với amin được thể thích hợp mua được trên thị trường, trong dung môi thích hợp như DCM (bước a).

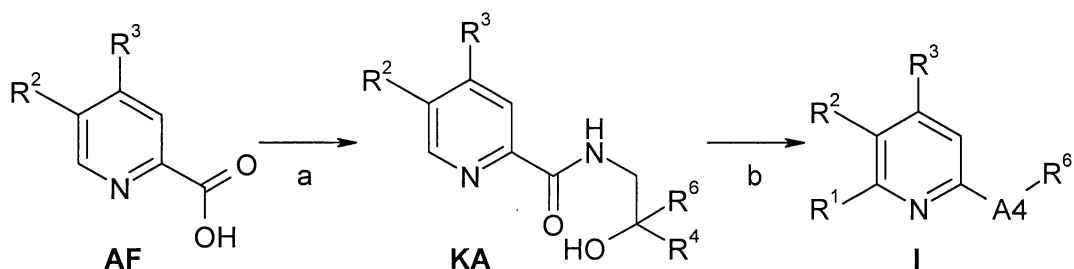
Sơ đồ 9



Quá trình đóng vòng của hợp chất JA tạo ra hợp chất I bằng dị vòng loại A3 có thể được thực hiện bằng phương pháp khử nước (bước b) đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, sử dụng chất phản ứng khử nước nhẹ như chất phản ứng Burgess trong dung môi như THF.

Theo quy trình theo sơ đồ 10 (bước a), hợp chất KA có thể thu được từ hợp chất AF bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với amin được thể thích hợp mua được trên thị trường, trong dung môi thích hợp như DCM (bước a).

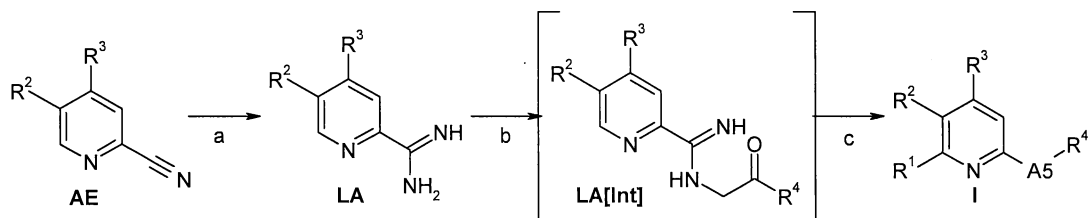
Sơ đồ 10



Việc tạo hợp chất KA để tạo ra hợp chất I bằng dị vòng loại A4 có thể được thực hiện bằng phương pháp ngưng tụ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như sử dụng axit metansulfonic, trong dung môi như DCM (bước b).

Theo quy trình theo sơ đồ 11 (bước a), hợp chất LA có thể thu được từ hợp chất AE bằng phương pháp tạo amidin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, hợp chất bằng hỗn hợp phản ứng của trimetyl nhôm trên amoni clorua trong dung môi như toluen.

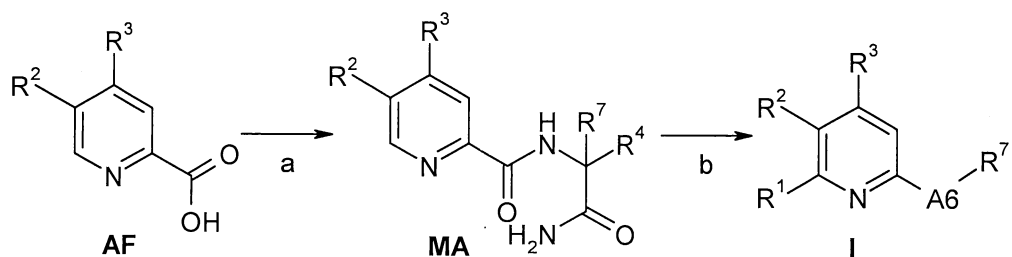
Sơ đồ 11



Việc biến đổi hợp chất LA thành hợp chất I bằng dị vòng loại A5 có thể được thực hiện bằng phương pháp liên hợp với alpha halogeno keton được thể thích hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, sử dụng bazơ như DBU trong dung môi như etanol để tạo ra sản phẩm trung gian LA[Int] (bước b), và gia nhiệt để đóng vòng (bước c).

Theo quy trình theo sơ đồ 12, hợp chất MA có thể thu được từ hợp chất AF (bước a) bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với amin được thể thích hợp, trong dung môi thích hợp như THF (bước a).

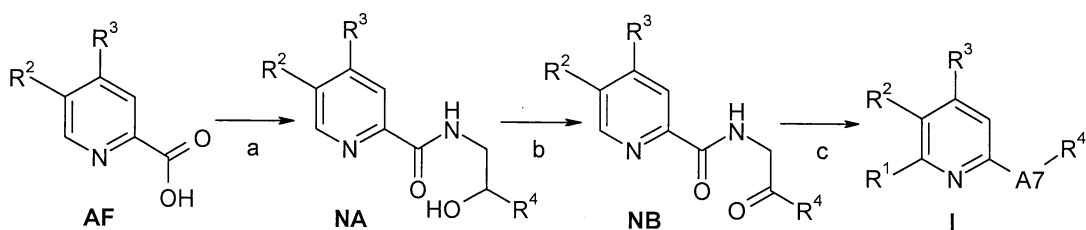
Sơ đồ 12



Việc biến đổi hợp chất **MA** thành hợp chất **I** bằng dị vòng loại $A6$ (bước b) có thể được thực hiện bằng cách đóng vòng bằng cách sử dụng bazơ, ví dụ, kali hydroxit trong dung môi như THF ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Theo quy trình theo sơ đồ 13 (bước a), hợp chất **NA** có thể thu được từ hợp chất **AF** bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, với rượu alpha amino được thể thích hợp, trong dung môi thích hợp như DCM (bước a).

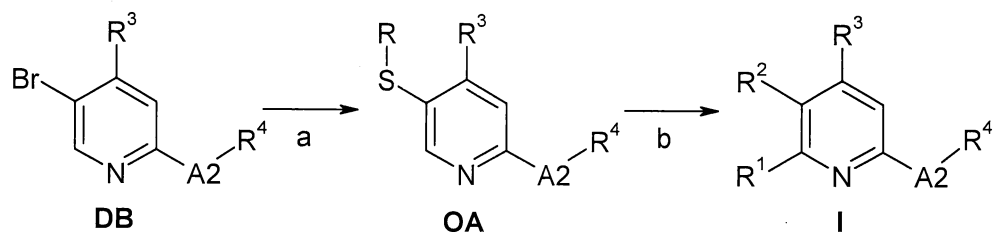
Sơ đồ 13



Hợp chất **NB** có thể được điều chế từ **NA** bằng cách oxy hóa với chất phản ứng oxy hóa thích hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (bước b), ví dụ, bằng cách xử lý bằng Dess-Martin periodinan trong dung môi như DCM.

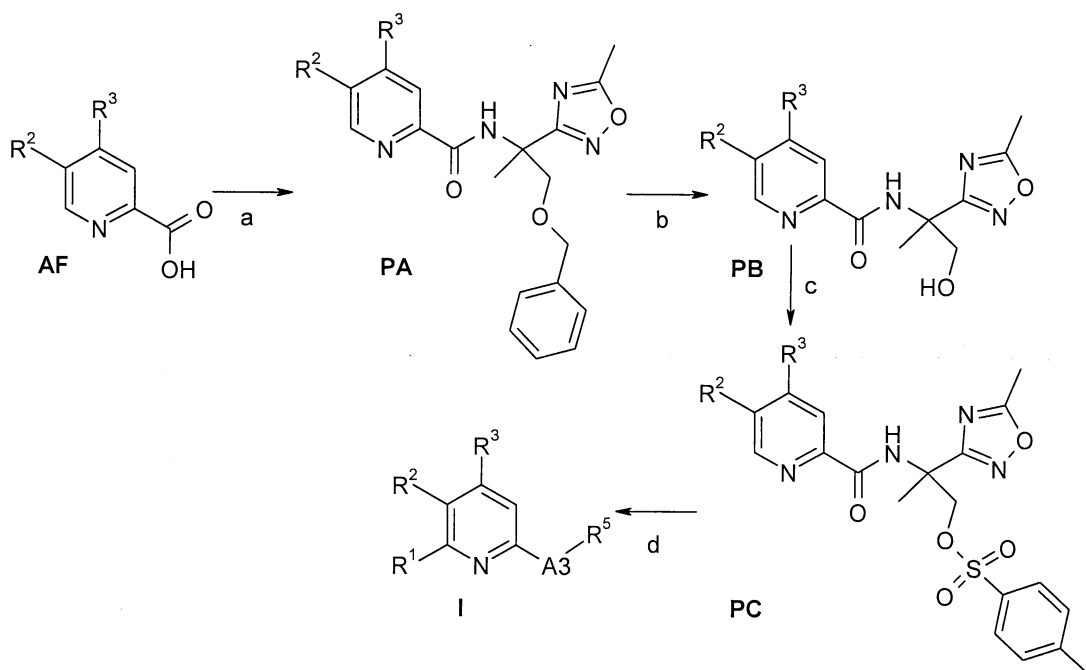
Việc biến đổi hợp chất **NB** thành hợp chất **I** bằng dị vòng loại $A7$ (bước c) có thể được thực hiện bằng phương pháp đóng vòng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách xử lý bằng hexacloetan và triphenylphosphin trong dung môi như axetonitril.

Theo quy trình theo sơ đồ 14, hợp chất **OA** có thể thu được từ hợp chất **DB** bằng cách thể bằng alkylthiol, ví dụ, metanthiol và gia nhiệt trong dung môi thích hợp như DMF (bước a).



Việc biến đổi thành hợp chất **I** có thể được thực hiện bằng cách oxy hóa hợp chất **OA** bằng chất phản ứng oxy hóa thích hợp trong các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (bước b), ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit 3-cloperbenzoic trong diclometan ở nhiệt độ môi trường.

Theo quy trình được mô tả trong sơ đồ 15, hợp chất **PA** có thể thu được từ hợp chất **AF** bằng phương pháp liên hợp amit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bằng amin được thể thích hợp, được điều chế trước đây bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học, trong dung môi thích hợp như DCM (bước a).



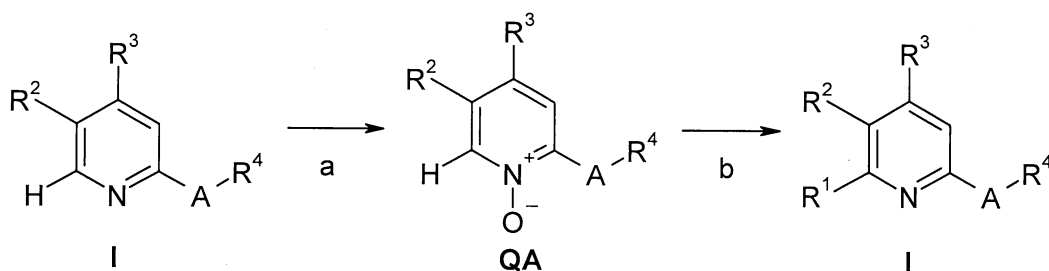
Hợp chất PA có thể được biến đổi thành hợp chất PB (bước b) bằng phương pháp khử benzen đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, xử lý bằng dung dịch BBr_3 trong DCM.

Hợp chất PC có thể được điều chế từ hợp chất PB bằng phương pháp tosyl hóa, ví dụ, 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua với kali cacbonat với sự có mặt của dimetylaminopyridin trong dung môi như DCM.

Hợp chất PC có thể được đóng vòng thành hợp chất I bằng dị vòng loại A3, bằng cách gia nhiệt với sự có mặt của bazơ, ví dụ, trietylamin, trong dung môi như DMF.

Theo một cách khác, theo quy trình theo sơ đồ 14, hợp chất QA có thể được điều chế từ hợp chất I bằng cách oxy hóa với chất phản ứng oxy hóa thích hợp trong các điều kiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit 3-clo perbenzoic trong diclometan (bước a).

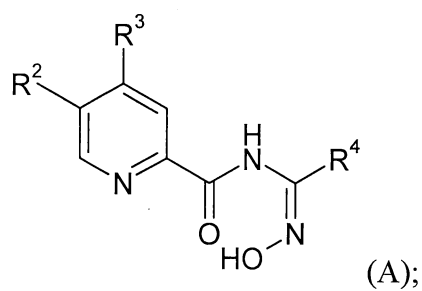
Sơ đồ 16



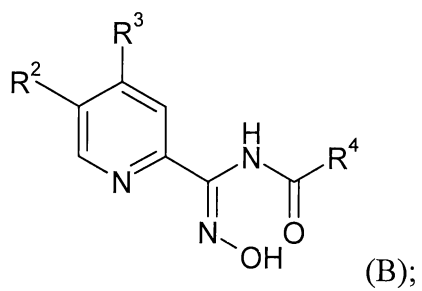
Hợp chất I có thể được điều chế từ QA bằng phương pháp clo hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như xử lý bằng oxalyl clorua trong dung môi như DCM.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây bao gồm một trong các bước sau:

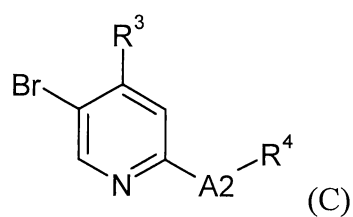
(a) gia nhiệt hợp chất có công thức (A)



(b) gia nhiệt hợp chất có công thức (B)

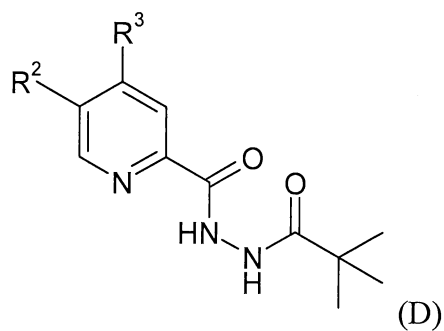


(c) phản ứng của hợp chất có công thức (C)



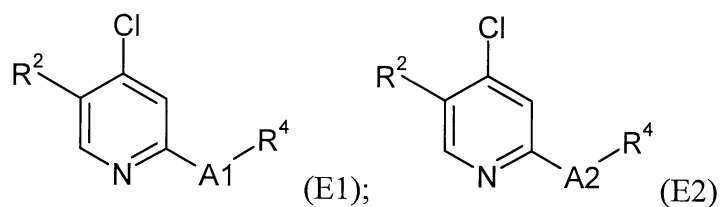
với sự có mặt của haloazetidin hoặc 6-oxa-1-aza-spiro[3.3]heptan, bazơ và chất xúc tác paladi;

(d) phản ứng của hợp chất có công thức (D)



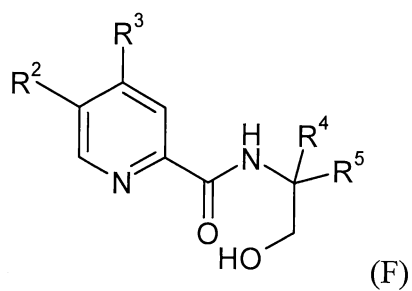
với sự có mặt của anhydrit triflometansulfonic và triphenylphosphin oxit;

(e) phản ứng của hợp chất có công thức (E1) hoặc (E2)



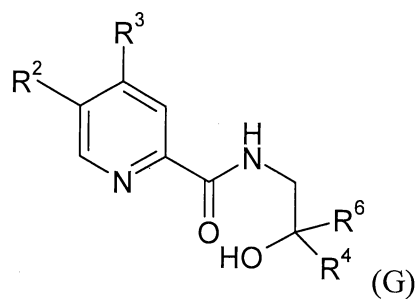
với sự có mặt của HOR, haloazetidin, 6-oxa-1-aza-spiro[3.3]heptan hoặc HSO₂R và bazo;

(f) gia nhiệt hợp chất có công thức (F):



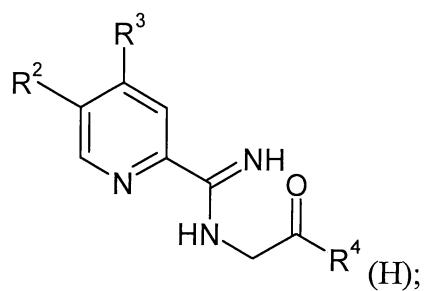
với sự có mặt của chất phản ứng Burgess;

(g) gia nhiệt hợp chất có công thức (G):

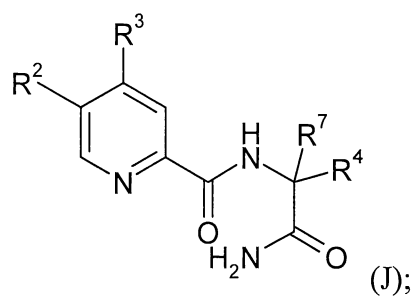


với sự có mặt của axit metansulfonic;

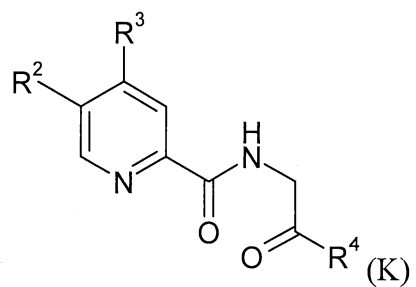
(h) gia nhiệt hợp chất có công thức (H):



(j) gia nhiệt hợp chất có công thức (J):

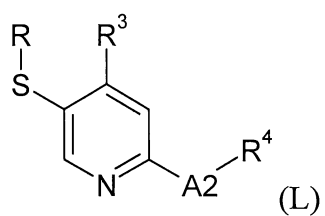


(k) gia nhiệt hợp chất có công thức (K):



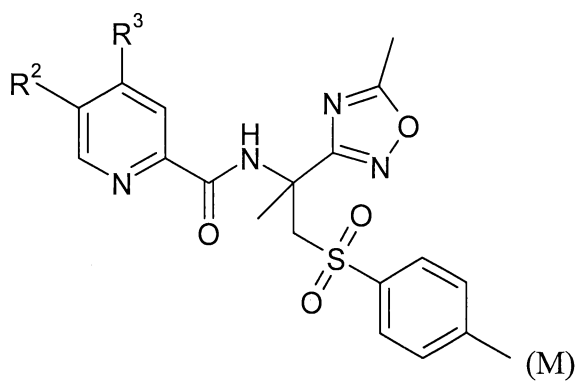
với sự có mặt của hexacloetan, bazơ và phosphin;

(l) phản ứng của hợp chất có công thức (L):



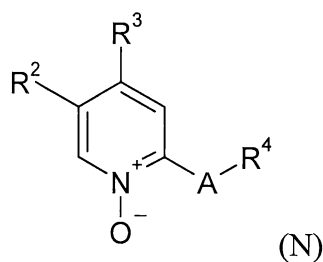
với sự có mặt của chất oxy hóa;

(m) gia nhiệt hợp chất có công thức (M)



với sự có mặt của bazơ;

(n) phản ứng của hợp chất có công thức (N):



với sự có mặt của chất clo hóa và DMF; hoặc

(o) phản ứng của hợp chất có công thức (C) như được xác định trên đây với sự có mặt của HSR và bazơ, và sau đó là chất oxy hóa;

trong đó A, A1 đến A8 và R¹ đến R⁴ là như được xác định trên đây và trong đó R là alkyl.

Bước (a) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 120°C.

Bước (b) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 130°C.

Bước (c) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 130°C.

Bước (d) được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ trong phòng.

Trong bước (e), bazơ là, ví dụ, natri hydrua.

Chất phản ứng Burgess thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và là methyl N-(triethylamonisulfonyl)carbamate.

Bước (g) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 40°C.

Bước (h) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 120°C.

Bước (j) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 70°C.

Trong bước (k), bazơ là, ví dụ, triethylamin. Phosphin là, ví dụ, triphenylphosphin.

Bước (l) có thể được thực hiện với axit 3-clo perbenzoic, ví dụ, trong diclometan, cụ thể là ở nhiệt độ môi trường.

Bước (m) ví dụ, được thực hiện ở nhiệt độ 80°C, ví dụ, trong DMF. Bazơ trong bước (m) là, ví dụ, trietylamin.

Chất clo hóa là, ví dụ, oxalyl clorua.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc tiểu đường, chứng tăng nhãn áp, chứng tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, chứng teo thê địa lý, bệnh đái tháo đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thải loại mảnh ghép khác loài cấp tính, bệnh thận do mảnh ghép khác loại mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ;

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh vồng mạc tiểu đường, chứng tăng nhãn áp, chứng tắc tĩnh mạch vồng mạc, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, chứng teo thê địa lý, bệnh đái tháo đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thải loại mảnh ghép khác loài cấp tính, bệnh thận do mảnh ghép khác loại mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ

cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ;

Hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh võng mạc tiểu đường, chứng tăng nhãn áp, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, chứng teo thê địa lý, bệnh đái tháo đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thải loại mảnh ghép khác loài cấp tính, bệnh thận do mảnh ghép khác loài mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ; và

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh võng mạc tiểu đường, chứng tăng nhãn áp, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, chứng teo thê địa lý, bệnh đái tháo đường, chứng viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh suy gan cấp tính, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, chứng thải loại mảnh ghép khác loài cấp tính, bệnh thận do mảnh ghép khác loài mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh thận tiểu cầu, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, sẹo lồi, sốt do viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều hòa khối lượng xương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị bệnh dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I).

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa tổn thương do thiếu máu cục bộ, tái tưới máu, bệnh xơ hóa gan hoặc bệnh xơ hóa thận, cụ thể là tổn thương do thiếu máu cục bộ hoặc tái tưới máu.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhồi máu cơ tim.

Sáng chế còn đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh võng mạc tiểu đường, chứng tăng nhãn áp, chứng tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu cục bộ ở mắt, chứng teo thể địa lý hoặc chứng viêm màng mạch nhỏ.

Sáng chế còn đề cập cụ thể đến hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng teo cơ một bên hoặc bệnh đa xơ cứng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hợp chất này được điều chế theo quy trình của sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh, chất pha loãng hoặc tá dược, cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được phối trộn bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp, và ở độ tinh khiết mong muốn, với chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, các chất mang mà không độc đối với đối tượng nhận ở các liều lượng và các nồng độ được dùng ở dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong khoảng từ khoảng 3 đến 8. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được điều chế trong chất đệm axetat, ở độ pH=5. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) là vô trùng. Hợp chất có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng hợp phần rắn hoặc vô định hình, dưới dạng chế phẩm được làm khô lạnh hoặc dưới dạng dung dịch chứa nước.

Dược phẩm được bào chế, định liều, và được dùng theo cách thích hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể cần được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng bệnh lý lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với bác sĩ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm đường miệng, khu trú (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong tùy mạc và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để dùng khu trú, dùng tại vị trí tổn thương. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, chất làm phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong chế phẩm dược, ví dụ, các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, các chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất hoạt tính khác.

Chế phẩm thường được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tương ứng và được mô tả chi tiết trong, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất tạo ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, các chất màu, các chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác tạo ra thuốc có vẻ ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc chất hỗ trợ trong việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

Bây giờ sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ thực hiện dưới đây mà không có nghĩa giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

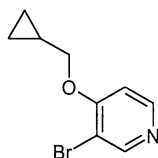
Chữ viết tắt

MPLC= sắc ký lỏng áp suất trung bình, kiểu Combiflash Companion của TELEDYNE ISCO; MS = phổ khối; ESI = phun điện tử; BINAP= 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl; CDI = 1,1'-cacbonyldiimidazol; Cs_2CO_3 = xesi cacbonat; DCM = diclometan; DIPEA = N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin; DBU = 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en; DMF = dimetylformamit; DMSO = dimetyl-sulfoxit; dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; EtOH = etanol; HATU = 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V); HBTU = O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat; HPLC = LC = sắc ký lỏng cao áp; m-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic; MeOH= metanol; NaHCO_3 = natri hydrocacbonat; Na_2SO_4 = natri sulfat; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = paladi(II) axetat; RT = nhiệt độ trong phòng; TBTU = O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-tetraflororat; TBME = metyl tert-butylete, THF = tetrahydrofuran; TFA = axit trifloaxetic; TLC = sắc ký lớp mỏng; TMS-CN= trimetylsilyl xyanua.

Ví dụ 1

5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol

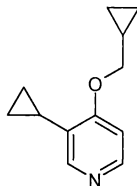
a) 3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin



Bổ sung xyclopropylmetanol (CAS 2516-33-8) (3,15g, 3,45mL, 43,6mmol, đương lượng: 1,05) và NaH theo phần (1,75g, 43,6mmol, đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-clopyridin (CAS 36953-42-1) (8g, 41,6mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (100mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi dừng thoát khí. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ và được kiểm soát bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được dừng bằng cách bổ sung nước và cô hỗn hợp trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat, chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 1M, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 120g SiO_2 ,

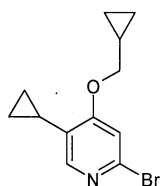
với hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 8,25g dầu màu vàng nhạt (hiệu suất: 87%). MS (ESI, m/z): 228,2 (M).

b) 3-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin



Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (CAS 1065010-87-8) (5,52g, 37,3mmol, đương lượng: 1,05), Cs_2CO_3 (23,1g, 71,0mmol, đương lượng: 2,0), butyl-di-1-adamantylphosphin (382mg, 1,07mmol, đương lượng: 0,03) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (159mg, 710 μmol , đương lượng: 0,02) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin (8,1g, 35,5mmol, đương lượng: 1,00) trong hỗn hợp của toluen (150mL) và nước (18mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 125°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và rót vào phễu tách, bổ sung etyl axetat và nước. Sau khi chiết hỗn hợp, pha hữu cơ được thu gom, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 120g SiO_2 , và hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 4,6g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 68%). MS (ESI, m/z): 190,3 (MH^+).

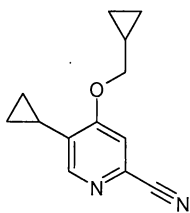
c) 2-bromo-5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin



Bổ sung từ từ BuLi 1,6M trong hexan (15,9mL, 25,4mmol, đương lượng: 6,0) vào dung dịch chứa N,N-dimetyletanolamin (1,13g, 1,28mL, 12,7mmol, đương lượng: 3,0) trong hexan (9mL) trong điều kiện khí argon ở nhiệt độ -15°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -15°C trong 15 phút. Bổ sung 3-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin (0,8g, 4,23mmol, đương lượng: 1,00) trong toluen khô (5mL) vào phản ứng ở nhiệt độ -15°C, sau đó là khuấy ở nhiệt độ -15°C trong 1 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ -78°C và bổ sung dung dịch chứa

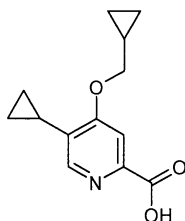
1,2-dibromotetracloetan (4,13g, 12,7mmol, đương lượng: 3,0) trong toluen khô (6mL) vào. Sau đó, khuấy huyền phù màu trắng thu được trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C và được kiểm soát bằng LC-MS. Sau đó dừng phản ứng bằng nước, để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rót hỗn hợp vào phễu tách, chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 70g SiO_2 , và hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat thu được 980mg dầu không màu (hiệu suất 77%). MS (ESI, m/z): 268,1 (M).

d) 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinonitril



Bổ sung đồng (I) xyanua (1,31g, 14,6mmol, đương lượng: 4,0), tetraethylamoni xyanua (570mg, 3,65mmol, đương lượng: 1,00), dppf (323mg, 583 μmol , đương lượng: 0,16) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (134mg, 146 μmol , đương lượng: 0,04) vào dung dịch chứa 2-bromo-5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin (1,15g, 3,65mmol, đương lượng: 1,00) trong dioxan (25mL) trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng trên tấm Celite, và rót dịch lọc vào phễu tách. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat, chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 1M, pha hữu cơ được thu gom, làm khô và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 50g SiO_2 , và hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat thu được 392mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 50%). MS (ESI, m/z): 215,3 (MH^+).

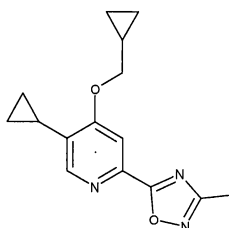
e) axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinic



Bổ sung kali hydroxit (786mg, 14,0mmol, đương lượng: 15,0) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinonitril (200mg, 933 μmol , đương lượng:

1,00) trong nước (4mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm và giám sát bằng TLC. Trung hòa KOH bằng cách sử dụng dung dịch nước HCl và điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 1 đến 2. Sau đó, tiến hành chiết bằng DCM/MeOH (4:1) và pha hữu cơ được thu gom, làm khô và làm bay hơi dung môi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng MPLC ISCO trên cột SiO₂ để tạo ra 200mg hợp chất ở dạng bột màu trắng (hiệu suất 92%). MS (ESI, m/z): 234,6 (MH⁺).

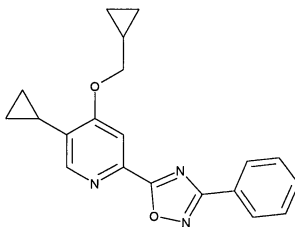
f) 5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



Trong lọ vi sóng có DMF (1,5mL), kết hợp axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinic (46,7mg, 200μmol, đương lượng: 1,00) với CDI (32,4mg, 200μmol, đương lượng: 1,0). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí argon. Bổ sung N'-hydroxyaxetimidamit (CAS 22059-22-9) (14,8mg, 200μmol, đương lượng: 1,0) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C bằng vi sóng trong 1 giờ nữa. Theo dõi phản ứng bằng LC-MS thể hiện sự biến đổi hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào. MS (ESI, m/z): 272,5 (MH⁺).

Ví dụ 2

5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

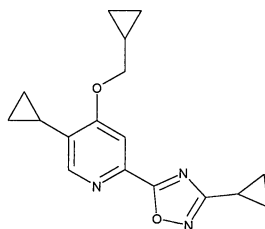


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 1f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinic và N'-hydroxybenzimidamit (CAS

613-92-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào. MS (ESI, m/z): 334,5 (MH⁺).

Ví dụ 3

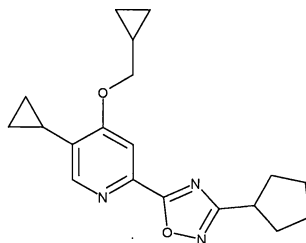
3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 1f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinic và N'-hydroxyxyclopropanecarboximidamit (CAS 51285-13-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 298,5 (MH⁺).

Ví dụ 4

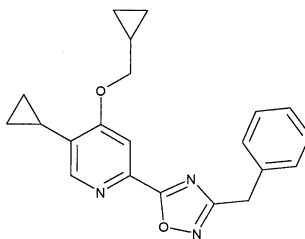
3-xyclopentyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 1f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinic và N'-hydroxyxyclopentancarboximidamit (CAS 99623-12-8) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 326,3 (MH⁺).

Ví dụ 5

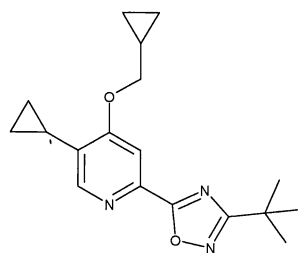
3-benzyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 1f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinic và N'-hydroxy-2-phenylaxetimidamit (CAS 19227-11-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 348,2 (MH⁺).

Ví dụ 6

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

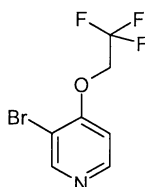


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 1f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinic và N'-hydroxypivalimidamit (CAS 42956-75-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 314,2 (MH⁺).

Ví dụ 7

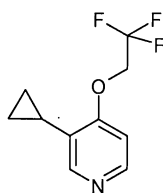
3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 3-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin



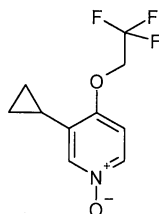
Bổ sung 2,2,2-trifloetanol (CAS 75-89-8) (19,5g, 195mmol, đương lượng: 1,5) và kali tert-butoxit (21,9g, 195mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-clopyridin (CAS 36953-42-1) (25g, 130mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF (333mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Dung môi được làm bay hơi từng phần và được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Sản phẩm được sử dụng dưới dạng sản phẩm thô (hiệu suất 85%). MS (ESI, m/z): 257,3 (MH⁺).

b) 3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin



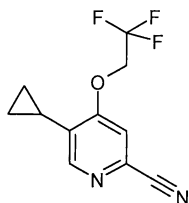
Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (CAS 1065010-87-8) (14,5g, 97,8mmol, đương lượng: 1,1), paladi (II) axetat (798mg, 3,55mmol, đương lượng: 0,04), butyldi-1-adamantylphosphin (1,27g, 3,55mmol, đương lượng: 0,04) và Cs₂CO₃ (72,4g, 222mmol, đương lượng: 2,5) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin (28,44g, 88,9mmol, đương lượng: 1,00) trong hỗn hợp của toluen (275mL) và nước (32,5mL) trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 115°C và được kiểm soát bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng MPLC ISCO trên cột SiO₂ với gradien của heptan trong etyl axetat để tạo ra dầu nhớt màu vàng (hiệu suất 72%). MS (ESI, m/z): 218,5 (MH⁺).

c) 3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin 1-oxit



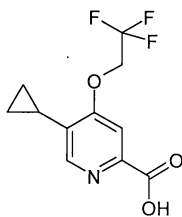
Bổ sung m-CPBA (16,6g, 95,9mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin (13,89g, 64mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM (355mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Cột trên SiO_2 sử dụng MPLC ISCO với gradien DCM/MeOH (hiệu suất 68%). MS (ESI, m/z): 234,5 (MH⁺).

d) 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril



Hòa tan 3-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin 1-oxit (10,20g, 43,7mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM (163mL). Sau đó, bổ sung từng giọt trimetylsilancarbonitril (CAS 7677-24-9) (5,64g, 7,11mL, 56,9mmol, đương lượng: 1,3), sau đó là dimethylcarbamic clorua (7,06g, 6,03mL, 65,6mmol, đương lượng: 1,5) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung cũng với khuấy dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (20mL). Rót hỗn hợp phản ứng vào DCM và chiết bằng H_2O . Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 sử dụng MPLC ISCO với gradien của heptan trong etyl axetat (hiệu suất 64%). MS (ESI, m/z): 243,5 (MH⁺).

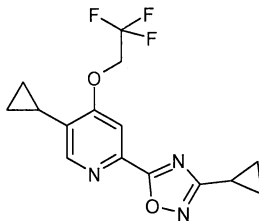
e) axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic



Hòa tan 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril (6,87g, 28,4mmol, đương lượng: 1,00) trong sol khí nước chứa HCl 25% (170mL, 1,4mol, đương lượng: 50,0). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C. Sau 3 giờ, phản ứng hoàn thành. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống RT. Trung hòa HCl bằng cách sử dụng dung dịch nước

NaOH 6M, sau đó là bằng các viên NaOH. Sau đó, điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 1 đến 2 bằng HCl 2M. Phần kết tủa tạo ra được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 99%). MS (ESI, m/z): 262,5 (MH⁺).

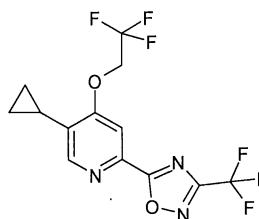
f) 3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung CDI (34,1mg, 211μmol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (50mg, 191μmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung N'-hydroxyxyclopropancarboximidamit (CAS 51285-13-3) (211μmol, đương lượng: 1,1) vào, khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó qua đêm ở nhiệt độ 120°C. Kiểm soát hỗn hợp phản ứng bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có thêm bất kỳ xử lý nào khác. MS (ESI, m/z): 326 (MH⁺).

Ví dụ 8

5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol

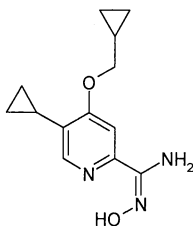


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 7f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic và 2,2,2-triflo-N'-hydroxyaxetimidamit (CAS 4314-35-6) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có thêm bất kỳ xử lý nào khác. MS (ESI, m/z): 354 (MH⁺).

Ví dụ 9

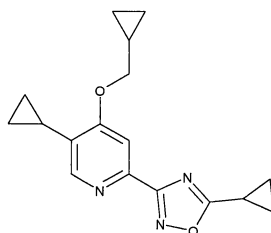
5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (126mg, 1,82mmol, đương lượng: 1,00) và triethylamin (184mg, 254μL, 1,82mmol, đương lượng: 1,00) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinonitril (quá trình tổng hợp được mô tả trên đây như Ví dụ 1d) (390mg, 1,82mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (4mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rót vào phễu tách, rửa bằng nước, và pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 20g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của DCM và MeOH để tạo ra 418mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 88%). MS (ESI, m/z): 248,2 (MH⁺).

b) 5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

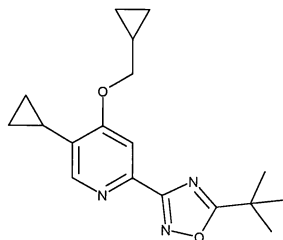


Bổ sung CDI (28,9mg, 179μmol, đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa axit xyclopropanecarboxylic (CAS 1759-53-1) (179μmol, đương lượng: 1,05) trong DMF khô (1,0mL) và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút, sau đó là bổ sung 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit (42,0mg, 170μmol, đương lượng: 1,00). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được kiểm soát bằng LC-MS

cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu để tạo ra sản phẩm trung gian. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong vi sóng trong 45 phút, kiểm soát bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 298,4 (MH⁺).

Ví dụ 10

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

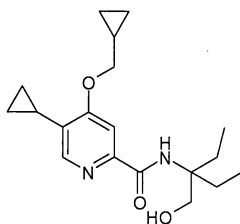


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit pivalic (CAS 75-98-9) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 354 (MH⁺).

Ví dụ 11

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4,4-diethyl-5H-1,3-oxazol

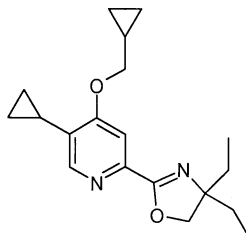
a) 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N-(3-(hydroxymethyl)pentan-3-yl)picolinamit



Bổ sung 4-(4,6-dimethoxy[1.3.5]triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua hydrat (CAS 3945-69-5) (69,5mg, 0,236mmol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 1e) (50mg, 0,214mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM (2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung 2-amino-2-etylbutan-1-ol (27,6mg, 0,236mmol, đương lượng: 1,1) (CAS 39884-49-6) vào và hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cột trên SiO_2 với gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra 30mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 42%). MS (ESI, m/z): 333,3 (MH^+).

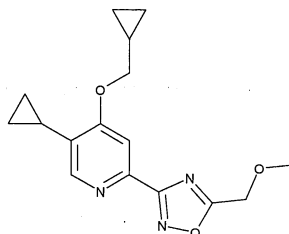
b) 2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4,4-diethyl-5H-1,3-oxazol



Bổ sung chất phản ứng Burgess (25,6mg, 107 μmol , đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N-(3-(hydroxymetyl)pentan-3-yl)picolinamit (34mg, 102 μmol , đương lượng: 1,00) (làm khô cẩn thận) trong THF khô. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí argon qua đêm. LC-MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Dung môi được làm bay hơi và được chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Cột trên SiO_2 với gradien của heptan/etyl axetat (hiệu suất 62%). MS (ESI, m/z): 315,2 (MH^+).

Ví dụ 12

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol

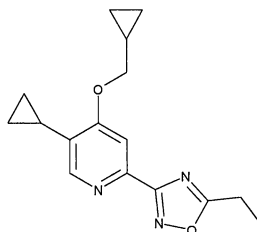


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit với kali cacbonat (đương lượng: 1,0) và 2-metoxyaxetyl clorua (CAS 38870-89-2) làm nguyên

liệu ban đầu và, tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 302,3 (MH⁺).

Ví dụ 13

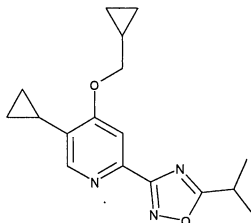
3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-etyl-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit với kali cacbonat (đương lượng: 1,0) và propionyl clorua (CAS 79-03-8) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 286,2 (MH⁺).

Ví dụ 14

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol

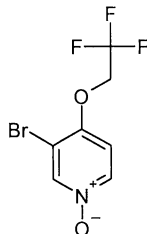


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit với kali cacbonat (đương lượng: 1,0) và isobutyryl clorua (CAS 79-30-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 300,3 (MH⁺).

Ví dụ 15

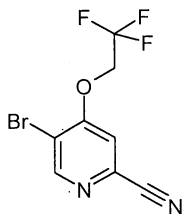
3-xyclopropyl-5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 3-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin 1-oxit



Bổ sung theo phần m-CPBA (19,6g, 87,4mmol, đương lượng: 1,3) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin (được mô tả trên đây như Ví dụ 7a) (21g, 67,3mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM (400mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua hết tuần ở nhiệt độ trong phòng và theo dõi bằng LC-MS. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách và chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M. Pha nước được chiết lại bằng hỗn hợp của etyl axetat và kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 330g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của DCM và MeOH tạo ra 16,2g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 88%). MS (ESI, m/z): 272,3 (M).

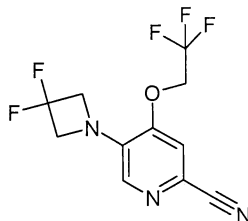
b) 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)picolinonitril



Kết hợp 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin 1-oxit (21,5g, 79mmol, đương lượng: 1,00) với DCM (344mL). Sau đó, bổ sung từng giọt trimethylsilancacbonitril (11,8g, 14,8mL, 119mmol, đương lượng: 1,5), sau đó là dimethylcarbamic clorua (12,7g, 10,9mL, 119mmol, đương lượng: 1,5) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (20mL) cùng với khuấy. Rót hỗn hợp phản ứng vào DCM và chiết bằng H₂O. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế

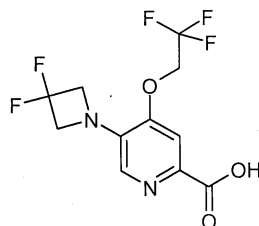
bằng sắc ký nhanh trên SiO₂ sử dụng MPLC ISCO với gradien rửa giải của heptan/ethyl axetat (hiệu suất 27%). MS (ESI, m/z): 281,3 (M).

c) 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril



Bổ sung 3,3-difloazetidin hydroclorua (CAS 288315-03-7) (298mg, 2,3mmol, đương lượng: 1,1), Cs₂CO₃ (1,36g, 4,18mmol, đương lượng: 2,0), Pd(OAc)₂ (46,9mg, 209μmol, đương lượng: 0,1) và BINAP (130mg, 209μmol, đương lượng: 0,1) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril (587mg, 2,09mmol, đương lượng: 1,00) trong toluen khô (10,4mL) trong ống có nhánh. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C và khuấy trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng trên tấm Celite, pha loãng bằng ethyl axetat, pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 50g, gradien ethyl axetat trong heptan) thu được 480mg (hiệu suất 78%) hợp chất mong muốn. MS (ESI, m/z): 294,2 (MH⁺).

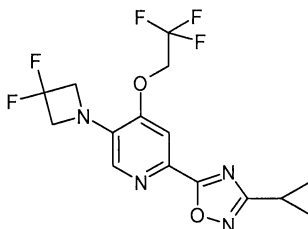
d) axit 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic



Bổ sung dung dịch nước KOH 4M (651mg, 11,6mmol, đương lượng: 5,0) vào dung dịch chứa 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril (680mg, 2,32mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (7,73mL) trong ống có nhánh. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 105°C và khuấy trong 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng trong phễu tách cùng với hỗn hợp của ethyl axetat và HCl 6,9M (2,69mL, 18,6mmol, đương lượng: 8,0) và nước, chiết, pha hữu cơ được thu gom, làm khô trên

Na_2SO_4 và làm bay hơi xuống để tạo ra 397mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất 54%). MS (ESI, m/z): 311,2 (MH⁻).

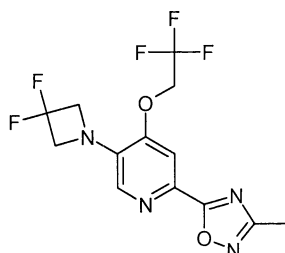
e) 3-xyclopropyl-5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Trong lọ bịt kín thể tích 5mL, kết hợp axit 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (100mg, 320 μ mol, đương lượng: 1,00) và CDI (54,5mg, 336 μ mol, đương lượng: 1,05) với DMF (1,5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung N'-hydroxyxyclopropanecarboximidamit (CAS 51285-13-3) (336 μ mol, đương lượng: 1,05) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 4 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào EtOAc và chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 10g, với gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 33,6mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 27%). MS (ESI, m/z): 377,4 (MH⁺).

Ví dụ 16

5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol

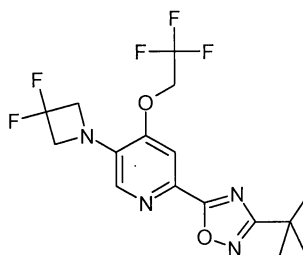


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 15e, sử dụng axit 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic và N'-hydroxyaxetimidamit (CAS 22059-22-9) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh

(SiO₂, 10g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 26mg hợp chất mong muốn (hiệu suất 23%). MS (ESI, m/z): 351,2 (MH⁺).

Ví dụ 17

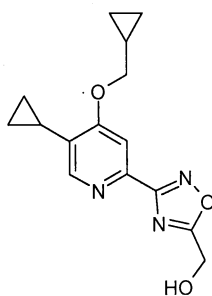
3-tert-butyl-5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 15e, sử dụng axit 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic và N'-hydroxypivalimidamit (CAS 42956-75-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, gradien etyl axetat trong heptan để tạo ra 55mg hợp chất mong muốn (hiệu suất 44%). MS (ESI, m/z): 393,3 (MH⁺).

Ví dụ 18

[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metanol

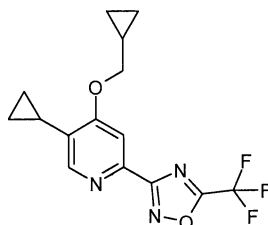


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit cùng với kali cacbonat (đương lượng: 1,00) và 2-metoxyaxetyl clorua (CAS 38870-89-2) làm nguyên liệu ban đầu và sau khi gia nhiệt vi sóng, bổ sung dung dịch nước NaOH 4M (đương lượng: 1,5) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C

và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 288,1 (MH⁺).

Ví dụ 19

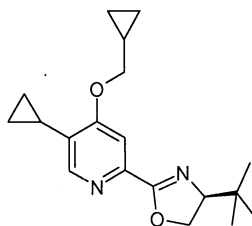
3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit với triethylamin (đương lượng: 1,1) và anhydrit 2,2,2-trifloaxetic (CAS 407-25-0) làm nguyên liệu ban đầu trong DCM và gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C bằng vi sóng. Loại bỏ dung môi trong môi trường chân không, phần cặn được hòa tan lại trong DMF và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất mong muốn. MS (ESI, m/z): 326,2 (MH⁺).

Ví dụ 20

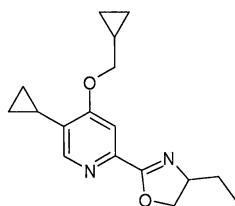
(4S)-4-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-oxazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 1e) và (S)-2-amino-3,3-dimetylbutan-1-ol (CAS 112245-13-3) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. MS (ESI, m/z): 315,2 (MH⁺).

Ví dụ 21

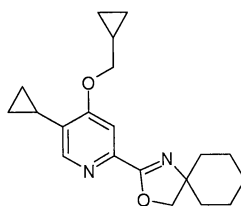
2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-4-etyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 1e) và 2-aminobutan-1-ol (CAS 96-20-8) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. MS (ESI, m/z): 287,2 (MH⁺).

Ví dụ 22

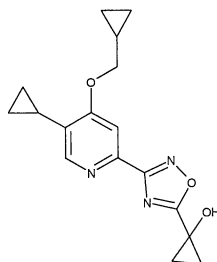
2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 1e) và (1-aminoxyclohexyl)metanol (CAS 4313-56-8) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. MS (ESI, m/z): 327,3 (MH⁺).

Ví dụ 23

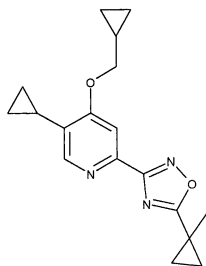
1-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 1-hydroxyxyclopropanecarboxylic (CAS 17994-25-1) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 314,0 (MH⁺).

Ví dụ 24

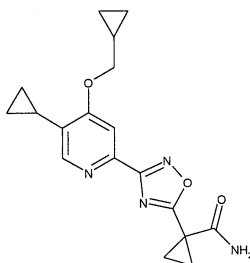
3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 1-metylxyclopropanecarboxylic (CAS 6914-76-7) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 312,1 (MH⁺).

Ví dụ 25

1-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-carboxamit

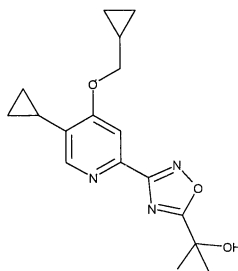


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 1-carbamoylxyclopropanecarboxylic (CAS 6914-74-5) và 5-xyclopropyl-4-

(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 341,1 (MH⁺).

Ví dụ 26

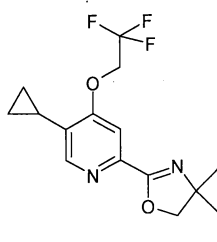
2-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propan-2-ol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic (CAS 594-61-6) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 316,2 (MH⁺).

Ví dụ 27

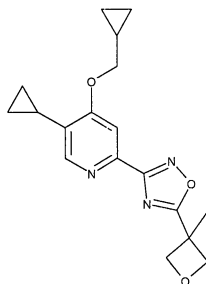
2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxypicolidin-2-yl)]-4,4-dietyl-5H-1,3-oxazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxypicolidin-2-yl) làm nguyên liệu ban đầu, và 2-amino-2-etylbutan-1-ol (CAS 39884-49-6) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. MS (ESI, m/z): 343,2 (MH⁺).

Ví dụ 28

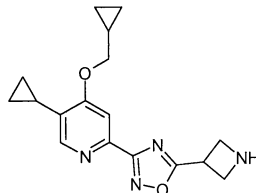
3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (CAS 28562-68-7) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 328,3 (MH⁺).

Ví dụ 29

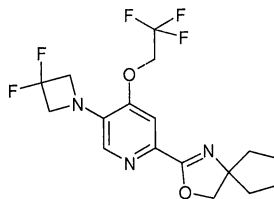
5-(azetidin-3-yl)-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-carboxylic (CAS 142253-55-2) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, sau đó là khử bảo vệ nhóm Boc bằng cách làm bay hơi DMF, sản phẩm thô được hòa tan lại trong TFA. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, các chất bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch nước NaOH 1M, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế. MS (ESI, m/z): 313,1 (MH⁺).

Ví dụ 30

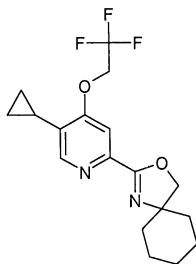
2-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4,4-dietyl-5H-1,3-oxazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 15d) và 2-amino-2-etylbutan-1-ol (CAS 39884-49-6) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. MS (ESI, m/z): 394,0 (MH⁺).

Ví dụ 31

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en

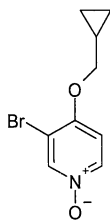


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 7e) và (1-aminoxyclohexyl)metanol (CAS 4313-56-8) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. MS (ESI, m/z): 355,5 (MH⁺).

Ví dụ 32

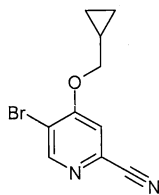
5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmetoxy)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin 1-oxit



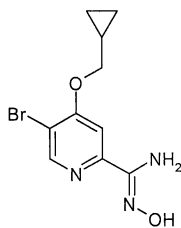
Trong bình hình quả lê thể tích 250mL, kết hợp 3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy) pyridin, được mô tả trên đây như Ví dụ 1a, (3,7g, 16,2mmol, đương lượng: 1,00) với DCM (81,1mL) để tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung m-CPBA (5,45g, 24,3mmol, đương lượng: 1,5) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào 250mL DCM và chiết bằng NaHCO₃ 1M. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 120g, gradien MeOH trong DCM) để tạo ra 3,39g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 85%). MS (ESI, m/z): 244,2 (M).

b) 5-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)picolinonitril



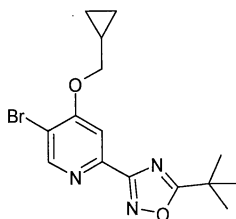
Bổ sung từ từ TMS-CN (5,79g, 7,83mL, 58,4mmol, đương lượng: 1,5), vào dung dịch chứa 3-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin 1-oxit (9,5g, 38,9mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM khô (160mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, sau đó là bổ sung dimethylcarbamoyl clorua (6,28g, 5,37mL, 58,4mmol, đương lượng: 1,5) và trong môi trường khí argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và theo dõi bằng LC-MS cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Bổ sung dung dịch nước Na₂CO₃ 2M và khuấy hỗn hợp trong 10 phút, sau đó rót vào phễu tách, bổ sung nước và chiết. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 120g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 3,52g chất đồng phân mong muốn (hiệu suất 36%). MS (ESI, m/z): 253,4 (M).

c) 5-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (309mg, 4,44mmol, đương lượng: 1,5) và triethylamin (450mg, 620 μ L, 4,44mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-(xyclopropylmethoxy)picolinonitril (0,75g, 2,96mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (8mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 45 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng và theo dõi phản ứng bằng TLC (dung môi rửa giải: etyl axetat). Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng etyl axetat, chiết bằng nước NaHCO₃ 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 50g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 482mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 57%). MS (ESI, m/z): 286,3 (M).

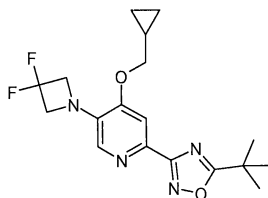
d) 3-(5-bromo-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl)-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung kali cacbonat (1,12g, 8,07mmol, đương lượng: 1,1), sau đó là bổ sung từ từ pivaloyl clorua (CAS 3282-30-2) (929mg, 948 μ L, 7,71mmol, đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-(xyclopropylmethoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit (2,1g, 7,34mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (25mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, theo dõi phản ứng bằng LC-MS. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong điều kiện bức xạ vi sóng trong 30 phút và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Loại bỏ DMF trong môi trường chân không, phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat và rót dung dịch vào phễu tách. Chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M, pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký

nhanh bằng cột 70g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 2,4g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 93%). MS (ESI, m/z): 352,4 (M).

e) 5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmethoxy)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

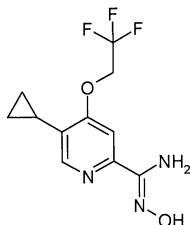


Bổ sung 3,3-difloazetidin hydroclorua (CAS 288315-03-7) (24,3mg, 187μmol, đương lượng: 1,1), Pd(OAc)₂ (3,82mg, 17,0μmol, đương lượng: 0,1), BINAP (10,6mg, 17,0μmol, đương lượng: 0,1) và Cs₂CO₃ (111mg, 341μmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 3-(5-bromo-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl)-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol (0,06g, 170μmol, đương lượng: 1,00) trong toluen khô (1mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 60 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng và theo dõi bằng LC-MS. Lọc hỗn hợp phản ứng trên tấm Celite, dịch lọc được làm bay hơi và hòa tan trong 1mL DMSO. Tiến hành tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ sự xử lý nào trước. MS (ESI, m/z): 365,5 (MH⁺).

Ví dụ 33

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

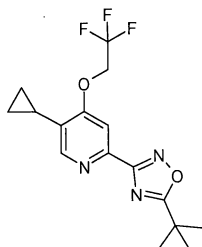
a) 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (465mg, 6,69mmol, đương lượng: 1,0) và triethylamin (677mg, 932μL, 6,69mmol, đương lượng: 1,0) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril, được mô tả trên đây như Ví dụ 7d,

(1,62g, 6,69mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (13,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 70°C và theo dõi bằng LC-MS. Bổ sung 0,5 đương lượng hydroxylamin hydroclorua khác nữa (232mg) và triethylamin (465μL) vào khi không xảy ra sự biến đổi hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ 70°C. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, bổ sung etyl axetat và chiết hỗn hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO₂, 20g, gradien etyl axetat trong heptan để tạo ra 650mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 35%). MS (ESI, m/z): 276,5 (MH⁺).

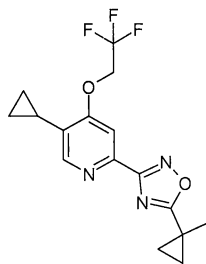
b) 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung K₂CO₃ (40,2mg, 291μmol, đương lượng: 1,0), vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit (0,080g, 291μmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1,29mL) trong môi trường khí argon, sau đó là bổ sung pivaloyl clorua (CAS 3282-30-2) (35,0mg, 35,8μL, 291μmol, đương lượng: 1,0). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm trung gian. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 120°C và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rót vào phễu tách và chiết bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 55mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn sáp màu vàng nhạt (hiệu suất 55%). MS (ESI, m/z): 342,5 (MH⁺).

Ví dụ 34

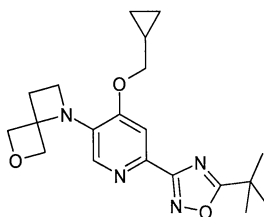
3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-metylxcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 1-methylxyclopropanecarboxylic (CAS 6914-76-7) và 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit, được mô tả như Ví dụ 33a, làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 340,4 (MH⁺).

Ví dụ 35

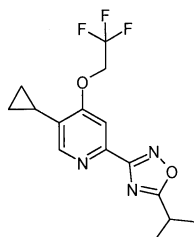
1-[6-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl]-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 32e, sử dụng 3-(5-bromo-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol và 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan hemioxalat (CAS 1359655-43-8) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế. MS (ESI, m/z): 371,4 (MH⁺).

Ví dụ 36

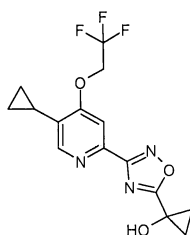
3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 33b, sử dụng 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit và isobutyryl clorua (CAS 79-30-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 328,1 (MH⁺).

Ví dụ 37

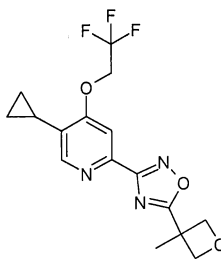
1-[3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 1-hydroxyxyclopropanecarboxylic (CAS 17994-25-1) và 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit (được mô tả như Ví dụ 33a) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 342,1 (MH⁺).

Ví dụ 38

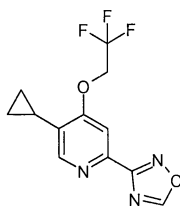
3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (CAS 28562-68-7) và 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit (được mô tả như Ví dụ 33a) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 356,5 (MH⁺).

Ví dụ 39

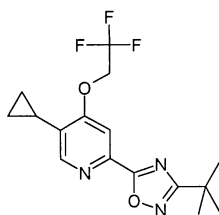
3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit, được mô tả như Ví dụ 33a, (60mg, 218 μ mol, đương lượng: 1,00) được kết hợp với DCM (2,6mL) và xử lý bằng triethyl orthoformat (129mg, 145 μ L, 872 μ mol, đương lượng: 4,0) trong môi trường nitơ. Sau đó, xử lý dung dịch thu được bằng bo triflorua eterat (3,09mg, 2,76 μ L, 21,8 μ mol, đương lượng: 0,1) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 0,5 đương lượng triethyl orthoformat nữa (16,1mg) và 0,1 đương lượng bo triflorua eterat (0,773mg) và khuấy hỗn hợp qua đêm. Hỗn hợp được đưa đến độ pH bazơ bằng NaHCO₃ và chiết bằng DCM. Sau đó, chiết lớp nước bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 48mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 77%). MS (ESI, m/z): 286,4 (MH⁺).

Ví dụ 40

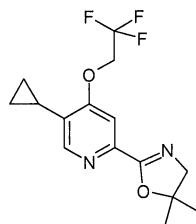
3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 7f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic và N'-hydroxypivalimidamit (CAS 42956-75-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 342,5 (MH⁺).

Ví dụ 41

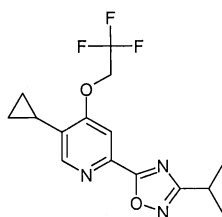
2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5,5-dimetyl-4H-1,3-oxazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 11, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (được mô tả trên đây như Ví dụ 7e) và 1-amino-2-metylpropan-2-ol (CAS 2854-16-2) làm nguyên liệu ban đầu cho bước thứ nhất. Bước thứ hai khác như sau: bổ sung axit metansulfonic (59 μ L, 0,9mmol, đương lượng: 5,0) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit (60mg, 0,181mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM (900 μ L). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. LC-MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Chiết bằng DCM/dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và làm bay hơi. Cột trên SiO₂ với gradien của heptan/etyl axetat. MS (ESI, m/z): 315,5 (MH⁺) để tạo ra 5,9mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt không màu.

Ví dụ 42

5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol

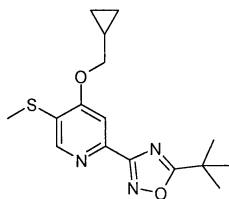


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 7f, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic và N'-hydroxyisobutyrimidamit (CAS 35613-84-4) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 328,4 (MH⁺).

Ví dụ 43

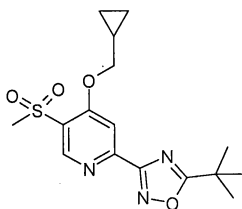
5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmethoxy)-5-metylsulfonylpyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-tert-butyl-3-(4-(xyclopropylmethoxy)-5-(metylthio)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung metanthiol, muối natri (CAS 5188-07-8) (19,4mg, 273 μ mol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch chứa 3-(5-bromo-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl)-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol, được mô tả trên đây như Ví dụ 32d, (0,08g, 227 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1,5mL) trong môi trường khí argon và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm và được kiểm soát bằng TLC. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng etylxetat, chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M. Pha nước được chiết lại bằng etyl axetat, kết hợp pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 10g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 49mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 67%). MS (ESI, m/z): 319,9 (MH⁺).

b) 5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmethoxy)-5-metylsulfonylpyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



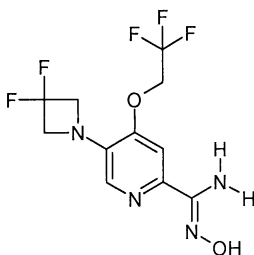
Bổ sung m-CPBA (63,1mg, 282 μ mol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(4-(xyclopropylmethoxy)-5-(metylthio)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (0,045g, 141 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DCM (1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được kiểm soát bằng LC-MS. Chỉ biến đổi một phần thành sulfon và không có thêm nguyên liệu ban đầu nhưng sản phẩm chính là sulfoxit. Bổ sung m-CPBA (12,2mg, 70,4 μ mol, đương lượng: 0,5) vào hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, kiểm soát bằng LC-MS thể hiện sự thay đổi về sự biến đổi nhưng không hoàn toàn. Dừng phản ứng bằng mọi cách. Làm bay hơi

các chất bay hơi và phần cặn được hòa tan lại trong DMSO để tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa để tạo ra 18,3mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 37%). MS (ESI, m/z): 352,5 (MH⁺).

Ví dụ 44

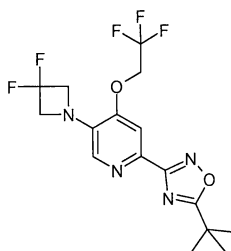
5-tert-butyl-3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (261mg, 156μL, 3,75mmol, đương lượng: 1,1) và triethylamin (380mg, 524μL, 3,75mmol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril, được mô tả trên đây như Ví dụ 15c, (1g, 3,41mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (16,6mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên đến nhiệt độ 70°C và giữ nguyên trong nửa giờ. LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, bổ sung etyl axetat vào và chiết hỗn hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô để tạo ra 1,09g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất 98%). MS (ESI, m/z): 327,2 (MH⁺).

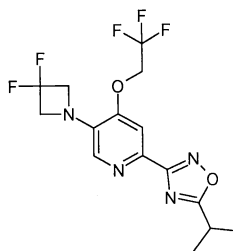
b) 5-tert-butyl-3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung K_2CO_3 (37,3mg, 270 μ mol, đương lượng: 1,1), sau đó là pivaloyl clorua (CAS 3282-30-2) (32,5mg, 33,2 μ L, 270 μ mol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit (0,08g, 245 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1,09mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm trung gian. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 120°C và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rót vào phễu tách và chiết bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 44mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 45%). MS (ESI, m/z): 393,1 (MH⁺).

Ví dụ 45

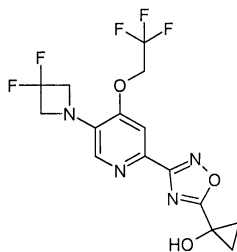
3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 44b, sử dụng 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit và isobutyryl clorua (CAS 79-30-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 379,1 (MH⁺).

Ví dụ 46

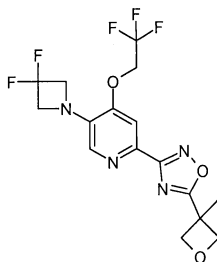
1-[3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol



Bổ sung CDI (43,7mg, 270 μ mol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa axit 1-hydroxycyclopropanecarboxylic (CAS 17994-25-1) (27,5mg, 270 μ mol, đương lượng: 1,1) trong DMF (1,44mL) và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó là bổ sung 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit, được mô tả trên đây như Ví dụ 44a, (80mg, 245 μ mol, đương lượng: 1,00) vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và theo dõi bằng LC-MS cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu để tạo ra sản phẩm trung gian. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và chiết bằng nước. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, gradient ethyl axetat trong heptan) để tạo ra 41,7mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 43%). MS (ESI, m/z): 393,4 (MH⁺).

Ví dụ 47

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol

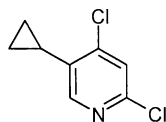


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 46, sử dụng axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (CAS 28562-68-7) và 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 407,5 (MH⁺).

Ví dụ 48

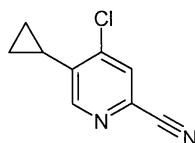
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 2,4-diclo-5-xyclopropylpyridin



Bổ sung $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (431mg, 1,92mmol, đương lượng: 0,02), butyldi-1-adamantylphosphin (1,03g, 2,88mmol, đương lượng: 0,03), kali xyclopropyltrifloborat (CAS 1065010-87-8) (14,9g, 101mmol, đương lượng: 1,05) và Cs_2CO_3 (62,6g, 192mmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 5-bromo-2,4-diclopyridin (CAS 849937-96-8) (22,95g, 96,1mmol, đương lượng: 1,00) trong toluen (352mL) và nước (48,0mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm và được kiểm soát bằng TLC. Phát hiện thấy phản ứng chỉ hoàn thành một phần, vì vậy bổ sung 0,5 đương lượng (7,5g) kali xyclopropyltriflorat nữa (3 lần). Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không, sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rót dung dịch vào phễu tách. Chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, pha hữu cơ được làm khô trên NaSO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 330g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 7,39g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 40%). MS (ESI, m/z): 188,2 (M).

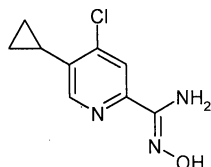
b) 4-clo-5-xyclopropylpicolinonitril



Bổ sung dppf (1,73g, 3,13mmol, đương lượng: 0,08), vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5-xyclopropylpyridin (7,35g, 39,1mmol, đương lượng: 1,00) hòa tan trong DMF khô (130mL) sau đó là bổ sung dixyano kẽm (2,75g, 23,5mmol, đương lượng: 0,6) và Pd_2dba_3 (1,95mmol, đương lượng: 0,05). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ, kiểm soát bằng TLC. Lọc hỗn hợp phản ứng trên tấm Celite, pha

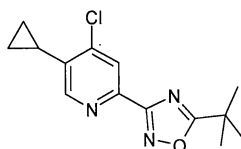
loãng dịch lọc bằng etyl axetat, chiết bằng nước, pha nước được chiết lại bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong môi trường chân không. Tinh chế bằng cột 330g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của Heptan và EtOAc để tạo ra 6,82g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất 97%). MS (ESI, m/z): 179,2 (MH^+).

c) 4-clo-5-xyclopropyl-N'-hydroxypicolinimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,87g, 26,9mmol, đương lượng: 1,5) và triethylamin (5mL, 35,8mmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 4-clo-5-xyclopropylpicolinonitril (3,2g, 17,9mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (120mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C và theo dõi bằng LC-MS. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng DCM và chiết hỗn hợp bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong môi trường chân không để tạo ra chất rắn kết tinh màu trắng (hiệu suất 96%). MS (ESI, m/z): 212,5 (MH^+).

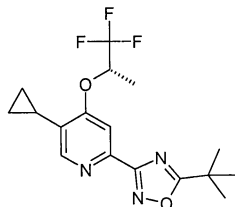
d) 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung pivaloyl clorua (CAS 3282-30-2) (2,7g, 2,75mL, 22,4mmol, đương lượng: 1,3) và triethylamin (4,79mL, 34,4mmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 4-clo-5-xyclopropyl-N'-hydroxypicolinimidamit (3,64g, 17,2mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (115mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. LC-MS thể hiện sự hình thành của sản phẩm trung gian. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi từng phần, sản phẩm thô được chiết bằng etyl axetat và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Tạo cột trên cột SiO_2 bằng cách sử dụng

dụng MPLC ISCO với gradien etyl axetat trong heptan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt màu vàng (hiệu suất 77%). MS (ESI, m/z): 278,6 (MH⁺).

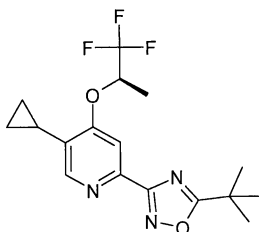
e) 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol (CAS 3539-97-7) (30,8mg, 270μmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (0,05g, 180μmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1,5mL) sau đó là bổ sung NaH (10,8mg, 270μmol, đương lượng: 1,5). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó khuấy trong điều kiện bức xạ vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 100°C và theo dõi bằng LC-MS. Dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa để tạo ra 44,2mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 69%). MS (ESI, m/z): 356,5 (MH⁺).

Ví dụ 49

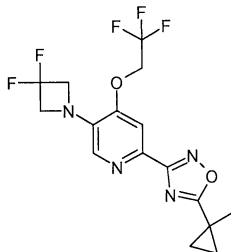
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (R)-1,1,1-triflopropan-2-ol (75% trong TBME) (CAS 17628-73-8) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 356,5 (MH⁺).

Ví dụ 50

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-metylxcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol

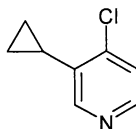


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 46, sử dụng axit 1-metylxcyclopropanecarboxylic (CAS 6914-76-7) và 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 391,1 (MH⁺).

Ví dụ 51

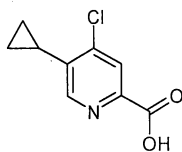
3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 4-clo-3-xyclopropylpyridin



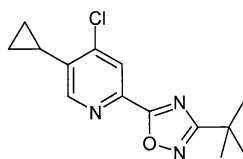
Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (CAS 1065010-87-8) (8,41g, 38,7mmol, đương lượng: 1,05), paladi (II) axetat (331mg, 1,48mmol, đương lượng: 0,04), xesi cacbonat (30,1g, 92,2mmol, đương lượng: 2,5) và butyldi-1-Adamantylphosphin (661mg, 1,84mmol, đương lượng: 0,05) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-clopyridin (7,1g, 36,9mmol, đương lượng: 1,00) trong toluen/nước (153mL/18mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 115°C qua đêm trong điều kiện khí argon. LC-MS thể hiện sản phẩm. Chiết bằng nước/etyl axetat (3 lần). Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và làm bay hơi. Cột trên SiO₂ với gradien của heptan/etyl axetat thu được 3,8g hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (hiệu suất 67%). MS (ESI, m/z): 154,0 (MH⁺).

b) Axit 4-clo-5-xyclopropyl-pyridin-2-carboxylic



Bổ sung từ từ BuLi 1,6M trong hexan (30,5mL, 48,8mmol, đương lượng: 5,0) vào dung dịch chứa N,N-dimetyletanolamin (2,18g, 2,46mL, 24,4mmol, đương lượng: 2,5) trong hexan ở nhiệt độ -15°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -15°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung 4-clo-3-xyclopropylpyridin (1,5g, 9,77mmol, đương lượng: 1,0) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C trước khi bổ sung các viên đá khô vào. Phản ứng được để từ từ đến nhiệt độ -20°C. LC-MS xác nhận việc hình thành sản phẩm. Dừng phản ứng bằng nước và khuấy trong 5 phút. Chiết bằng dung dịch nước HCl 4M và etyl axetat (3 lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và làm bay hơi để tạo ra dầu màu vàng. Diethyl ete được rót lên trên sản phẩm thô, thu được huyền phù màu trắng, và đặt trong tủ lạnh. Lọc và rửa bằng ete. Dung dịch nước cái được cô và bổ sung ete một lần nữa. Lọc phần kết tủa và làm khô trong môi trường chân không cao để tạo ra 850mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 44%). MS (ESI, m/z): 196,0 (MH⁻).

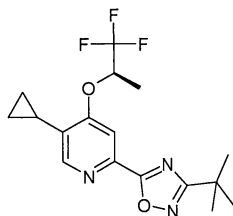
c) 3-tert-butyl-5-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung CDI (369mg, 2,28mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa axit 4-clo-5-xyclopropylpicolinic (300mg, 1,52mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (6mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung N'-hydroxypivalimidamit (CAS 42956-75-2) (265mg, 2,28mmol, đương lượng: 1,5) vào, khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Kiểm soát hỗn hợp phản ứng bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được cô và hòa tan phần cặn trong etyl axetat. Hoàn thành việc chiết bằng NaHCO₃ 1M, làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, dung môi

rửa giải: heptan/etyl axetat) để tạo ra 100mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (hiệu suất 23%). MS (ESI, m/z): 278,4 (MH⁺).

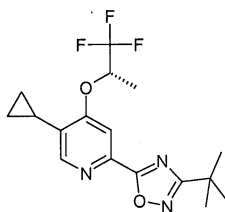
d) 3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung (R)-1,1,1-triflopropan-2-ol (84,5mg, 518μmol, đương lượng: 3,0) (CAS 17628-73-8) và NaH (20,7mg, 518μmol, đương lượng: 3,0) vào dung dịch chứa 3-tert-butyl-5-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (48mg, 173μmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (100mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI, m/z): 356,3 (MH⁺).

Ví dụ 52

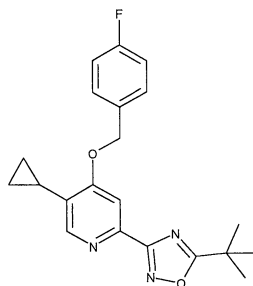
3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 51d, sử dụng 3-tert-butyl-5-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol (CAS 3539-97-7) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 356,4 (MH⁺).

Ví dụ 53

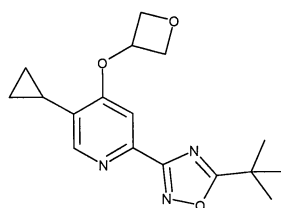
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(4-flophenyl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (4-flophenyl)metanol (CAS 459-56-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 368,6 (MH⁺).

Ví dụ 54

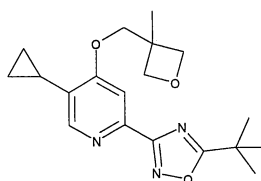
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và oxetan-3-ol (CAS 7748-36-9) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 316,5 (MH⁺).

Ví dụ 55

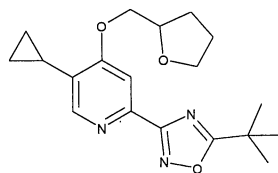
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (3-metyloxetan-3-yl)metanol (CAS 3143-02-0) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 344,5 (MH⁺).

Ví dụ 56

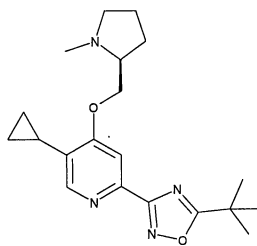
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (tetrahydrofuran-2-yl)metanol (CAS 97-99-4) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 344,6 (MH⁺).

Ví dụ 57

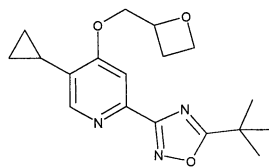
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (S)-(1-metylpyrolidin-2-yl)metanol (CAS 34381-71-0) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 357,2 (MH⁺).

Ví dụ 58

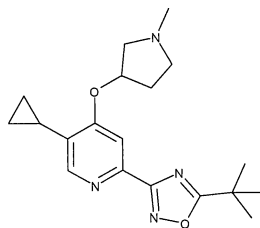
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và oxetan-2-ylmetanol (CAS 61266-70-4) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 330,5 (MH⁺).

Ví dụ 59

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metylpyrrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

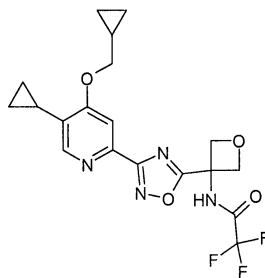


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-metylpyrrolidin-3-ol (CAS 13220-33-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 343,5 (MH⁺).

Ví dụ 60

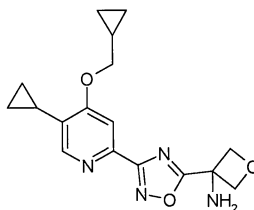
3-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-amin

a) N-(3-(3-(5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)oxetan-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 9b, sử dụng axit 3-(2,2,2-trifloaxetamido)oxetan-3-carboxylic (CAS 1392072-19-3) và 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N'-hydroxypicolinimidamit làm nguyên liệu ban đầu. Làm bay hơi DMF, phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat và rót vào phễu tách, chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 1M, pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat. MS (ESI, m/z): 425,2 (MH^+).

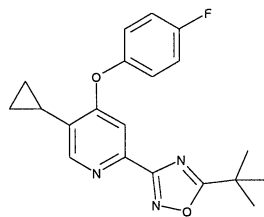
b) 3-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-amin



Khuấy vào dung dịch chứa N-(3-(3-(5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)oxetan-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (0,06g, 141 μmol , đương lượng: 1,00) trong amoniac 7N trong MeOH (1,01mL, 7,07mmol, đương lượng: 50,0) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng và theo dõi phản ứng bằng LC-MS. Khi phản ứng hoàn thành, các chất bay hơi được loại bỏ trong môi trường chân không và phần cặn được hòa tan lại trong DMF. Tiến hành tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có quy trình xử lý bất kỳ và thu được 9mg sản phẩm mong muốn. MS (ESI, m/z): 329,4 (MH^+).

Ví dụ 61

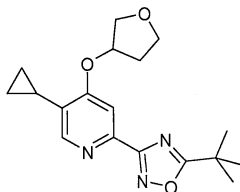
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 4-flophenol (CAS 371-41-5) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 354,5 (MH⁺).

Ví dụ 62

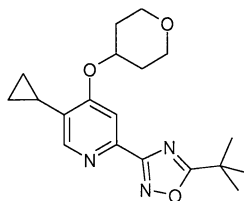
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và tetrahydrofuran-3-ol (CAS 453-20-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 330,5 (MH⁺).

Ví dụ 63

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

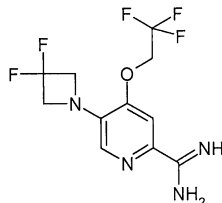


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và tetrahydro-2H-pyran-4-ol (CAS 2081-44-9) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 344,5 (MH⁺).

Ví dụ 64

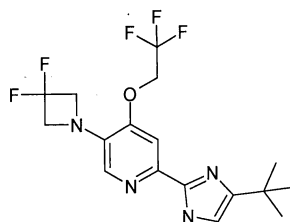
2-(5-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin

a) 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit



Bổ sung trimetyl nhôm (443 μ L, 887 μ mol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa amoni clorua (47,4mg, 887 μ mol, đương lượng: 2) trong toluen (0,56mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Sau đó đưa phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, bổ sung 5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril (130mg, 443 μ mol, đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 15c đã được hòa tan trong toluen và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dùng nước và rót vào DCM/huyền phù đặc silic oxit. Sau đó, lọc hỗn hợp này và rửa bằng metanol để tạo ra 250mg chất rắn màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO₂, 10g, gradien metanol trong DCM để tạo ra 21mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (hiệu suất 15%). MS (ESI, m/z): 311,4 (MH⁺).

b) 2-(5-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin



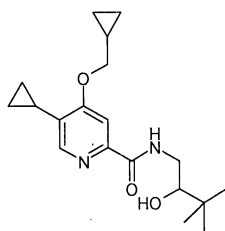
5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit (20mg, 64,5 μ mol, đương lượng: 1,00), 1-bromo-3,3-dimetylbutan-2-on (24,2mg, 18,2 μ L, 135 μ mol, đương lượng: 2,1) và DBU (49,1mg, 48,6 μ L, 322 μ mol, đương lượng: 5,0) được kết hợp với etanol (0,77mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên đến nhiệt độ 115°C và

khuấy qua đêm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 5mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 19%). MS (ESI, m/z): 391,5 (MH⁺).

Ví dụ 65

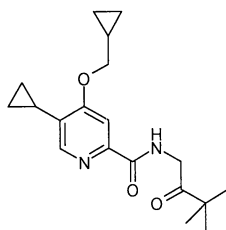
5-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,3-oxazol

a) 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N-(2-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)picolinamit



Bổ sung HATU (158mg, 1,03mmol, đương lượng: 1,2) và DIPEA (449μL, 2,57mmol, đương lượng: 3,0) vào dung dịch chứa axit 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)picolinic, được mô tả trên đây như Ví dụ 1e, (200mg, 0,857mmol, đương lượng: 1,00) trong 8,5mL DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 40°C, sau đó bổ sung 1-amino-3,3-dimetylbutan-2-ol hydroclorua (158mg, 1,03mmol, đương lượng: 1,2) (CAS 1438-15-9) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 40°C. Chiết bằng DCM/dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Cột trên SiO₂ với gradien của heptan/etyl axetat thu được 126mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt không màu (hiệu suất 44%). MS (ESI, m/z): 333,5 (MH⁺).

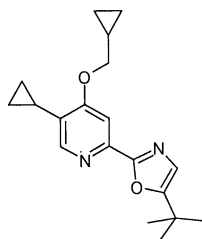
b) 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)picolinamit



Bổ sung Dess-Martin periodinan (181mg, 0,414mmol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)-N-(2-hydroxy-3,3-

dimethylbutyl)picolinamit (125mg, 0,376 mmol, đương lượng: 1,00) trong DCM (3,8mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat vào sản phẩm thô và khuấy trong 10 phút trước khi chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và DCM. Cột trên SiO₂ với gradien của heptan/etyl axetat thu được 116mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn sáp màu trắng (hiệu suất 93%). MS (ESI, m/z): 331,5 (MH⁺).

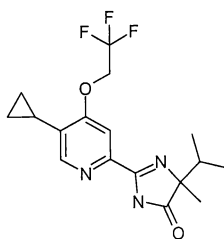
c) 5-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,3-oxazol



Hòa tan hexacloetan trong axetonitril khan. Sau đó, bổ sung 5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)-N-(3,3-dimetyl-2-oxobutyl)picolinamit được hòa tan trong axetonitril. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung triethylamin, sau đó là bổ sung triphenylphosphin vào. Loại bỏ bẻ đá và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. LC-MS thể hiện còn lại một ít SM. Bổ sung 3 đương lượng hexacloetan nữa, triethylamin và cuối cùng là triphenylphosphin vào ở nhiệt độ 0°C. Làm bay hơi axetonitril và sản phẩm thô được chiết bằng DCM/nước muối 3 lần. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Cột trên SiO₂ với gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra 14mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 60%). MS (ESI, m/z): 313,5 (MH⁺).

Ví dụ 66

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxyl)pyridin-2-yl]-4-metyl-4-propan-2-yl-1H-imidazol-5-on

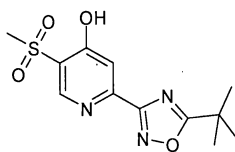


Bổ sung thionyl clorua (68,3mg, 41,9 μ L, 574 μ mol, đương lượng: 1,5) vào axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic, được mô tả trên đây như Ví dụ 7e, (100mg, 383 μ mol, đương lượng: 1,00) trong 1,2-dicloetan (1,91mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên đến nhiệt độ 90°C và để hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm được sử dụng ngay trong bước tiếp theo và hòa tan trong THF (526 μ L). Bổ sung hỗn hợp của 2-amino-2,3-dimetylbutanamit (46,6mg, 358 μ mol, đương lượng: 1,00) và trietylamin (36,2mg, 49,8 μ L, 358 μ mol, đương lượng: 1,0) trong 130 μ L tetrahydrofuran vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô, và cô trong môi trường chân không để tạo ra chất rắn, chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo và hòa tan trong THF (536 μ L). Bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa kali hydroxit (40,3mg, 718 μ mol, đương lượng: 2,0) và nước (15 μ L) và phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp trước khi làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 43mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 34%). MS (ESI, m/z): 356,1 (MH⁺).

Ví dụ 67

5-tert-butyl-3-[5-metylsulfonyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

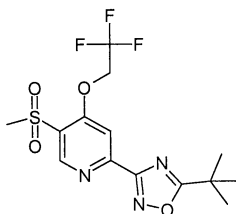
a) 2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-(metylsulfonyl)pyridin-4-ol



Bổ sung dung dịch BBr₃ 1M trong DCM (1,88mL, 1,88mmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(4-(xyclopropylmetoxy)-5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol, được mô tả như Ví dụ 43, (330mg, 939 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DCM khô (5mL) trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và theo dõi bằng LC-MS cho đến khi biến đổi hoàn toàn. Dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước, khuấy trong 10 phút và sau đó rót hỗn hợp vào phễu tách và điều chỉnh độ pH đến 7 và chiết bằng DCM và sau đó là

ethyl axetat. Làm khô tất cả các lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra 140mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 50%). MS (ESI, m/z): 296,4 (MH⁻).

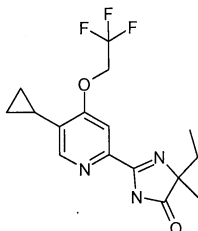
b) 5-tert-butyl-3-[5-metylsulfonyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung Cs_2CO_3 (65,7mg, 202 μmol , đương lượng: 1,5) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (CAS 6226-25-1) (62,4mg, 38,8 μL , 269 μmol , đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-(metylsulfonyl)pyridin-4-ol (40mg, 135 μmol , đương lượng: 1,00) trong DMF (1mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong vi sóng và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 380,5 (MH⁺).

Ví dụ 68

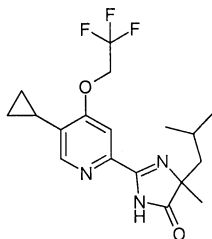
2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-etyl-4-metyl-1H-imidazol-5-on



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 66, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (đương lượng: 1,0), được mô tả trên đây như Ví dụ 7e, với CDI (đương lượng: 1,1), DIPEA (đương lượng: 2,2) và 1-amino-2-metyl-1-oxobutan-2-amini clorua (CAS 18305-22-1) làm nguyên liệu ban đầu cho bước liên hợp amit. MS (ESI, m/z): 342,1 (MH⁺).

Ví dụ 69

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-4-(2-metylpropyl)-1H-imidazol-5-on

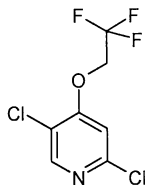


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 68, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (đương lượng: 1,0), được mô tả trên đây như Ví dụ 7e, với CDI (đương lượng: 1,1), DIPEA (đương lượng: 2,2) và 2-amino-2,4-dimetylpentanamit (CAS 113509-60-7) làm nguyên liệu ban đầu cho bước liên hợp amit. MS (ESI, m/z): 370,5 (MH⁺).

Ví dụ 70

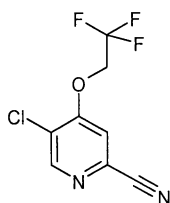
5-tert-butyl-3-[5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 2,5-diclo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin



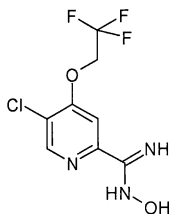
Bổ sung xesi cacbonat (14,9g, 45,7mmol, đương lượng: 1,5) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (6,59mL, 45,7mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 2,5-diclopyridin-4-ol (CAS 847664-65-7) (5g, 30,5mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF (51mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ Cs₂CO₃ (rửa bánh lọc bằng etyl axetat) và làm bay hơi dung môi. Sản phẩm thô được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat/nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Cột trên SiO₂ sử dụng MPLC Isco với gradient của heptan/etyl axetat thu được 6,64g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất 88%). MS (ESI, m/z): 246,3 (MH⁺).

b) 5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril



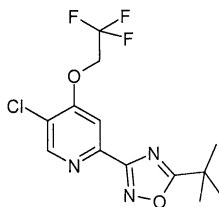
Kết hợp 2,5-diclo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin (4g, 16,3mmol, đương lượng: 1,00), Dixyano kẽm (2,1g, 17,9mmol, đương lượng: 1,1), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (721mg, 1,3mmol, đương lượng: 0,08) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (744mg, 0,813mmol, đương lượng: 0,05) trong DMF và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 ngày. Làm bay hơi dung môi, chiết bằng etyl axetat/dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Cột trên SiO_2 với MPLC Isco với gradien của heptan/etyl axetat thu được 2,1g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 54%). MS (ESI, m/z): 237,3 (MH⁺).

c) 5-clo-N-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (65mg, 0,93mmol, đương lượng: 1,1) và trietylamin (128mg, 177 μL , 1,27mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinonitril (200mg, 0,845mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (5,6mL). Phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 80°C và theo dõi bằng LC-MS. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, bổ sung DCM vào và chiết hỗn hợp bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong môi trường chân không để tạo ra 223mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 97%). MS (ESI, m/z): 270,4 (MH⁺).

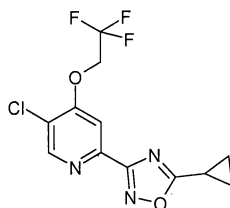
d) 5-tert-butyl-3-[5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung DIPEA (130 μ L, 742 μ mol, đương lượng: 2,0), sau đó là pivaloyl clorua (CAS 3282-30-2) (53,7mg, 54,8 μ L, 445 μ mol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch chứa 5-clo-N-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit (0,1g, 371 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (2,5mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm trung gian. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C và được kiểm soát bằng LC-MS cho thấy sự biến đổi hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Làm bay hơi dung môi và pha loãng sản phẩm thô bằng etyl axetat, rót vào phễu tách và chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 20g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 92mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 73%). MS (ESI, m/z): 336,4 (MH⁺).

Ví dụ 71

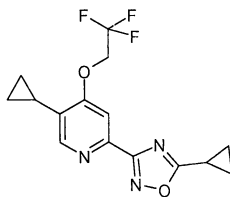
3-[5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 70d, sử dụng 5-clo-N-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit và axit xyclopropanecarboxylic (CAS 1759-53-1) làm nguyên liệu ban đầu, với HATU (đương lượng: 1,2) và DIPEA (đương lượng: 2,0), và gia nhiệt bằng vi sóng trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C. MS (ESI, m/z): 320,4 (MH⁺).

Ví dụ 72

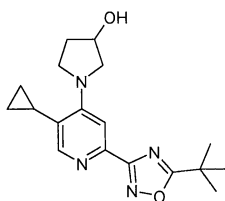
5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 33b, sử dụng 5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinimidamit và xyclopropanacarbonyl clorua (CAS 4023-34-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 326,6 (MH⁺).

Ví dụ 73

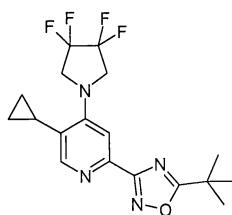
1-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]pyrrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-pyrrolidinol (CAS 40499-83-0) (đương lượng: 2,0) làm nguyên liệu ban đầu trong NMP với K₂CO₃ (đương lượng: 3,0), gia nhiệt trong 1 giờ 30 phút ở nhiệt độ 200°C bằng vi sóng, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 329,6 (MH⁺).

Ví dụ 74

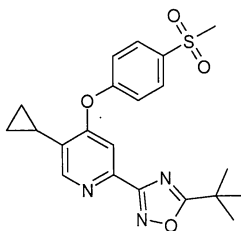
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3,3,4,4-tetrafloropyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3,3,4,4-tetrafloropyrolidin hydroclorua (CAS 1810-13-5) (đương lượng: 2,0) làm nguyên liệu ban đầu trong Sulfolan với K_2CO_3 (đương lượng: 3,0), gia nhiệt trong 2 giờ ở nhiệt độ $180^\circ C$ bằng vi sóng, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 385,6 (MH⁺).

Ví dụ 75

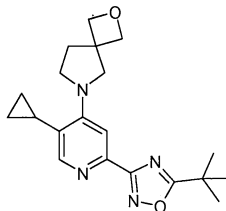
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-metylsulfonylphenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 4-metylsulfonylphenol (CAS 14763-60-1) (đương lượng: 1,2) làm nguyên liệu ban đầu trong NMP, gia nhiệt trong 1 giờ ở nhiệt độ $180^\circ C$ bằng vi sóng, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 414,6 (MH⁺).

Ví dụ 76

7-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan

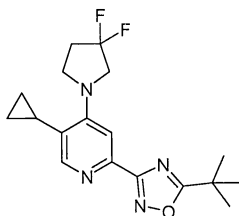


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan (CAS 220290-68-6) (đương lượng: 2,0) làm nguyên liệu ban đầu trong NMP với K_2CO_3 (đương lượng: 3,0), gia nhiệt trong 1 giờ 30 phút ở nhiệt độ

200°C bằng vi sóng, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 355,6 (MH⁺).

Ví dụ 77

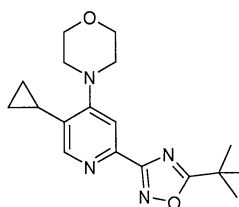
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (CAS 163457-23-6) (đương lượng: 2,0) làm nguyên liệu ban đầu trong Sulfolan với K₂CO₃ (đương lượng: 3,0), gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 220°C bằng vi sóng, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 349,6 (MH⁺).

Ví dụ 78

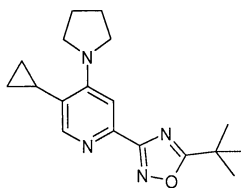
4-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]morpholin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và morpholin (CAS 110-91-8) (đương lượng: 1,2) làm nguyên liệu ban đầu trong DMSO với CsF (đương lượng: 1) và trietylamin (đương lượng: 2,0), gia nhiệt trong 24 giờ ở nhiệt độ 150°C, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 329,6 (MH⁺).

Ví dụ 79

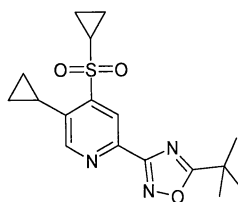
5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-pyrolidin-1-ylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và pyrolidin (CAS 123-75-1) (đương lượng: 2) làm nguyên liệu ban đầu trong NMP với K_2CO_3 (đương lượng: 3,0), gia nhiệt trong 1 giờ 30 phút ở nhiệt độ $200^\circ C$ bằng vi sóng, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 313,3 (MH⁺).

Ví dụ 80

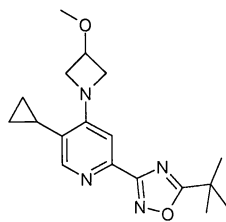
5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-xyclopropylsulfonylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung natri xyclopropansulfinat (CAS 910209-21-1) (46,1mg, 0,36mmol, đương lượng: 2,0) và DMAP (44mg, 0,36mmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (50mg, 0,18mmol), được mô tả trên đây như Ví dụ 48d, trong DMA (2mL) trong lọ vi sóng. Bịt kín ống và phản ứng được gia nhiệt trong 2 ngày ở nhiệt độ $140^\circ C$. Làm bay hơi DMA. Sau đó, sản phẩm thô được chiết bằng etyl axetat/dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Cột trên SiO_2 với gradien etyl axetat/heptan thu được 37mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt không màu (hiệu suất 59%). MS (ESI, m/z): 348,6 (MH⁺).

Ví dụ 81

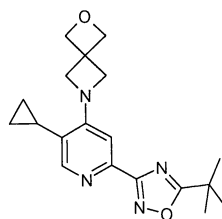
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-cyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-metoxiazetidin (CAS 110925-17-2) (đương lượng: 2,0) làm nguyên liệu ban đầu trong etylen glycol với Cs_2CO_3 (đương lượng: 3,0), gia nhiệt trong 6 giờ ở nhiệt độ 100°C , và tinh chế bằng HPLC điều chế sau khi lọc. MS (ESI, m/z): 329,6 (MH^+).

Ví dụ 82

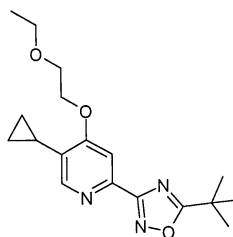
6-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-cyclopropylpyridin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-cyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (CAS 174-78-7) (đương lượng: 2) làm nguyên liệu ban đầu trong etylen glycol với Cs_2CO_3 (đương lượng: 3), gia nhiệt trong 6 giờ ở nhiệt độ 100°C , và tinh chế bằng HPLC điều chế sau khi lọc. MS (ESI, m/z): 341,6 (MH^+).

Ví dụ 83

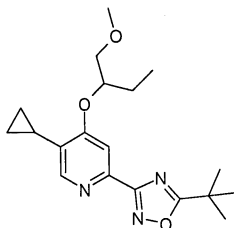
5-tert-butyl-3-[5-cyclopropyl-4-(2-etoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 2-etoxyetanol (CAS 110-80-5) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 332,6 (MH⁺).

Ví dụ 84

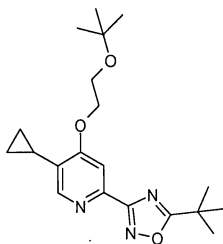
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metoxymetan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-metoxymetan-2-ol (CAS 53778-73-7) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 346,6 (MH⁺).

Ví dụ 85

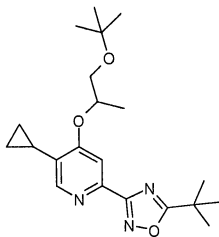
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[2-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]etoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và etylen glycol mono-tert-butyl ete (CAS 7580-85-0) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 360,7 (MH⁺).

Ví dụ 86

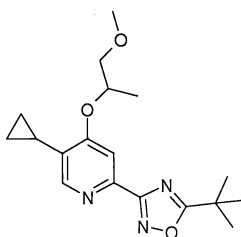
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[1-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]propan-2-yloxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-tert-butoxypropan-2-ol (CAS 57018-52-7) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 374,8 (MH⁺).

Ví dụ 87

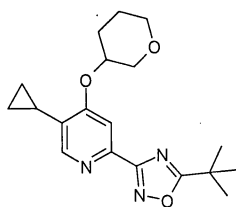
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metoxipropan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-metoxipropan-2-ol (CAS 107-98-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 332,7 (MH⁺).

Ví dụ 88

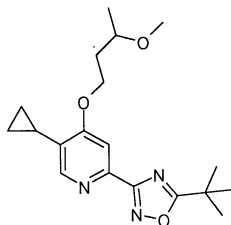
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và tetrahydro-pyran-3-ol (CAS 19752-84-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 344,6 (MH⁺).

Ví dụ 89

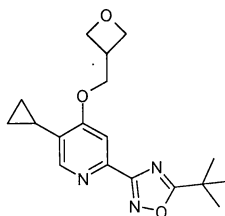
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxybutoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-metoxy-butanol (CAS 2517-43-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 346,6 (MH⁺).

Ví dụ 90

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

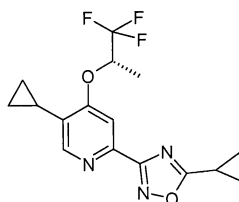


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-oxetanmetanol

(CAS 6246-06-6) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 330,6 (MH⁺).

Ví dụ 91

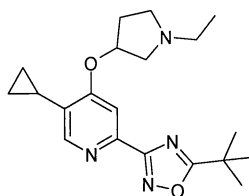
5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 33b, sử dụng (S,Z)-5-xyclopropyl-N'-hydroxy-4-(1,1,1-triflopropan-2-yloxy)picolinimidamit (được điều chế tương tự như Ví dụ 33a nhưng với (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol cho Ví dụ 7a trước tiên) và isobutyryl clorua (CAS 79-30-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng sắc ký nhanh. MS (ESI, m/z): 340,1 (MH⁺).

Ví dụ 92

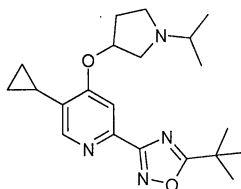
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-ethyl-3-pyrrolidinol (CAS 30727-14-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 357,6 (MH⁺).

Ví dụ 93

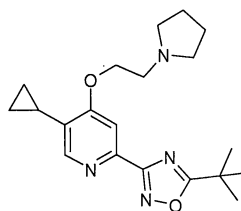
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-propan-2-ylpyrrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-isopropylpyrrolidinol (CAS 42729-56-6) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 371,7 (MH⁺).

Ví dụ 94

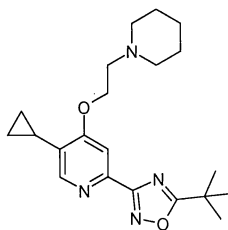
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin (CAS 2955-88-6) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 357,6 (MH⁺).

Ví dụ 95

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-piperidin-1-yletoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

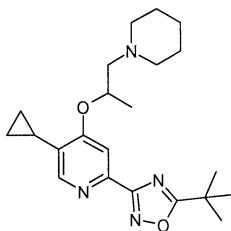


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-(2-

hydroxyetyl)piperidin (CAS 3040-44-6) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 371,7 (MH⁺).

Ví dụ 96

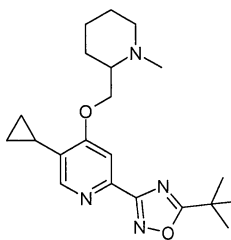
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-piperidin-1-ylpropan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và alpha-metyl-1-piperidinetanol (CAS 934-90-7) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 385,7 (MH⁺).

Ví dụ 97

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(1-metyl-piperidin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

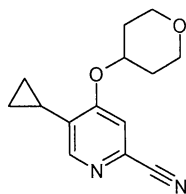


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-metyl-2-piperidinmetanol (CAS 20845-34-5) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 371,7 (MH⁺).

Ví dụ 98

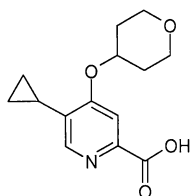
2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol

a) 5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinonitril



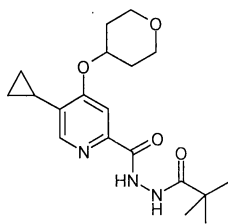
Bổ sung NaH (60% trong dầu, 73,9mg, 1,85mmol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa 4-clo-5-xyclopropylpicolinonitril (300mg, 1,68mmol, đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 48b, trong DMF khô (11mL) với tetrahydro-2H-pyran-4-ol (CAS 2081-44-9) (189mg, 176 μ L, 1,85mmol, đương lượng: 1,1). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó là 30 phút ở nhiệt độ 110°C bằng vi sóng. Dung môi được làm bay hơi từng phần. Chiết bằng etyl axetat/dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Cột trên SiO₂ sử dụng MPLC ISCO với gradien của heptan/etyl axetat thu được 245mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng nhạt (hiệu suất 59%). MS (ESI, m/z): 245,6 (MH⁺).

b) axit 5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinic



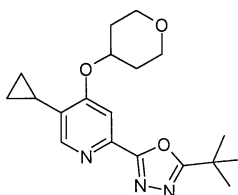
Hòa tan 5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinonitril (240mg, 0,982mmol, đương lượng: 1,00) trong dung dịch nước HCl 25% (9mL). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C. Sau 3 giờ, phản ứng hoàn thành và làm nguội xuống RT. Trung hòa HCl bằng dung dịch nước NaOH 6M, sau đó là bằng các viên NaOH. Sau đó, điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 1 đến 2 bằng HCl 2M. Phần kết tủa tạo ra được lọc để tạo ra 140mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (hiệu suất 54%). MS (ESI, m/z): 264,6 (MH⁺).

c) 5-xyclopropyl-N'-pivaloyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinohydrazit



Bổ sung thionyl clorua (47,4mg, 29,1 μ L, 399 μ mol, đương lượng: 1,5) vào axit 5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinic (70mg, 266 μ mol, đương lượng: 1,00) trong 1,2-dicloetan (1,33mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên đến nhiệt độ 90°C và để hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng hoàn thành và hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm được sử dụng ngay trong bước tiếp theo và hòa tan trong THF (391 μ L) để cho phản ứng với pivalohydrazit (35,0mg, 292 μ mol, đương lượng: 1,1) và triethylamin (40,4mg, 55,6 μ L, 399 μ mol, đương lượng: 1,5) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rót vào dung dịch nước NaHCO₃ (1M). Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô, và cô trong môi trường chân không để sử dụng làm sản phẩm thô. MS (ESI, m/z): 362,6 (MH⁺).

d) 2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol

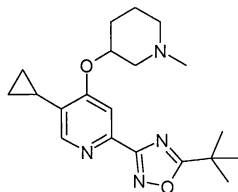


Bổ sung từ từ anhydrit triflometansulfonic (97,7mg, 58,5 μ L, 346 μ mol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa triphenylphosphin oxit (193mg, 692 μ mol, đương lượng: 3,0) trong DCM khô (0,231mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ này trước khi điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung 5-xyclopropyl-N'-pivaloyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinohydrazit (83,4mg, 231 μ mol, đương lượng: 1,00), trước tiên được làm khô theo phương pháp đồng sôi bằng toluen. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng trước khi giám sát thông qua LC-MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Sau đó, lớp nước được chiết lại bằng DCM trước khi các lớp hữu

cơ được kết hợp, làm khô, và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 10g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 33,9mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 42%). MS (ESI, m/z): 344,6 (MH^+).

Ví dụ 99

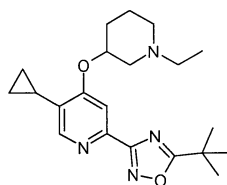
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metylpiiperidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-hydroxy-N-metylpiiperidin (CAS 3554-74-3) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 357,7 (MH^+).

Ví dụ 100

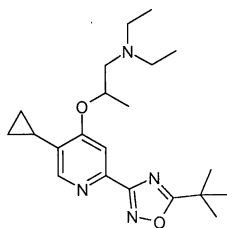
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-etylpiiperidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-hydroxy-N-etylpiiperidin (CAS 13444-24-1) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 371,7 (MH^+).

Ví dụ 101

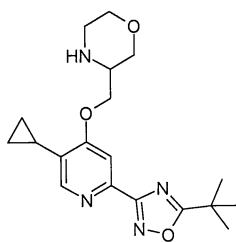
2-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxy-N,N-dietylpropan-1-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 1-diethylamino-2-propanol (CAS 4402-32-8) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 373,7 (MH⁺).

Ví dụ 102

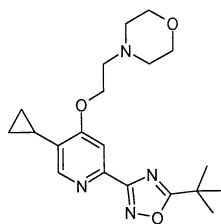
3-[[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxymethyl]morpholin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-hydroxymethylmorpholin (CAS 103003-01-6) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 359,6 (MH⁺).

Ví dụ 103

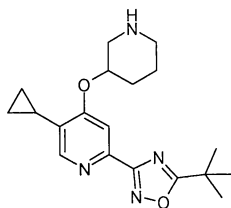
4-[2-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxyethyl]morpholin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và N-(2-hydroxyetyl)morpholin (CAS 622-40-2) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 373,7 (MH⁺).

Ví dụ 104

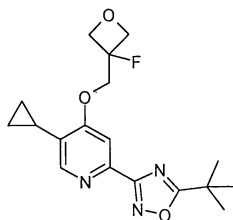
5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-piperidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (R,S)-Boc-3-hydroxypiperidin (CAS 85275-45-2) làm nguyên liệu ban đầu. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Sản phẩm được sử dụng dưới dạng sản phẩm thô và hòa tan trực tiếp trong HCl (4M) trong dioxan và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế sau khi làm bay hơi dung môi. MS (ESI, m/z): 343,7 (MH⁺).

Ví dụ 105

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-flooxetan-3-yl)methoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

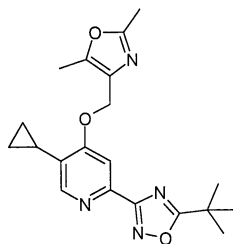


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (3-flo-oxetan)

metanol (CAS 865451-85-0) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 348,5 (MH⁺).

Ví dụ 106

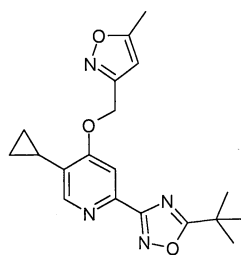
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (2,5-dimetyloxazol-4-yl)metanol (CAS 92901-94-5) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 369,6 (MH⁺).

Ví dụ 107

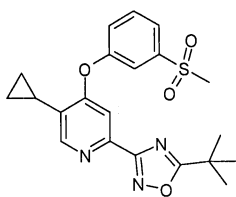
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và (5-metylisoxazol-3-yl)metanol (CAS 35166-33-7) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 355,6 (MH⁺).

Ví dụ 108

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metylsulfonylphenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

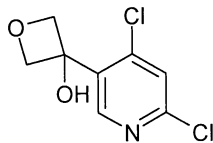


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-(metylsulfonyl)phenol (CAS 14763-61-2) làm nguyên liệu ban đầu với Cs_2CO_3 (đương lượng: 1,5), và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 414,5 (MH^+).

Ví dụ 109

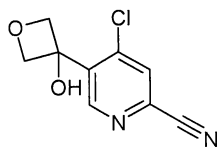
5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 3-(4,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-ol



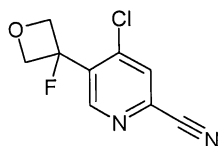
Bổ sung phức chất isopropyl magie clorua, lithi clorua (53,4mL, 69,4mmol, đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa 5-bromo-2,4-diclopyridin (15g, 66,1mmol, đương lượng: 1,00) (CAS 849937-96-8) trong THF khô (300mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -15°C trong điều kiện khí argon và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -15°C trong 1 giờ. Bổ sung từ từ oxetan-3-on nguyên chất (5,24g, 72,7mmol, đương lượng: 1,1) vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ -15°C và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Theo dõi phản ứng bằng LC-MS. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung nước và chuyển vào phễu tách. Pha loãng bằng etyl axetat, chiết bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và pha hữu cơ được thu gom. Pha nước được chiết lại bằng etyl axetat; kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 330g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 10,5g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 72%). MS (ESI, m/z): 220,4 (MH^+).

b) 4-clo-5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)picolinonitril



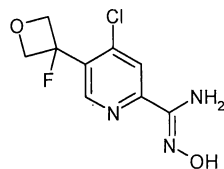
Bổ sung dixyano kẽm (1,47g, 12,5mmol, đương lượng: 0,55), dppf (1,26g, 2,27mmol, đương lượng: 0,1) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,04g, 1,14mmol, đương lượng: 0,05) vào dung dịch chứa 3-(4,6-diclopyridin-3-yl)oxetan-3-ol (5,0g, 22,7mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (100mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ và theo dõi bằng LC-MS. Làm bay hơi DMF, pha loãng phần cặn bằng etyl axetat và rót vào phễu tách. Chiết bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Keo Pd được tạo ra và được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Pha hữu cơ được thu gom; pha nước được chiết lại bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 120g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 4,1g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 86%). MS (ESI, m/z): 209,0 (MH⁻).

c) 4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-2-cacbonitril



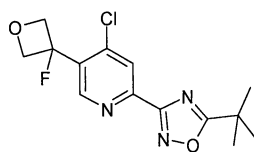
Bổ sung DAST (161mg, 132 μL , 997 μmol , đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa 4-clo-5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)picolinonitril (0,2g, 950 μmol , đương lượng: 1,00) trong DCM khô (6mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, để ấm lên đến 0°C và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 2M, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và rót vào phễu tách. Chiết, pha hữu cơ được thu gom, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi xuống đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 20g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 184mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 91%). MS (ESI, m/z): 213,0 (MH⁺).

d) 4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)-N'-hydroxypyridin-2-carboximidamit



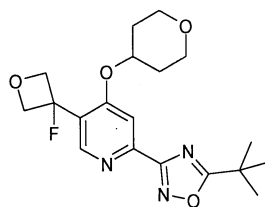
Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (196mg, 2,82mmol, đương lượng: 1,2) và triethylamin (476mg, 656 μ L, 4,7mmol, đương lượng: 2,0) vào dung dịch chứa 4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)picolinonitril (500mg, 2,35mmol, đương lượng: 1,00) trong ethanol (15mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C và khuấy trong 3 giờ. Làm bay hơi các chất bay hơi, phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat, rót vào phễu tách và chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M, các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 20g SiO₂, hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat để tạo ra 490mg hợp chất mong muốn (hiệu suất 84%). MS (ESI, m/z): 246,4 (MH⁺).

e) 5-tert-butyl-3-[4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung K₂CO₃ (358mg, 2,59mmol, đương lượng: 1,3) vào dung dịch chứa 4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)-N'-hydroxypicolinimidamit (490mg, 1,99mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (7mL) trong môi trường khí argon và bổ sung từ từ pivaloyl clorua (CAS 3282-30-2) (265mg, 270 μ L, 2,19mmol, đương lượng: 1,1). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được kiểm soát bằng LC-MS. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 1 giờ 30 phút và theo dõi bằng LC-MS. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng dung dịch nước NaHCO₃ 1M. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra 374mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 54%). MS (ESI, m/z): 312,5 (MH⁺).

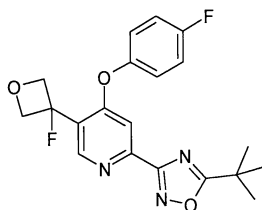
f) 5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung NaH (6,35mg, 159 μ mol, đương lượng: 1,1) và tetrahydropyran-4-ol (16,2mg, 159 μ mol, đương lượng: 1,1) (CAS 2081-44-9) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (50mg, 144 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng, theo dõi phản ứng bằng LC-MS. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung một vài giọt nước, và hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế với quy trình xử lý bất kỳ để tạo ra 43mg hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI, m/z): 378,6 (MH⁺).

Ví dụ 110

5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

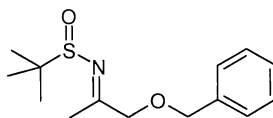


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 109f, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-(3-flooxetan-3-yl)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 4-flophenol (CAS 371-41-5) làm nguyên liệu ban đầu, và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 388,5 (MH⁺).

Ví dụ 111

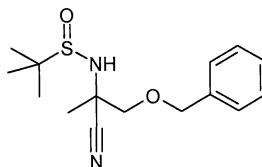
3-[2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-5H-1,3-oxazol-4-yl]-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

a) N-(1-(benzyloxy)propan-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



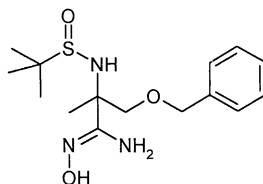
Bổ sung 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,79g, 23,0mmol, đương lượng: 1,05) (CAS 146374-27-8) và titan(IV) etoxit (5,25g, 4,83mL, 23,0mmol, đương lượng: 1,05) vào dung dịch chứa 1-(benzyloxy)propan-2-on (4,0g, 21,9mmol, đương lượng: 1,00) (CAS 22539-93-1) trong THF khô (100mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Làm nguội phản ứng xuống RT và khuấy trong khi dừng phản ứng bằng cách bổ sung 10mL dung dịch nước NaCl bão hòa. Khuấy hỗn hợp không đồng nhất trong 20 phút, sau đó lọc qua tấm Celite và cuối cùng là cô dịch lọc, pha loãng bằng etyl axetat và chiết bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 120g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat, thu được 2,62g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (hiệu suất 45%). MS (ESI, m/z): 268,6 (MH⁺).

b) N-(1-(benzyloxy)-2-xyanopropan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



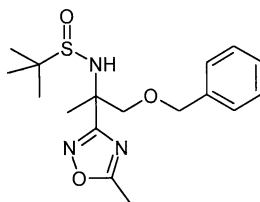
Bổ sung CsF (1,62g, 10,7mmol, đương lượng: 1,1), vào dung dịch chứa N-(1-(benzyloxy)propan-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,6g, 9,72mmol, đương lượng: 1,00) trong THF khô (45mL) trong môi trường khí argon sau đó là bổ sung trimetylsilyl xyanua (1,06g, 1,43mL, 10,7mmol, đương lượng: 1,1). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và giám sát bằng TLC (etyl axetat, chất phản ứng phun KMnO_4). Cô trong môi trường chân không, pha loãng bằng etyl axetat, chiết bằng nước, pha hữu cơ được ngâm nước muối trước khi làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 70g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat, thu được 2,55g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 89%). MS (ESI, m/z): 295,5 (MH⁺).

c) 3-(benzyloxy)-2-(1,1-dimetyletylsulfinamido)-N'-hydroxy-2-metylpropanimidamit



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (858mg, 12,3mmol, đương lượng: 1,05) vào huyền phù chứa kali cacbonat (2,44g, 17,6mmol, đương lượng: 1,5) trong ethanol khô (40mL) trong môi trường khí argon và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung dung dịch chứa N-(1-(benzyloxy)-2-xyanopropan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (3,46g, 11,8mmol, đương lượng: 1,00) trong ethanol khô (30mL) vào hỗn hợp phản ứng trước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C qua đêm và giám sát bằng TLC (etyl axetat, UV 254nm và chất phản ứng phun KMnO_4). Làm bay hơi các chất bay hơi, phần cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat, chiết bằng dung dịch nước Na_2CO_3 2M, pha nước được chiết lại bằng etyl axetat, kết hợp pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 50g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của DCM và metanol, thu được 3,1g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 81%). MS (ESI, m/z): 328,6 (MH^+).

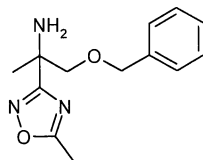
d) N-(1-(benzyloxy)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfonamid



Bổ sung kali cacbonat (1,57g, 11,4mmol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-2-(1,1-dimetyletylsulfonamido)-N'-hydroxy-2-metylpropanimidamid (3,1g, 9,47mmol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (50mL) trong môi trường khí argon và anhydrit axetic (967mg, 893 μL , 9,47mmol, đương lượng: 1,0). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và theo dõi bằng LC-MS để kiểm soát sự hình thành của sản phẩm trung gian được axetyl hóa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ, tiến hành theo dõi bằng LC-MS. Làm bay hơi các chất bay hơi, phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat, chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 1M, pha nước được chiết lại bằng etyl axetat, kết hợp các pha hữu cơ,

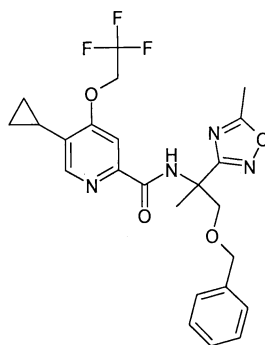
làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 120g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat, thu được 2,25g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (hiệu suất 68%). MS (ESI, m/z): 352,6 (MH^+).

e) 1-(benzyloxy)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin



Bổ sung HCl 4M trong dioxan (4,8mL, 19,2mmol, đương lượng: 3,0) vào dung dịch chứa N-(1-(benzyloxy)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,25g, 6,4mmol, đương lượng: 1,00) trong MeOH (25mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và theo dõi bằng LC-MS. Làm bay hơi các chất bay hơi, phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat, chiết bằng dung dịch nước Na_2CO_3 2M. Pha nước được chiết lại bằng etyl axetat và kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 50g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat, thu được 1,52g sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng nhạt (hiệu suất 96%). MS (ESI, m/z): 248,6 (MH^+).

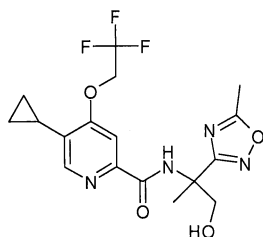
f) N-(1-(benzyloxy)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)-5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit



Bổ sung TBTU (516mg, 1,61mmol, đương lượng: 1,05) và trietylamin (186mg, 256 μL , 1,84mmol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch chứa axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (0,4g, 1,53mmol, đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 7e, trong DMF khô (10mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được

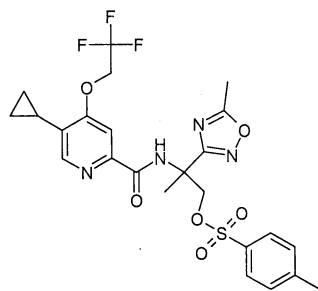
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó bổ sung 1-(benzyloxy)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-amin (398mg, 1,61mmol, đương lượng: 1,05) vào phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và theo dõi bằng LC-MS. Làm bay hơi DMF. Phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat và chiết bằng dung dịch nước NaHCO_3 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 50g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat thu được 805mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 93%). MS (ESI, m/z): 491,5 (MH^+).

g) 5-xyclopropyl-N-(1-hydroxy-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit



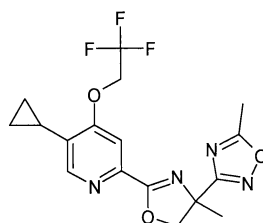
Bổ sung dung dịch BBr_3 1,0M trong DCM (224 μL , 224 μmol , đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa N-(1-(benzyloxy)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)-5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit (0,1g, 204 μmol , đương lượng: 1,00) trong DCM khô (1mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, theo dõi phản ứng bằng LC-MS. Pha loãng phản ứng bằng DCM, dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 2M và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Rót hỗn hợp vào phễu tách, pha hữu cơ được thu gom, pha nước được chiết lại bằng DCM, kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sắc ký nhanh bằng cột 10g SiO_2 , hỗn hợp rửa giải của heptan và etyl axetat, thu được 80mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 92%). MS (ESI, m/z): 401,5 (MH^+).

h) 2-(5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamido)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat



Bổ sung DMAP (15,3mg, 125 μ mol, đương lượng: 0,5), K₂CO₃ (48,3mg, 350 μ mol, đương lượng: 1,4), sau đó là bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (47,6mg, 250 μ mol, đương lượng: 1,0) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-N-(1-hydroxy-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-2-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit (0,1g, 250 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DCM khô (2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước, rót vào phễu tách, chiết và pha hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không có sự tinh chế bất kỳ. MS (ESI, m/z): 555,4 (MH⁺).

i) 3-(2-(5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl)-4-metyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol

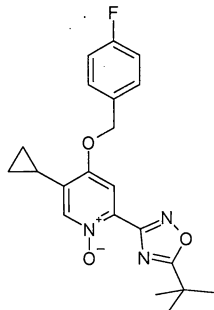


Bổ sung trietylamin (16,4mg, 22,6 μ L, 162 μ mol, đương lượng: 1,5) và 3,3-difloazetidin hydroclorua (CAS 288315-03-7) (16,8mg, 130 μ mol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch chứa 2-(5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamido)-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (0,06g, 108 μ mol, đương lượng: 1,00) trong DMF khô (1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 45 phút trong điều kiện bức xạ vi sóng và theo dõi phản ứng bằng LC-MS mà thể hiện sự biến đổi thành sản phẩm phụ do việc đóng vòng nội phân tử thành oxazolidin. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế mà không có sự tinh chế bất kỳ và thu được 6,2mg hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI, m/z): 383,5 (MH⁺).

Ví dụ 112

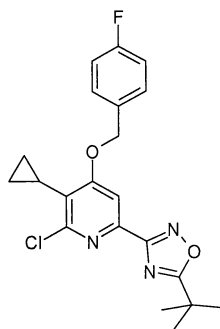
5-tert-butyl-3-(6-clo-5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol

a) 2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin 1-oxit



Bổ sung m-CPBA (459mg, 1,33mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (326mg, 887 μ mol, đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 53, trong DCM khô (4,93mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chiết bằng NaHCO_3 /DCM. Lóp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột SiO_2 với gradien DCM và metanol để tạo ra 445mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 78%). MS (ESI, m/z): 384,6 (MH⁺).

b) 5-tert-butyl-3-(6-clo-5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



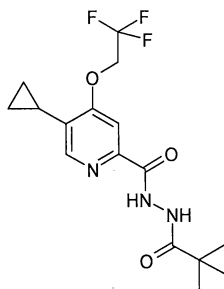
Hòa tan 2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin 1-oxit (123mg, 321 μ mol, đương lượng: 1,00) trong hỗn hợp của DCM/DMF: 1/1 (2,8mL). Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung từ từ oxalyl clorua (204mg, 139 μ L, 1,6mmol, đương lượng: 5,0) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó cho phép nhiệt độ giảm xuống RT và phản ứng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 0°C và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C . Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và chiết bằng dung dịch nước Na_2CO_3 . Pha hữu cơ được thu gom; pha nước được chiết lại bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 sử dụng MPLC ISCO với gradien của heptan/etyl axetat để tạo ra 15mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt không màu. MS (ESI, m/z): 402,5 (MH^+).

Ví dụ 113

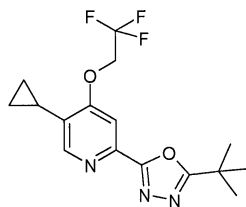
2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol

a) 5-xyclopropyl-N'-pivaloyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinohydrazit



Bổ sung oxalyl clorua ($50\mu\text{L}$, $0,574\text{mmol}$, đương lượng: 1,5) và DMF ($2\mu\text{L}$, $0,019\text{mmol}$, đương lượng: 0,05) vào axit 5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic (100mg , 383mmol , đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 7e, trong DCM ($1,91\text{mL}$). Phản ứng được cho là đã hoàn thành và hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Sản phẩm được sử dụng ngay trong bước tiếp theo và hòa tan trong THF ($563\mu\text{L}$) để cho phản ứng với pivalohydrazit ($55,0\text{mg}$, $459\mu\text{mol}$, đương lượng: 1,2) (CAS 42826-42-6) và triethylamin ($58,1\text{mg}$, $80,0\mu\text{L}$, $574\mu\text{mol}$, đương lượng: 1,5) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rót vào dung dịch NaHCO_3 1M. Sau đó chiết hỗn hợp bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô, và cô trong môi trường chân không để tạo ra 130mg hợp chất nêu ở đề mục được dùng làm nguyên liệu thô (hiệu suất 94%). MS (ESI, m/z): 360,6 (MH^+).

b) 2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol

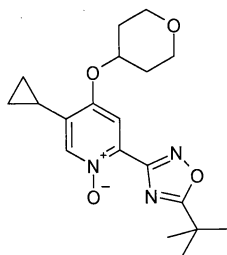


Bổ sung từ từ anhydrit triflometansulfonic (153mg, 91,7 μ L, 543 μ mol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa triphenylphosphin oxit (302mg, 1,09mmol, đương lượng: 3,0) trong DCM khô (0,231mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ này trước khi điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung 5-xyclopropyl-N'-pivaloyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)picolinohydrazit (130mg, 362 μ mol, đương lượng: 1,00) được làm khô theo phương pháp đồng sôi với toluen. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng trước khi giám sát thông qua LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Sau đó, lớp nước được chiết lại bằng DCM trước khi các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô, và cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, gradien etyl axetat trong heptan) để tạo ra 56mg sản phẩm nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 45%). MS (ESI, m/z): 342,6 (MH⁺).

Ví dụ 114

5-tert-butyl-3-[6-clo-5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

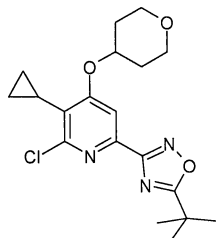
a) 2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin 1-oxit



Bổ sung m-CPBA (96,5mg, 280 μ mol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol (64mg, 186 μ mol, đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 63, trong DCM

khô (1,04mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chiết $\text{NaHCO}_3/\text{DCM}$. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 70g, dung môi rửa giải: etyl axetat/heptan) để tạo ra 59mg hợp chất mong muốn (hiệu suất 88%). MS (ESI, m/z): 360,6 (MH⁺).

b) 5-tert-butyl-3-[6-clo-5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

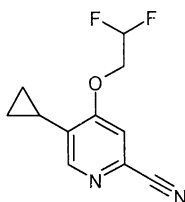


Hòa tan 2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin 1-oxit (56mg, 0,156mmol, đương lượng: 1,00) trong hỗn hợp của DCM/DMF: 1/1 (1,3mL). Làm mát hỗn hợp xuống 0°C và bổ sung từ từ oxalyl clorua (98,9mg, 67,3 μL , 779 μmol , đương lượng: 5,0) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút và sau đó cho phép nhiệt độ đạt đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Bổ sung 1,5 đương lượng khác của oxalyl clorua vào và khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C . Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và chiết bằng dung dịch nước Na_2CO_3 . Pha hữu cơ được thu gom; pha nước được chiết lại bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 5g, etyl axetat/heptan) để tạo ra 21mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 35%). MS (ESI, m/z): 378,5 (MH⁺).

Ví dụ 115

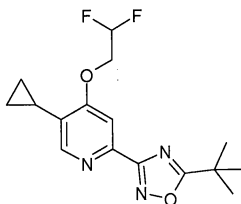
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)picolinonitril



Bổ sung natri hydrua (123mg, 3,08mmol, đương lượng: 1,1) vào dung dịch chứa 4-clo-5-xyclopropylpicolinonitril (500mg, 2,8mmol, đương lượng: 1,00), được mô tả trên đây như Ví dụ 48b, và 2,2-difloetanol (253mg, 3,08mmol, đương lượng: 1,1) (CAS 359-13-7) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung 5 lần thể tích nước, sau đó là chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , cô trong môi trường chân không và sắc ký trên SiO_2 với DCM để tạo ra 508mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng đậm (hiệu suất 80%). MS (ESI, m/z): 225,2 (MH^+).

b) 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

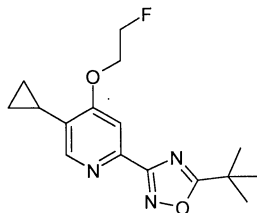


Bổ sung triethylamin (149 μL , 1,07mmol, đương lượng: 2,0) và hydroxylamin hydroclorua (55,8mg, 0,803mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch chứa 5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)picolinonitril (120mg, 0,535mmol, đương lượng: 1,00) trong EtOH (3,5mL) và gia nhiệt hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ 90°C bằng vi sóng. Bổ sung NaHCO_3 1M vào và chiết bằng DCM. Làm khô trên MgSO_4 và cô trong môi trường chân không để tạo ra 60mg hợp chất dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm và hòa tan trong DMF (2,00mL). Sau đó bổ sung triethylamin (29,0mg, 40,0 μL , 287 μmol , đương lượng: 1,2) và pivaloyl clorua (31,4mg, 32 μL , 260 μmol , đương lượng: 1,1) vào ở nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy 30 phút, gia nhiệt dung dịch ở nhiệt độ 130°C bằng vi sóng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô trong môi trường chân không, sau đó là sắc ký cột (SiO_2 , etyl axetat

trong heptan) để tạo ra 45mg hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 59%). MS (ESI, m/z): 324,5 (MH⁺).

Ví dụ 116

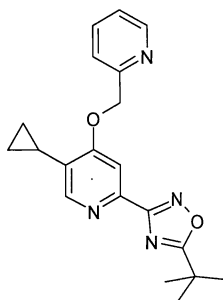
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 115, sử dụng 4-clo-5-xyclopropylpicolinonitril, được mô tả trên đây như Ví dụ 48b, và 2-floetanol (CAS 371-62-0) làm nguyên liệu ban đầu. MS (ESI, m/z): 306,5 (MH⁺).

Ví dụ 117

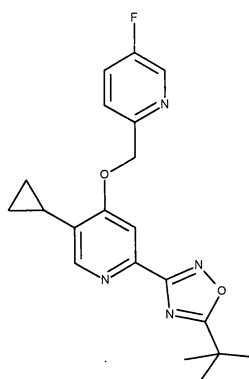
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 2-(hydroxymetyl)pyridin (CAS 586-98-1) làm nguyên liệu ban đầu, gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C bằng vi sóng và tinh chế bằng HPLC điều chế mà không có bất kỳ xử lý nào thêm nữa. MS (ESI, m/z): 351,6 (MH⁺).

Ví dụ 118

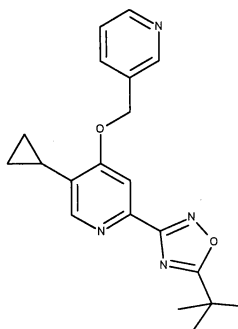
5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 5-flo-2-hydroxylmetylpyridin (CAS 802325-29-7) làm nguyên liệu ban đầu, gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 110°C trong điều kiện bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và chiết bằng dung dịch nước Na₂CO₃. Pha hữu cơ được thu gom và pha nước được chiết lại bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 5g, etyl axetat/heptan). MS (ESI, m/z): 369,6 (MH⁺).

Ví dụ 119

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(pyridin-3-ylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

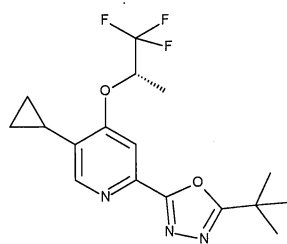


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 48e, sử dụng 5-tert-butyl-3-(4-clo-5-xyclopropylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol và 3-(hydroxymetyl)pyridin (CAS 100-55-0) làm nguyên liệu ban đầu, gia nhiệt trong 30 phút ở nhiệt độ 110°C trong điều kiện bức xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl

axetat và chiết bằng Na_2CO_3 nước. Pha hữu cơ được thu gom và pha nước được chiết lại bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , 5g, etyl axetat/heptan). MS (ESI, m/z): 351,6 (MH^+).

Ví dụ 120

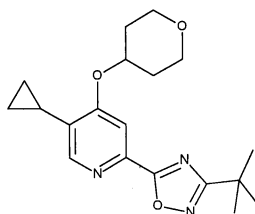
2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 98, sử dụng nitril 5-xyclopropyl-4-((S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etoxy)-pyridin-2-cacbonitril tương ứng được tạo ra từ (S)-1,1,1-triflopropan-2-ol (CAS 3539-97-7) theo ví dụ 7a-d. MS (ESI, m/z): 356,6 (MH^+).

Ví dụ 121

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol

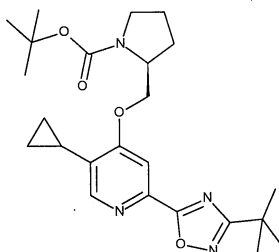


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 51c, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)picolinic từ ví dụ 98b. MS (ESI, m/z): 344,5 (MH^+).

Ví dụ 122

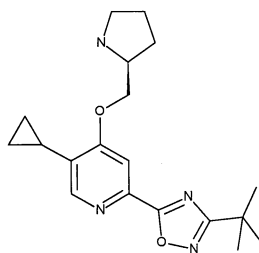
3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[[[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

a) tert-butyl (2S)-2-[[2-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxymetyl]pyrolidin-1-carboxylat



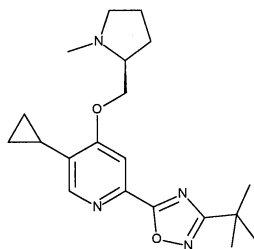
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 51d sử dụng Boc-L-prolinol (CAS 69610-40-8). MS (ESI, m/z): 443,7 (MH⁺).

b) 3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[[[(2S)-pyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl (2S)-2-[[2-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxymetyl]pyrolidin-1-carboxylat (364mg, 823μmol, đương lượng: 1,00) trong dung dịch 4M chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (19,5mL, 78,1mmol, đương lượng: 95) và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và theo dõi bằng LC-MS. Làm bay hơi dung môi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng NaHCO₃ và pha hữu cơ được thu gom, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 20g, etyl axetat/heptan) để tạo ra 104mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (hiệu suất 37%). MS (ESI, m/z): 343,6 (MH⁺).

c) 3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[[[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol



Bổ sung natri triaxetoxymorohydrua (300mg, 1,42mmol, đương lượng: 5,1) vào dung dịch chứa 3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[[[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol (95mg, 277 μ mol, đương lượng: 1,00) và formaldehyt (295mg, 360 μ L, 3,63mmol, đương lượng: 13,1) trong diclometan (1,8mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và theo dõi bằng LC-MS. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan và rửa bằng NaOH 1N. Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 10g, etyl axetat/heptan) để tạo ra 54mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (hiệu suất 54%). MS (ESI, m/z): 357,6 (MH⁺).

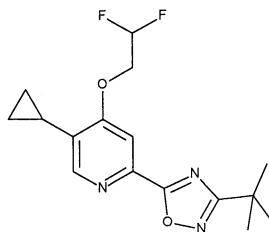
Ví dụ 123

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxypiridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol

a) axit 5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxypicolinic

Hòa tan 5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxypicolonitril (350mg, 1,56mmol, đương lượng: 1,00, được mô tả trên đây như Ví dụ 115a, trong HCl nước 25% (16,8g, 15mL, 115mmol, đương lượng: 73,8). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 1 giờ và sau đó làm nguội xuống rt. Trung hòa HCl bằng cách sử dụng sol khí nước NaOH 6M. Sau đó điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 1 đến 2 bằng HCl 2M. Sau đó lọc phần kết tủa được tạo ra. Muối còn lại được kết tủa bằng etanol và được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI, m/z): 244,3 (MH⁺).

b) 3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxypiridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự như hợp chất nêu ở Ví dụ 51c, sử dụng axit 5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)picolinic. MS (ESI, m/z): 324,6 (MH⁺).

Ví dụ 124

Thử nghiệm dược lý

Các thử nghiệm dưới đây được thực hiện để xác định hoạt tính của các hợp chất có công thức I:

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Việc xác định ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoid CB1 được thực hiện bằng cách sử dụng lượng được khuyến nghị của chế phẩm màng (PerkinElmer) từ các tế bào phôi thận người (HEK) biểu hiện các thụ thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp lần lượt với 1,5 hoặc 2,6 nM [3H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ. Việc gắn kết được thực hiện trong chất đệm gắn kết (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, và BSA 0,5% không có axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB1 và Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM, và BSA 0,1% không chứa axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB2) với tổng thể tích là 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dừng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ liên kết được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy phi tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị K_d cho [3H]CP55,940 xác định được từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực cao đối với thụ thể CB2 có ái lực dưới 10 μM, cụ thể hơn là từ 1nM đến 3 μM và cụ thể nhất là từ 1nM đến 100 nM.

Thử nghiệm cAMP

Các tế bào CHO biểu hiện các thụ thể CB1 hoặc CB2 ở người được gieo mầm trong khoảng thời gian từ 17 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm với 50000 tế bào trong mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen, có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar #3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và ủ ở điều kiện CO₂ 5% và nhiệt độ 37°C trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm bicarbonat Krebs Ringer có IBMX 1 mM và ủ ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào để thể tích thử nghiệm cuối cùng là 100 µl và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, để dừng thử nghiệm (Roche Diagnostics) bằng cách bổ sung 50 µl chất phản ứng phân giải (Tris, NaCl, Triton 1,5% X100, NP40 2,5%, NaN₃ 10%) và 50 µl dung dịch phát hiện (20 µM mAb Alexa700-cAMP 1:1, và 48 µM Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Việc truyền năng lượng được phân giải theo thời gian bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị laze ND:YAG làm nguồn kích thích. Đĩa này được đo hai lần bằng bước sóng kích thích ở 355 nm và phát xạ với độ trễ là 100 ns và cổng là 100 ns, tổng thời gian tiếp xúc lần lượt 10 giây ở 730 (độ rộng dải 30 nm) hoặc 645 nm (độ rộng dải 75 nm). Tín hiệu FRET được tính như sau: $FRET = T730-Alexa730-P / (T645-B645 + T730-Alexa730-P)$ với $P = Ru730-B730 / Ru645-B645$, trong đó T730 là lỗ thử nghiệm được đo ở 730 nm, T645 là lỗ thử nghiệm được đo ở 645 nm, B730 và B645 là đối chứng sử dụng đệm lần lượt được đo ở bước sóng ở 730 nm và 645 nm. Hàm lượng cAMP được xác định từ hàm của đường cong tiêu chuẩn kéo dài từ 10 µM đến 0,13 nM cAMP.

Giá trị EC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng phân tích Activity Base (ID Business Solution, Limited). Giá trị EC₅₀ được xác định cho nhiều chất chủ vận Canabinoit tính được từ bước thử nghiệm này là phù hợp với các giá trị đã được công bố trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

Các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận CB2 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,5 µM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng ít nhất là 10 lần. Hợp chất cụ thể theo sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,05 µM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng ít nhất là 500 lần.

Ví dụ, các hợp chất dưới đây có giá trị EC₅₀ khi thử nghiệm ở người trong thử nghiệm cAMP chức năng như được nêu ở trên (theo µM):

Ví dụ	CB2 ở	CB1 ở	Ví dụ	CB2 ở	CB1 ở
	người EC50	người EC50		người EC50	người EC50
1	0,0257	>10	63	0,0043	>10
2	0,0231	>10	64	0,0875	>10
3	0,0012	>10	65	0,0017	0,17031
4	0,0021	>10	66	0,009	>10
5	0,0691	>10	67	0,4343	>10
6	0,001	0,0092	68	0,0726	>10
7	0,0111	>10	69	0,009	>10
8	0,0213	>10	70	0,0057	>10
9	0,0158	>10	71	0,2795	>10
10	0,0008	>10	72	0,0454	>10
11	0,0006	>10	73	0,0572	>10
12	0,0466	>10	74	0,0047	>10
13	0,0319	>10	75	0,2877	>10
14	0,0037	>10	76	0,0193	>10
15	0,0198	>10	77	0,0021	>10
16	0,3426	>10	78	0,0422	>10
17	0,0205	>10	79	0,009	>10
18	0,1104	>10	80	0,0475	>10

20930

19	0,0137	>10	81	0,0211	>10
20	0,0037	>10	82	0,0379	>10
21	0,07	>10	83	0,0301	>10
22	0,0042	3,67542	84	0,0501	>10
23	0,0352	>10	85	0,0356	1,33751
24	0,0043	0,58087	86	0,0482	1,40191
25	0,135	>10	87	0,1127	>10
26	0,0308	>10	88	0,0529	>10
27	0,0035	>10	89	0,0162	>10
28	0,016	>10	90	0,0118	>10
29	0,7967	>10	91	0,6412	>10
30	0,0026	>10	92	0,0751	0,76771
31	0,0194	>10	93	0,0119	0,23504
32	0,0086	>10	94	0,0602	>10
33	0,0069	>10	95	0,0261	>10
34	0,0147	>10	96	0,0759	1,01189
35	0,0328	>10	97	0,019	>10
36	0,0209	>10	98	0,042	>10
37	0,2359	>10	99	0,3174	>10
38	0,1283	>10	100	0,5179	>10
39	0,4344	>10	101	0,1423	>10

20930

40	0,0022	>10	102	0,0718	>10
41	0,0539	>10	103	0,0289	>10
42	0,0023	>10	104	0,0698	>10
43	0,0409	>10	105	0,0291	>10
44	0,0159	>10	106	0,1279	>10
45	0,0778	>10	107	0,0958	>10
46	0,1798	>10	108	0,0698	>10
47	0,1659	>10	109	0,162	>10
48	0,019	>10	110	0,103	>10
49	0,0515	>10	111	0,0576	>10
50	0,0458	>10	112	0,0048	0,07317
51	0,0618	>10	113	0,0225	>10
52	0,0131	>10	114	0,0037	0,45539
53	0,0014	0,05506	115	0,002	>10
54	0,0331	>10	116	0,0155	>10
55	0,0077	>10	117	0,0539	>10
56	0,0447	>10	118	0,035	>10
57	0,0134	>10	119	0,047	>10
58	0,0156	>10	120	0,063	>10
59	0,0481	>10	121	0,001	>10
60	0,4476	>10	122	0,146	>10

61	0,0062	>10	123	0,002	>10
62	0,0178	>10			

Ví dụ A

Viên nén được bao màng chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg
Lactoza ngâm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Trọng lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Màng bao:		
Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

Thành phần hoạt tính được sàng qua rây và được trộn với xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp này được tạo hạt với dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này sau đó được trộn với natri tinh bột glycolat và magie stearat và được ép để tạo ra các nhân lần lượt có khối lượng 120 hoặc 350 mg. Các nhân này được phủ dung dịch/huyền phù chứa nước chứa thành phần bao màng nêu trên.

Ví dụ B

Các viên nang chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo phương pháp thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0 mg
Lactoza	150,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

Các thành phần này được sàng qua rây và được trộn và được nạp vào các viên nang có kích cỡ 2.

Ví dụ C

Các dung dịch dùng để tiêm có thể có thành phần sau:

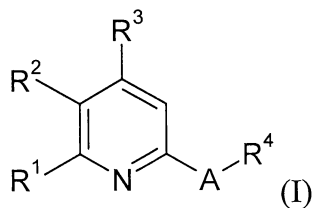
Hợp chất có công thức (I)	3,0 mg
Polyetylen glycol 400	150,0 mg
Axit axetic	Bổ sung vừa đủ đến độ pH=5,0
Nước cho các dung dịch tiêm	Điều chỉnh đến 1,0 ml

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của polyetylen glycol 400 và nước để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng cách bổ sung axit axetic.

Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào các lọ nhỏ sử dụng vỏ bao thích hợp và được vô trùng.

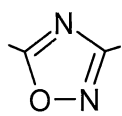
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)

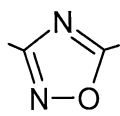


trong đó

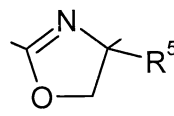
A là A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 hoặc A8



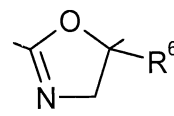
A1



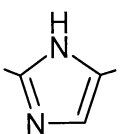
A2



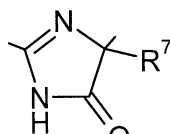
A3



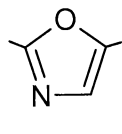
A4



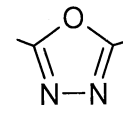
A5



A6



A7



A8

;

R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là halogen, xycloalkyl, haloazetidiny, 6-oxa-1-aza-spiro[3.3]heptyl hoặc alkylsulfonyl;

R^3 là $-OR^8$, pyrrolidiny, halopyrrolidiny, hydroxypyrrolidiny, morpholiny, xycloalkylsulfonyl, alkoxyazetidiny, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptyl hoặc 2-oxa-7-azaspiro[3.4]heptyl;

R^4 là hydro, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, haloalkyl, xycloalkyl, hydroxycycloalkyl, alkylxycloalkyl, aminocarbonylxycloalkyl, phenyl, phenylalkyl, alkyloxetanyl, azetidiny hoặc aminooxetanyl;

R^5 là hydro, alkyl hoặc alkyloxadiazolyl;

hoặc R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo ra xycloalkyl;

R^6 là alkyl;

R^7 là alkyl; và

R^8 là haloalkyl, alkoxyalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, halophenyl, oxetanyl, oxetanylalkyl, alkyloxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl, alkylsulfonylphenyl, alkylpyrolidinyl, alkylpyrolidinylalkyl, azetidiny, morpholinylalkyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinylalkyl, piperidinyl, piperidinylalkyl, alkylpiperidinylalkyl, alkylpiperidinyl, dialkylaminoalkyl, pyridinylalkyl, halooxetanylalkyl, dialkyloxazolylalkyl, alkyloxazolylalkyl halopyridinylalkyl hoặc morpholinyl;

hoặc muối được dùng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là A1 hoặc A2.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là hydro hoặc clo.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là hydro.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 là xycloalkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là xyclopropyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^3 là $-OR^8$.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^4 là alkyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^4 là butyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^5 là hydro, etyl hoặc metyloxadiazolyl, hoặc R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào, tạo ra xyclohexyl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R^6 là metyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R⁷ là methyl hoặc isopropyl.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R⁸ là haloalkyl, alkoxyalkyl, halophenyl, alkyloxetanylalkyl, oxetanylalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylalkyl, tetrahydropyranyl, halopyridinylalkyl hoặc morpholinyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R⁸ là triflometyl, etoxyetyl, metoxybutyl, flophenyl, oxetanylmetyl, metyloxetanylmetyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylmetyl, tetrahydropyranyl, difloetyl, flopyridinylmetyl hoặc morpholinyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 được chọn từ:

5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopentyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-benzyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopropyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxyl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxyl)pyridin-2-yl]-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol;

5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-4,4-dietyl-5H-1,3-oxazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-5-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmetoxy)pyridin-2-yl]-5-etyl-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;

3-xyclopropyl-5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-metyl-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metanol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol;

(4S)-4-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-oxazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-4-etyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en;

1-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-metylxcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol;

1-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-carboxamit;

2-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propan-2-ol;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4,4-dietyl-5H-1,3-oxazol;

3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol;

- 5-(azetidin-3-yl)-3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4,4-diethyl-5H-1,3-oxazol;
- 2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-en;
- 5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmethoxy)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-methylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[6-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]-6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan;
- 3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol;
- 3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5,5-dimethyl-4H-1,3-oxazol;
- 5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-3-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[4-(xyclopropylmethoxy)-5-metylsulfonylpyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-propan-2-yl-1,2,4-oxadiazol;

1-[3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]xyclopropan-1-ol;

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(3-metyloxtan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2R)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-metyloxtan-3-yl)metyoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-2-ylmetyoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metyoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-2-ylmetyoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metylpyrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol

3-[3-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-amin;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-(5-tert-butyl-1H-imidazol-2-yl)-5-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin;

5-tert-butyl-2-[5-xyclopropyl-4-(xyclopropylmethoxy)pyridin-2-yl]-1,3-oxazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-4-propan-2-yl-1H-imidazol-5-on;

5-tert-butyl-3-[5-metylsulfonyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-etyl-4-metyl-1H-imidazol-5-on;

2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-4-(2-metylpropyl)-1H-imidazol-5-on;

2-[5-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-4-propan-2-yl-1H-imidazol-5-on;

5-tert-butyl-3-[5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-clo-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol;

5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

1-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]pyrolidin-3-ol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-metylsulfonylphenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

- 7-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 4-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]morpholin;
- 5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-pyrolidin-1-ylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-xyclopropylsulfonylpyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 6-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-etoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metoxybutan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[2-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]etoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[1-[(2-metylpropan-2-yl)oxy]propan-2-yloxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-metoxypropan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxybutoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-xyclopropyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-etylpyrolidin-3-yl)oxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-propan-2-ylpyrrolidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-piperidin-1-yletoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-piperidin-1-ylpropan-2-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(1-methylpiperidin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(1-ethylpiperidin-3-yl)oxypyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxy-N,N-diethylpropan-1-amin;

3-[[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxymethyl]morpholin;

4-[2-[2-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-xyclopropylpyridin-4-yl]oxyethyl]morpholin;

5-tert-butyl-3-(5-xyclopropyl-4-piperidin-3-yloxypyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-flooxetan-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(2,5-dimethyl-1,3-oxazol-4-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metylsulfonylphenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-4-metyl-5H-1,3-oxazol-4-yl]-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[6-clo-5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(pyridin-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(pyridin-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

2-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1,1,1-triflopropan-2-yl]oxypyridin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol; và

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 được chọn từ

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-[5-xyclopropyl-4-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-2-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxolan-3-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(2-etoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(3-metoxybutoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-(oxetan-3-ylmetoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol; và

3-tert-butyl-5-(5-xyclopropyl-4-(2,2-difloetoxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol.

17. Hợp chất được chọn từ:

5-tert-butyl-3-[5-xyclopropyl-4-[(4-flophenyl)metoxy]pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

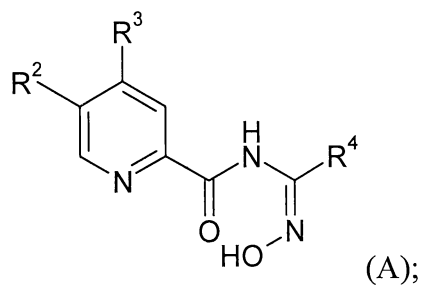
5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(oxan-4-yloxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol;

5-tert-butyl-3-[5-(3-flooxetan-3-yl)-4-(4-flophenoxy)pyridin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol; và

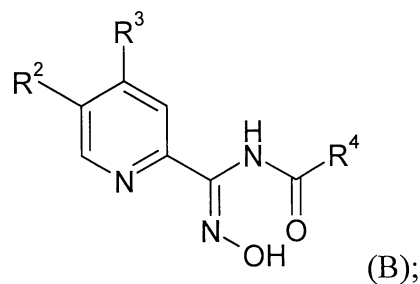
5-tert-butyl-3-(6-clo-5-xyclopropyl-4-(4-flobenzyloxy)pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol.

18. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

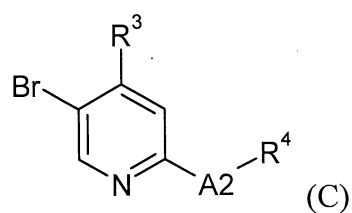
(a) gia nhiệt hợp chất có công thức (A):



(b) gia nhiệt hợp chất có công thức (B):

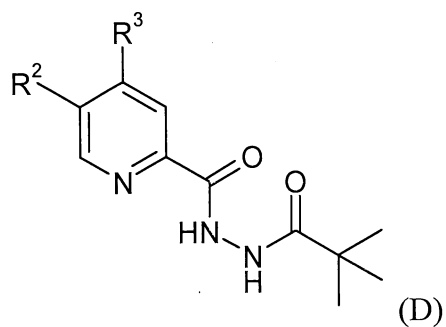


(c) phản ứng của hợp chất có công thức (C):



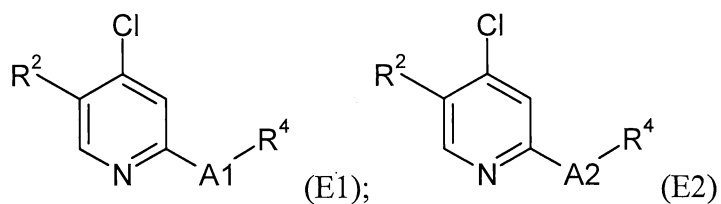
với sự có mặt của haloazetidin hoặc 6-oxa-1-aza-spiro[3.3]heptan, bazơ và chất xúc tác paladi;

(d) phản ứng của hợp chất có công thức (D):



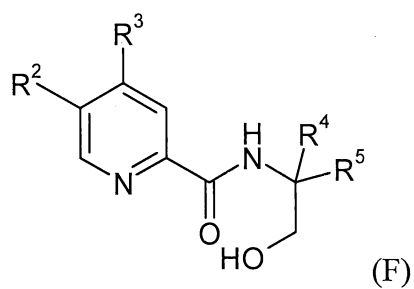
với sự có mặt của anhydrit triflometansulfonic và triphenylphosphin oxit;

(e) phản ứng của hợp chất có công thức (E1) hoặc (E2):



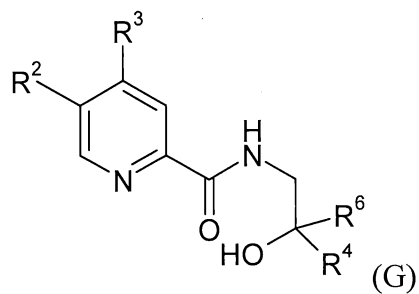
với sự có mặt của HOR, haloazetidin, 6-oxa-1-aza-spiro[3.3]heptan hoặc HSO₂R và bazơ;

(f) gia nhiệt hợp chất có công thức (F):



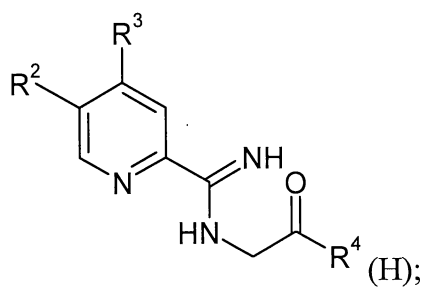
với sự có mặt của chất phản ứng Burgess;

(g) gia nhiệt hợp chất có công thức (G):

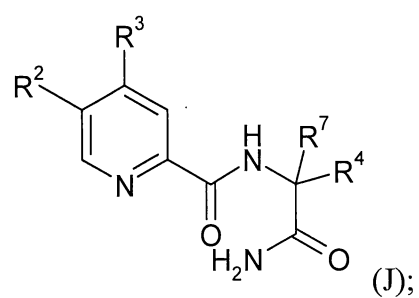


với sự có mặt của axit metansulfonic;

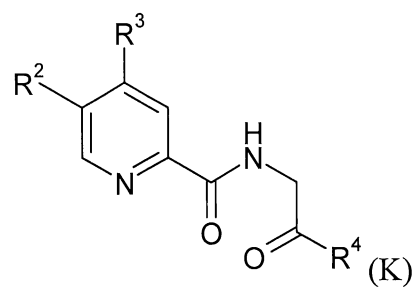
(h) gia nhiệt hợp chất có công thức (H):



(j) gia nhiệt hợp chất có công thức (J):

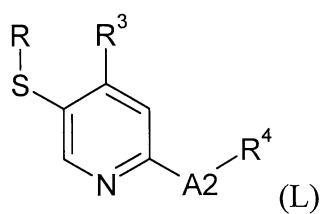


(k) phản ứng của hợp chất có công thức (K):



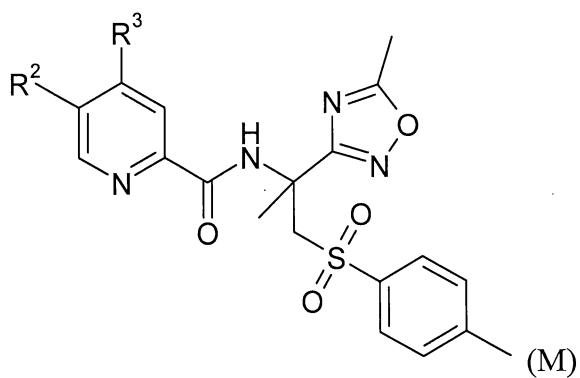
với sự có mặt của hexacloetan, bazo và phosphin;

(l) phản ứng của hợp chất có công thức (L):



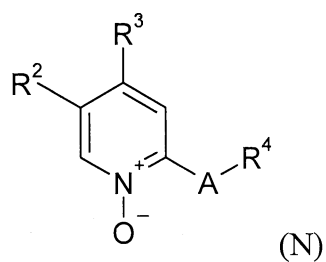
với sự có mặt của chất oxy hóa;

(m) gia nhiệt hợp chất có công thức (M):



với sự có mặt của bazơ;

(n) phản ứng của hợp chất có công thức (N):



với sự có mặt của chất clo hóa và DMF; hoặc

(o) phản ứng của hợp chất có công thức (C) như được xác định trên đây với sự có mặt của HSR và bazơ, và sau đó là chất oxy hóa;

trong đó A, A1 và A2 và R¹ đến R⁴ là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và trong đó R là alkyl.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.