



(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)



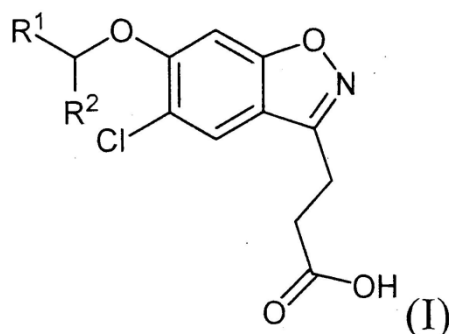
1-0031113

(51)⁷ C07D 413/12; A61K 31/4439; A61K 31/501; A61P 1/00; A61P 25/00; A61P 31/00; A61K 31/423; A61K 31/506 (13) B

- (21) 1-2017-02292 (22) 17/12/2015
(86) PCT/EP2015/080221 17/12/2015 (87) WO 2016/097144 23/06/2016
(30) 1422727.6 19/12/2014 GB; 1508866.9 22/05/2015 GB
(45) 25/02/2022 407 (43) 27/11/2017 356A
(73) THE UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY OF EDINBURGH (GB)
Old College, South Bridge, Edinburgh EH8 9YL, United Kingdom
(72) BOUILLOT, Anne Marie Jeanne (FR); DENIS, Alexis (FR); WALKER, Ann Louise (GB); LIDDLE, John (GB).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) AXIT 3-(6-ALKOXY-5-CLOBENZO[D]ISOXAZOL-3-YL)PROPANOIC HỮU ÍCH LÀM CHẤT ỨC CHẾ KYNURENIN MONOOXYGENAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



trong đó:

R¹ là heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng metyl, etyl, halo hoặc =O; và

R² là H, metyl hoặc etyl;

và muối của nó là chất ức chế KMO và có thể hữu ích trong điều trị các rối loạn khác nhau, ví dụ viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bong nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-clobenzo[d]isoxazol, được phẩm chứa hợp chất 5-clobenzo[d]isoxazol dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn khác nhau như viêm tụy cấp và các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn khác có trung gian là KMO.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kynurenin monooxygenaza (KMO) là monooxygenaza phụ thuộc flavin adenin dinucleotit (FAD) nằm trên màng ti thể ngoài. KMO được biết đến là để oxy hóa L-Kynurenin (KYN) thành 3-hydroxykynurenin (3HK) như là một phần của con đường chính trong quá trình dị hóa tryptophan. Sau đó, 3HK được chuyển hóa thành axit 3-hydroxyanthranilic và axit quinolinic bởi kynureninaza (KYNU) và 3-hydroxyanthranilat 3,4-dioxygenaza (3-HAAO).

KMO biểu hiện cao trong mô bao gồm gan, nhau thai, thận [Alberati-Giani, FEBS Lett. 410:407-412(1997)], tế bào nội mô và monoxyt và ở mức thấp hơn trong tiểu thần kinh đệm và đại thực bào trong não.

Mức tăng 3HK và axit quinolinic và mức giảm axit kynurenic (KYNA), mà được hình thành từ kynurenin theo một con đường thay thế, có liên quan đến nhiều bệnh bao gồm bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, xơ cứng teo cơ cột bên (ALS) [Amaral, Outeiro et Al. Journal of molecular Medicine 2013: 91(6): 705-713] và viêm tụy cấp [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. Trong CNS 3-HK và axit quinolinic đã cho thấy là gây độc thần kinh và KYNA có tác dụng bảo vệ thần kinh. Do đó, sự ức chế hoạt tính oxy hóa KMO được mong đợi là tạo ra mức giảm 3-HK và axit quinolinic và mức tăng KYNA và cho thấy tác dụng tiềm năng đối với các bệnh này.

Có nhiều bằng chứng có thấy sự trao đổi chất tryptophan cũng thay đổi với nhiều xác lập bệnh mãn tính. Ví dụ, mức kynurenin tăng có liên quan đến sự phát triển của sepsis tiếp theo là trauma [Pellegrin, 2005, Logters, 2009], trong khi mức tăng của cả Kynurenin và 3-HK liên quan đến sự phát triển của tình trạng suy nhược cơ quan trong viêm tụy cấp [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. Sự rối loạn của sự trao đổi chất tryptophan được gây ra một phần bởi sự cảm ứng của indolamin 2,3 dioxygenaza (IDO, enzym mà chuyển hóa tryptophan thành N-formyl Kynurenin) như là một phần của dòng viêm, nhưng sự phát triển của tình trạng rối loạn cơ quan xuất hiện phụ thuộc vào sự chuyển hóa xuôi dòng [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867].

Viêm tụy cấp (AP) gây ra do tổn thương cục bộ đến cơ quan này do các yếu tố như uống rượu quá mức hoặc sỏi mật. Đau bụng phát sinh là cực kỳ trầm trọng, và bệnh nhân luôn phải có mặt ở khoa cấp cứu ngay sau khi khởi phát cơn đau, với việc tăng huyết thanh amylaza được sử dụng như một biện pháp chẩn đoán. Trong đa số các trường hợp, bệnh này tự giới hạn, và cơn đau được xử lý trong vòng 24 đến 36 giờ. Tuy nhiên, đối với 20-30% bệnh nhân còn lại, đáp ứng viêm toàn thân xảy ra, dẫn đến sự tiến triển nhanh đến tình trạng rối loạn chức năng của nhiều cơ quan (MOD). Điều này dẫn đến việc phải ở lại lâu hơn trong phòng chăm sóc đặc biệt (ICU), trung bình 17 ngày, với tỷ lệ tử vong trên 30%. Mặc dù chưa đáp ứng được nhu cầu chữa bệnh cao và mức độ nghiêm trọng của bệnh, nhưng không có sẵn biện pháp điều trị hiệu quả nào, với tiêu chuẩn chăm sóc hiện tại được hỗ trợ hoàn toàn.

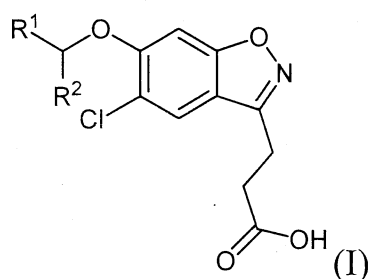
Công bố đơn quốc tế số WO2013016488, WO2011091153, WO2010017132, WO2010017179, WO2010011302, WO2008022286 và WO2008022281 mô tả chất ức chế KMO nhắm đến các rối loạn hoặc các bệnh thoái hóa thần kinh. Bằng sáng chế Châu Âu số EP1475385, EP1424333 mô tả chất ức chế KMO nhắm đến các tình trạng viêm và thoái hóa. Có nhu cầu về chất ức chế KMO dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn khác nhau có trung gian là KMO như viêm tụy cấp và các tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS). Công bố đơn quốc tế số

WO2015091647 bộc lộ dẫn xuất 5-clobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-on làm chất ức chế KMO.

Giờ đây, nhóm các hợp chất mà là chất ức chế KMO đã được phát hiện ra. Chất ức chế KMO có thể hữu ích trong điều trị các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn khác nhau như, ví dụ, viêm tụy cấp và các tình trạng bệnh lý cấp tính có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



trong đó R¹ và R² là như được định nghĩa dưới đây;

hoặc muối của nó.

Các hợp chất nhất định được thể hiện là chất ức chế KMO. Hợp chất mà ức chế KMO có thể hữu ích trong điều trị các rối loạn khác nhau, ví dụ viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.

Theo đó, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn có trung gian là KMO, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

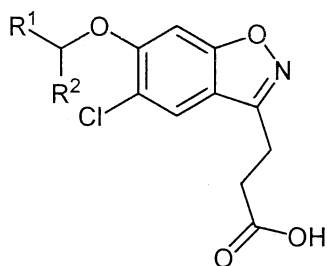
Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để dùng trong điều trị.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh có trung gian là KMO.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là heteroaryl không được thế hoặc heteroaryl được thế bằng methyl, ethyl, halo hoặc =O; và

R^2 là H, methyl hoặc ethyl.

hoặc muối của nó.

Theo một phương án, R^1 là heteroaryl có 5 cạnh chứa một nguyên tử nitơ hoặc một nguyên tử oxy và chứa thêm một nguyên tử nitơ, hoặc heteroaryl có 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl nói trên là không được thế hoặc được thế bằng methyl, ethyl, halo hoặc =O.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl; trong đó oxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, ethyl, halo hoặc =O.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl không được thế, và pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl; trong đó pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, halo hoặc =O.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl không được thế, pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl; trong đó pyridyl và pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, halo hoặc =O và pyridazinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl hoặc =O.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl, pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl; trong đó oxazolyl, pyridyl pyridazinyl và pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, halo hoặc =O.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 3-oxazolyl, 3-pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl; trong đó 2-oxazolyl, 3-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, halo hoặc =O, và 3-pyrazolyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng etyl.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 3-pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl; trong đó 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, halo hoặc =O.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl; trong đó 2-oxazolyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl hoặc etyl, 5-oxazolyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng etyl, 3-pyrazolyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng etyl, 2-pyridyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, etyl, halo hoặc =O, 3-pyridazinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl, và 2-pyrimidinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng methyl hoặc halo.

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl; trong đó 2-pyridyl có thể là không

được thế hoặc được thế bằng metyl, halo hoặc =O và 3-pyridazinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng metyl.

Theo một phương án, R¹ được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl; trong đó 2-pyridyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng metyl, hoặc halo và 3-pyridazinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng metyl.

Theo một phương án, R¹ được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridazinyl, và 2-pyrimidinyl; trong đó 2-pyridyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng metyl, clo hoặc flo và 3-pyridazinyl có thể là không được thế hoặc được thế bằng metyl.

Theo một phương án, R¹ được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 5-metyl-2-pyridyl, 5-clo-2-pyridyl, 5-flo-2-pyridyl, 3-pyridazinyl, 6-metyl-3-pyridazinyl 5-etyl-2-pyridyl, 6-etyl-2-pyridyl, 5-clo-2-pyrimidinyl, 5-metyl-2-pyrimidinyl, 2-metyl-1,3-oxazol-5-yl, 4-etyl-1,3-oxazol-2-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-clo-2-pyrimidinyl và 2-pyrimidinyl.

Theo một phương án, R¹ được chọn từ nhóm bao gồm 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 5-metyl-2-pyridyl, 5-clo-2-pyridyl, 5-flo-2-pyridyl, 3-pyridazinyl, 6-metyl-3-pyridazinyl và 2-pyrimidinyl.

Theo một phương án, R¹ là pyridyl không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án, R¹ là 2-pyridyl.

Theo một phương án, R¹ là pyridazinyl không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án, R¹ pyridazinyl được thế.

Theo một phương án, R¹ là metylpyridazinyl.

Theo một phương án, R¹ là 6-metylpyridazin-3-yl.

Theo một phương án, R² là H.

Theo một phương án, R² là metyl.

Theo một phương án, R¹ là 2-pyridyl và R² là metyl.

Theo một phương án, R¹ là 6-metylpyridazin-3-yl và R² là metyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:
axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((6-metylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit 3-{5-clo-6-[1-(5-etylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(6-etylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic; và

axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

hoặc muối của nó

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((6-metylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-methylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic; và
 axit 3-(5-clo-6-(1-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(3-flopyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất triệt quang);

axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit diol 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((5-methylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((6-methylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[(5-methylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất triệt quang);

axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit diol 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

akit 3-(5-clo-6-((6-methylpyridazin-3-yl)methoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (S)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và
 akit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 akit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 akit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 akit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 akit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 akit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)methoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[(5-methylpyrimidin-2-yl)methoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và

axit 3-{5-clo-6-[(1R)-1-(3-flopyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất triệt quang);

axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

diol axit 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((6-metylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất triệt quang);
 axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 diol axit 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((5-methylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((6-methylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và
 axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-methylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (S)-axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

và

axit 3-{5-clo-6-[(1R)-1-(3-flopyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl) propanoic,
muối tris(hydroxymetyl)aminometan);

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit sulfuric (1:1);

natri (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit (S)-2-amino-5-guanidinopentanoic (1:1);

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit (S)-2,6-diaminohexanoic (1:1);

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic
hydroclorua;

(2R,3R,4R,5S)-6-(metylamin)hexan-1,2,3,4,5-pentanol (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit metansulfonic (1:1);

N-benzyl-2-phenyletanamin (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 N¹,N²-dibenzyletan-1,2-diamin (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (1:2);
 N¹-(2-aminoethyl)etan-1,2-diamin (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (1:3);
 hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit 4-metylbenzensulfonic (1:1);
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(pyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất triệt quang);
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 axit 3-(5-clo-6-((6-metylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-etylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-methylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic; axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và

axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic,

muối tris(hydroxymetyl)aminometan);

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit sulfuric (1:1);

natri (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit (S)-2-amino-5-guanidinopentanoic (1:1);

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit (S)-2,6-diaminohexanoic (1:1);

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hydroclorua;

(2R,3R,4R,5S)-6-(metylamino)hexan-1,2,3,4,5-pentanol (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit metansulfonic (1:1);

N-benzyl-2-phenyletanamin (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

N¹,N²-dibenzyletan-1,2-diamin (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (1:2);

N¹-(2-aminoetyl)etan-1,2-diamin (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (1:3);

hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit 4-metylbenzensulfonic (1:1);

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(pyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất triệt quang);

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;

2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 Axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 axit 3-(5-clo-6-((6-metylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và
 axit (S)-3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-methylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit (R)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic; axit (S)-3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 (S)-3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic; và
 axit 3-{5-clo-6-[(1R)-1-(3-flopyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng muối được dụng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:

axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng muối được dụng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng muối được dụng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng muối được dùng.

Theo một phương án, muối được dùng là muối etanolamin.

Các thuật ngữ và định nghĩa

Hợp chất có công thức (I) và muối của nó trong bản mô tả này dùng để chỉ “hợp chất theo sáng chế”.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Ví dụ về halogen thích hợp là flo và clo.

Thuật ngữ “heteroaryl” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà chứa một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2 hoặc 3) nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S. Ví dụ, khi “heteroaryl” là vòng có 5 cạnh, vòng chứa nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S và có thể tùy ý chứa thêm từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (ví dụ có thể chứa thêm một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ). Khi “heteroaryl” là vòng có 6 cạnh, vòng có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ. Ví dụ về vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, furazanyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl và triazinyl.

‘Đur lượng đối hình’ (ee) là lượng dư thừa của một chất đồng phân quang học trên một chất đồng phân quang học khác được thể hiện dưới dạng phần trăm.

Trong quá trình điều chỉnh triệt quang, khi cả hai chất đồng phân quang học này đều có mặt với lượng bằng nhau, thì dư lượng đối hình là 0 (0% ee). Tuy nhiên, nếu một chất đồng phân quang học được làm giàu để nó chiếm 95% sản phẩm, dư lượng đối hình khi đó là 90% ee (lượng chất đồng phân quang học được làm giàu, 95%, trừ đi lượng chất đồng phân quang học kia, 5%).

Thuật ngữ “giàu đối hình” dùng để chỉ sản phẩm mà dư lượng đối hình (ee) của chúng lớn hơn 0. Ví dụ, thuật ngữ “giàu đối hình” dùng để chỉ sản phẩm mà dư lượng đối hình của chúng lớn hơn 50% ee, lớn hơn 75% ee, và lớn hơn 90% ee.

‘Đối hình tinh khiết’ dùng để chỉ sản phẩm mà dư lượng đối hình của chúng là 99% hoặc cao hơn.

Được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế là tất cả các solvat (kể cả các hydrat), các phức chất, các chất đa hình, các dẫn xuất phóng xạ, và các chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng.

Được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế là tất cả các solvat (bao gồm các hydrat), các phức chất, các chất đa hình, các tiền dược chất, các dẫn xuất phóng xạ, và các chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng.

Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế không phải là tiền dược chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa trong cơ thể, ví dụ bằng sự thủy phân trong máu, thành dạng hoạt hóa của chúng mà có tác dụng chữa bệnh. Tiền dược chất được dụng được mô tả trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 trong loạt bài A.C.S. Symposium, và trong tài liệu Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 và trong tài liệu D. Fleishner, S. Ramon and H. Barba “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130. Tiền dược chất là chất mang có liên kết cộng hóa trị bất kỳ mà giải phóng hợp chất có công thức (I) *in vivo* khi tiền dược chất đó được dùng cho bệnh nhân. Tiền dược chất thông thường được điều chế bằng cách cải biến nhóm chức theo cách mà việc cải biến được tách ra *in vivo* tạo ra

hợp chất gốc. Tiền dược chất có thể bao gồm, ví dụ, hợp chất theo sáng chế trong đó nhóm axit cacboxylic được liên kết với nhóm bất kỳ mà, khi được dùng cho bệnh nhân, tách ra để tạo ra nhóm axit cacboxylic. Do đó, ví dụ điển hình về tiền dược chất bao gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở) dẫn xuất phosphonat, carbamat, axetat, format và benzoat của nhóm chức axit cacboxylic của hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra muối cộng bazơ. Muối này có thể được tạo ra bằng cách phản ứng với bazơ thích hợp, tùy ý là dung môi thích hợp như dung môi hữu cơ, để thu được muối mà có thể được phân tách bằng cách kết tinh và lọc.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo ra muối cộng axit. Muối này có thể được tạo ra bằng cách phản ứng với axit thích hợp, tùy ý trong dung môi thích hợp như dung môi hữu cơ, để thu được muối mà có thể được phân tách bằng cách kết tinh và lọc.

Cần hiểu rằng việc viện dẫn đến hợp chất có công thức (I) và muối của nó trong bản mô tả này bao gồm hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do, axit tự do hoặc ở dạng muối của chúng, ví dụ ở dạng muối dược dụng của chúng. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) ở dạng axit tự do. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng.

Do khả năng sử dụng tiềm năng của chúng trong y học, nên ghi nhận rằng để sử dụng trong y học muối của hợp chất theo sáng chế phải là dược dụng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ 'muối dược dụng' dùng để chỉ muối giữ lại hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất chủ thể và có độc tính không mong muốn ở mức tối thiểu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ về muối dược dụng và muối dược dụng bao gồm những loại muối được mô tả trong tài liệu Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Muối bazơ được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối amoni, muối kim loại kiềm như muối của natri và kali, muối kim loại kiềm thổ như muối của canxi và magie và muối với bazơ hữu cơ, bao gồm muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, như t-butylamin, xyclohexylamin, dimetylamin, trimetylamin, diethyltriamin, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (TRIS), etanolamin và N-metyl-D-gluxamin.

Muối cộng bazơ được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối amoni, muối kim loại kiềm như muối của natri và kali, muối kim loại kiềm thổ như muối của canxi và magie và muối với bazơ hữu cơ, bao gồm muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, như t-butylamin, xyclohexylamin, dimetylamin, trimetylamin, diethyltriamin, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol (TRIS), etanolamin, colin và N-metyl-D-gluxamin.

Muối axit được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroclorua, hydrobromua, nitrat, metylnitrat, sulfat, bisulfat, sulfamat, phosphat, axetat, hydroxyaxetat, phenylaxetat, propionat, butyrat, isobutytrat, valerat, maleat, hydroxymaleat, acrylat, fumarat, malat, tartrat, xitrat, salixylat, *p*-aminosalixyclat, glycollat, lactat, heptanoat, phthalat, oxalat, succinat, benzoat, *o*-axetoxybenzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, mandelat, tannat, format, stearat, ascorbat, palmitat, oleat, pyruvat, pamoat, malonat, laurat, glutarat, glutamat, estolat, metansulfonat (mesylat), etansulfonat (esylat), 2-hydroxyetansulfonat, benzensulfonat (besylat), *p*-aminobenzensulfonat, *p*-toluensulfonat (tosylat), naptalen-2-sulfonat, etandisulfonat, và 2,5-dihydroxybenzoat.

Muối cộng axit được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroclorua, hydrobromua, nitrat, metylnitrat, sulfat, bisulfat, sulfamat, phosphat, axetat, hydroxyaxetat, phenylaxetat, propionat, butyrat, isobutytrat, valerat, maleat, hydroxymaleat, acrylat, fumarat, malat, tartrat, xitrat, salixylat, *p*-aminosalixyclat, glycollat, lactat, heptanoat, phthalat, oxalat, succinat, benzoat, *o*-axetoxybenzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat,

metoxybenzoat, mandelat, tannat, format, stearat, ascorbat, palmitat, oleat, pyruvat, pamoat, malonat, laurat, glutarat, glutamat, estolat, metansulfonat (mesylat), etansulfonat (esylat), 2-hydroxyetansulfonat, benzensulfonat (besylat), *p*-aminobenzenesulfonat, *p*-toluenesulfonat (tosylat), naptalen-2-sulfonat, etandisulfonat, và 2,5-dihydroxybenzoat.

Theo một phương án, muối là muối được dụng.

Theo một phương án, muối được dụng là muối etanolamin.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hình học và quang học của hợp chất này và hỗn hợp của chúng bao gồm chất triệt quang. Các dạng chất đồng phân lập thể khác nhau có thể được tách một chất đồng phân từ một chất đồng phân khác bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ phân tách bằng HPLC bất đối) hoặc bất kỳ chất đồng phân lập thể nào có thể có được bằng cách tổng hợp đặc hiệu lập thể hoặc không đối xứng. Sáng chế cũng mở rộng đến dạng hỗn biến bất kỳ và hỗn hợp của nó.

Hợp chất nhất định của sáng chế có thể chứa tâm không đối xứng (còn được gọi là tâm bất đối) và vì thế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân quang học duy nhất, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Khi hóa học lập thể của tâm bất đối thể hiện trong công thức (I), hoặc trong bất kỳ cấu trúc hóa học nào được minh họa ở đây, không được xác định, cấu trúc này có xu hướng bao gồm chất đồng phân lập thể bất kỳ và tất cả các hỗn hợp của chúng. Do đó, hợp chất theo công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm bất đối có thể được sử dụng làm chất cải biến triệt quang bao gồm hỗn hợp triệt quang và chất triệt quang, hỗn hợp giàu chất đồng phân đối hình, hoặc ở dạng chất đồng phân lập thể riêng rẽ tinh khiết quang học.

Chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất theo công thức (I) mà chứa một hoặc nhiều tâm bất đối có thể được phân giải bằng phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, việc phân giải có thể được thực hiện (1) bằng cách tạo ra muối, phức chất hoặc dẫn xuất khác của chất đồng phân không đối quang; (2) bằng phản ứng chọn lọc với thuốc thử chất

đồng phân lập thể đặc hiệu, ví dụ bằng cách oxy hóa hoặc khử bằng enzym; hoặc (3) bằng sắc ký khí-lỏng hoặc lỏng trong môi trường không đối xứng, ví dụ, trên một chất hỗ trợ không đối xứng như silic oxit với phối tử không đối xứng liên kết hoặc với sự có mặt của dung môi không đối xứng. Cần phải hiểu rằng khi chất đồng phân lập thể mong muốn được chuyển hóa thành thực thể hóa học khác bởi một trong những quy trình phân tách như được mô tả trên đây, một bước nữa được yêu cầu để giải phóng dạng mong muốn. Theo cách khác, chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng sử dụng thuốc thử hoạt tính quang học, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đối hình thành một chất đối hình khác bằng cách biến đổi không đối xứng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R_2 không phải là H, và trong đó chất đối hình (R) có mặt với dư lượng đối hình (“ee”) lớn hơn 90%.

Theo một phương án, chất đối hình (R) có mặt với ee lớn hơn 95%.

Theo một phương án, chất đối hình (R) có mặt với ee lớn hơn 99%.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các dạng tỉ lượng và phi tỉ lượng có thể có của muối của hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng solvat. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ phức hợp của hóa học lượng pháp biến thiên được tạo ra bởi chất tan (trong sáng chế này, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó) và dung môi. Dung môi này vì mục đích của sáng chế có thể không can thiệp vào hoạt tính sinh học của chất tan. Ví dụ về dung môi thích hợp bao gồm nước, metanol, etanol và axit axetic. Nếu dung môi được dùng là nước, solvat có thể được gọi là hydrat.

Cần phải hiểu thêm rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế mà tồn tại ở dạng tinh thể, bao gồm các solvat khác nhau của chúng, có thể thể hiện hiện tượng đa hình (tức là khả năng xuất hiện với các cấu trúc tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là ‘chất đa hình’. Sáng chế bao gồm các

chất đa hình này. Các chất đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau ở độ cô kết, sự bố trí hình học, và các thuộc tính mô tả khác nhau của trạng thái rắn kết tinh. Các chất đa hình, vì thế, có thể có những đặc tính vật lý khác nhau như hình dạng, mật độ, độ cứng, độ biến dạng, độ ổn định và độ tan. Các chất đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ hồng ngoại, và các mẫu nhiễu xạ bột tia X khác nhau, mà có thể được sử dụng để nhận dạng. Cần phải hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh các điều kiện phản ứng hoặc thuốc thử, được sử dụng để tạo ra hợp chất. Ví dụ, những thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc dung môi có thể tạo ra chất đa hình. Ngoài ra, một chất đa hình có thể chuyển hóa tự nhiên sang một chất đa hình khác trong một số điều kiện nhất định.

Hợp chất có công thức (I) và muối của nó có thể được đánh dấu đồng vị và tương tự như hợp chất theo sáng chế, nhưng đối với một hoặc nhiều nguyên tử đã được thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế là chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, flo, như ^3H , ^{11}C , ^{14}C và ^{18}F . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu ích trong thử nghiệm về sự phân bố dược chất và/hoặc mô cơ chất. Ví dụ, các đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu ích trong PET (chụp xạ hình cắt lớp). PET là hữu ích trong việc chụp ảnh não. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình dưới đây, bằng cách thay thế một thuốc thử được đánh dấu đồng vị sẵn có để có được một chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

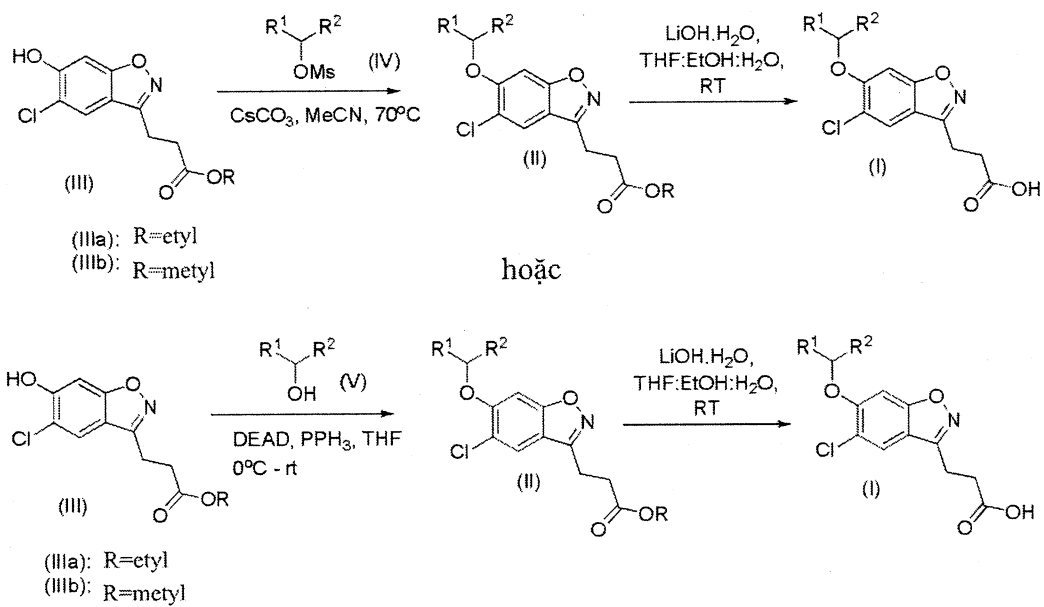
Chữ viết tắt

conc.	đậm đặc
DCM	diclometan
DEAD	diethylazodicarboxylat
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulphoxit
ESI	ion hóa điện tử phun

h	giờ
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulphonic
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
LCMS	sắc ký lỏng – khối phổ
MeCN	axetonitril
min	phút
mL	mililit
Ms/mesyl	metansulphonyl
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
R-CBS	(R)-3,3-diphenyl-1-metylpyrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol
RT	nhiệt độ trong phòng
Rt	thời gian lưu
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
THF	tetrahydrofuran
TFA	axit trifloaxetic
TRIS	2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol

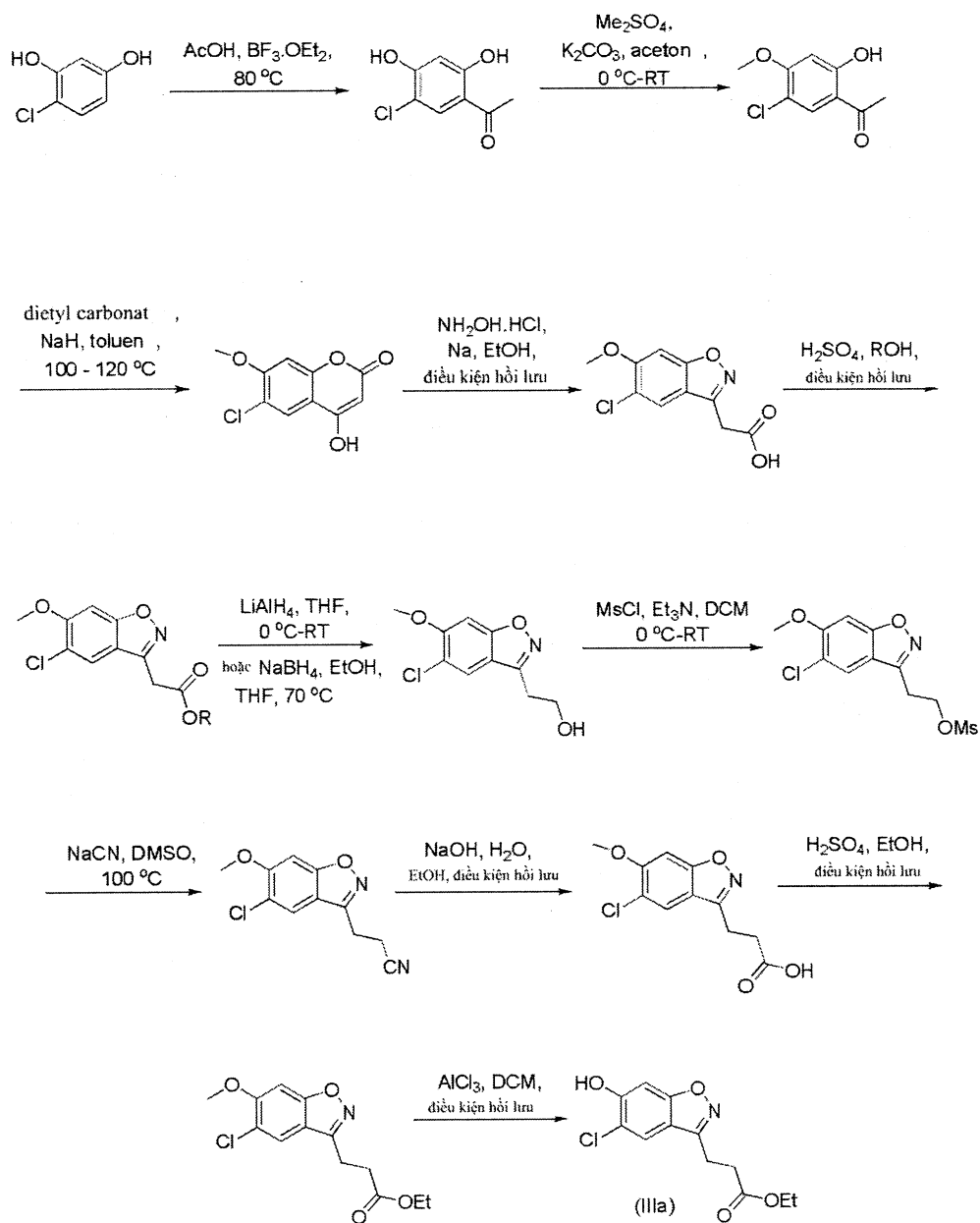
Quy trình điều chế hợp chất

Hợp chất theo sáng chế (trong đó R^1 và R^2 là như được định nghĩa trên đây) về cơ bản có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1 bằng cách xử lý etyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (IIIa) (hợp chất có công thức (III) trong đó R là etyl) hoặc metyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (IIIb) (hợp chất có công thức (III) trong đó R là metyl) bằng $CH(R^1)(R^2)OMs$ có công thức (IV) với sự có mặt của chất tạo liên kết, hoặc với $CH(R^1)(R^2)OH$ có công thức (V) với sự có mặt của chất tạo liên kết, tiếp theo là xà phòng hóa hoặc thủy phân gián tiếp axit của este thu được có công thức (II).

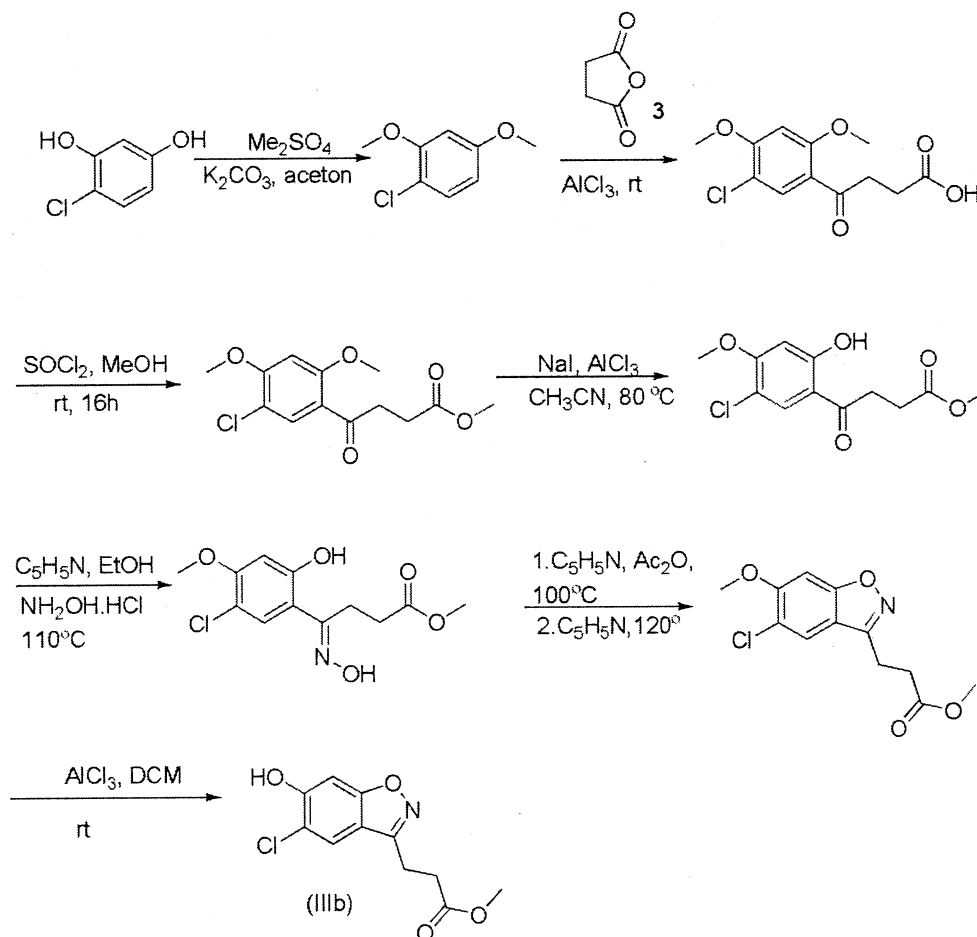


Sơ đồ phản ứng 1

Alkyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat có công thức (III) về cơ bản có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 2 và 3 bắt đầu từ 4-cloresorxinol.

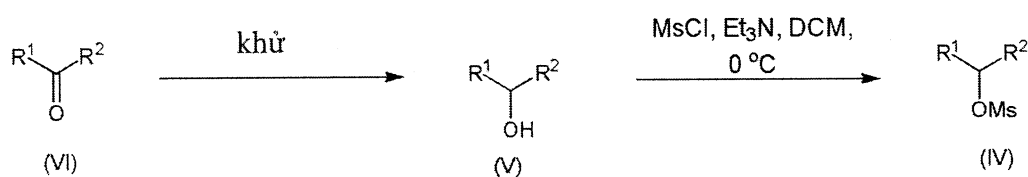


Sơ đồ phản ứng 2

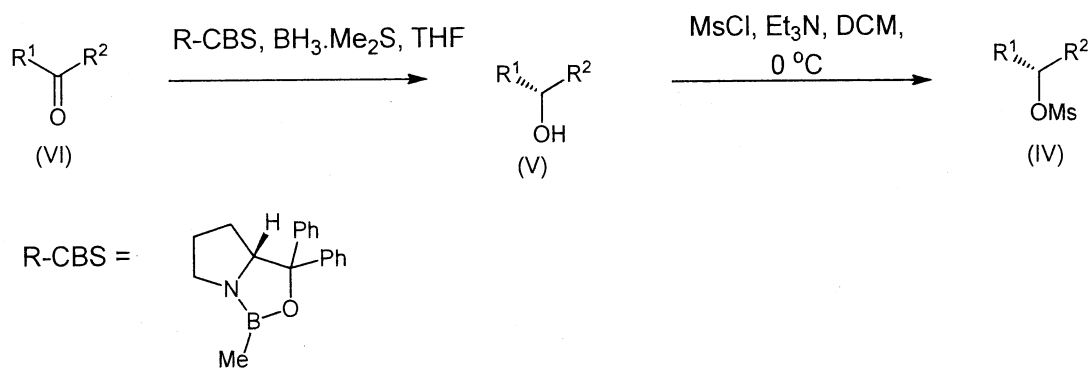


Sơ đồ phản ứng 3

Mesylat $\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{OMs}$ có công thức (IV) có thể được tổng hợp từ rượu triet quang có công thức (V), thu được từ việc khử aldehyt hoặc keton có công thức (VI), về cơ bản theo sơ đồ phản ứng 4 (để tạo ra rượu triet quang được hoạt hóa) hoặc từ rượu không đối xứng có công thức (V) thu được từ việc khử không đối xứng của keton có công thức (VI) về cơ bản theo sơ đồ phản ứng 5 (để tạo ra rượu hoạt hóa được làm giàu không đối xứng)

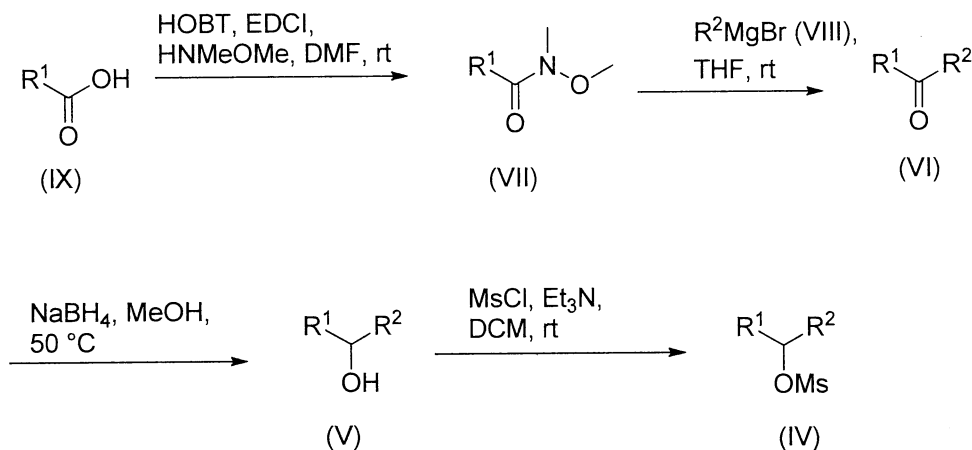


Sơ phản ứng 4



Sơ đồ phản ứng 5

Theo cách khác, mesylat có công thức (IV) về cơ bản có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 6 từ axit cacboxylic có công thức (IX). Phản ứng axit cacboxylic có công thức (IX) với N,O-dimethylhydroxylamin với sự có mặt của chất tạo liên kết thích hợp, ví dụ HOBT và EDCI, để thu được Weinreb amit có công thức (VII), tiếp theo là phản ứng với thuốc thử Grignard có công thức (VIII) thu được keton có công thức (VI). Sự khử keton có công thức (VI) bằng chất khử thích hợp, ví dụ natri borohydrua (NaBH_4) thu được rượu đối xứng (V), mà có thể tùy ý được hoạt hóa, ví dụ ở dạng mesylat có công thức (IV) bằng cách đưa vào nhóm hoạt hóa thích hợp, ví dụ mesylat, bằng cách phản ứng với tác nhân hoạt hóa, ví dụ bằng cách phản ứng với mesyl clorua (MsCl), trong dung môi thích hợp, ví dụ diclometan (DCM), sử dụng bazơ thích hợp, ví dụ trietylamin (Et_3N), ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ nhiệt độ xung quanh.



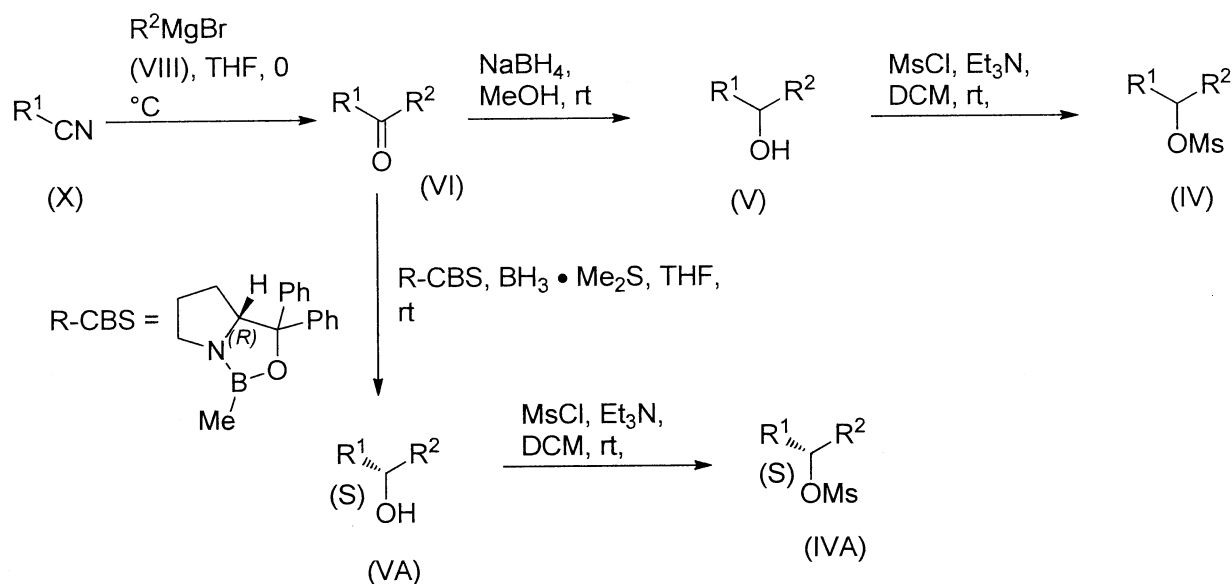
Sơ đồ phản ứng 6

Theo cách khác, mesylat có công thức (IV) về cơ bản có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 7, bằng cách xử lý hợp chất xiano có công thức (X) với thuốc thử Grignard có công thức (VIII) trong dung môi thích hợp, ví dụ THF, ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 0°C, để thu được keton hoặc aldehyt có công thức (VI).

Việc khử aldehyt hoặc keton có công thức (VI) ở điều kiện đối xứng, ví dụ bằng cách sử dụng natri borohydrua (NaBH_4) trong dung môi thích hợp, ví dụ metanol (MeOH), thu được rượu có công thức (V).

Việc khử keton có công thức (VI) (R_2 không phải H) dưới điều kiện không đối xứng, ví dụ bằng cách sử dụng R-CBS ((R)-3,3-diphenyl-1-methylpyrrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol) và boran-dimetylsulphit trong dung môi thích hợp, ví dụ THF, thu được rượu không đối xứng (VA).

Rượu đối xứng có công thức (V) hoặc rượu không đối xứng có công thức (VA) có thể tùy ý được hoạt hóa, ví dụ ở dạng mesylat tương ứng có công thức (IV) hoặc công thức (IVA) bằng cách đưa vào nhóm hoạt hóa thích hợp, ví dụ mesylat, bằng cách xử lý với tác nhân hoạt hóa, ví dụ bằng cách xử lý với mesyl clorua (MsCl), trong dung môi thích hợp, ví dụ diclometan (DCM), bằng cách sử dụng bazơ thích hợp, ví dụ trietylamin (Et_3N), ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ nhiệt độ xung quanh.



Sơ đồ phản ứng 7

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng có thể cần thiết phải bảo vệ phần tử thể phản ứng nhất định trong một số trong các quy trình trên đây. Các kỹ thuật bảo vệ và loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường, như các kỹ thuật được mô tả trong tài liệu “Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981)”, có thể được sử dụng. Ví dụ, amin bậc một có thể được bảo vệ như phthalimit, trifloaxetyl, benzyl, *tert*-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl hoặc dẫn xuất trityl. Các nhóm axit cacboxylic có thể được bảo vệ như este. Các nhóm aldehyt hoặc keton có thể được bảo vệ như axetal, ketal, thioaxetal hoặc thioketal. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của các nhóm này đạt được bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhóm bảo vệ như *tert*-butyloxycarbonyl có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng axit như axit clohydric hoặc axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như diclometan, dietylete, 1,4-dioxan, isopropanol hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong phản ứng hoặc quy trình bất kỳ được mô tả trên đây, các phương pháp gia nhiệt và làm lạnh thông thường có thể được sử dụng, ví dụ bồn dầu được điều chỉnh nhiệt độ hoặc khối nóng được điều chỉnh nhiệt độ, và bồn nước đá/muối hoặc bồn nước đá /axeton tương ứng. Các phương pháp phân tách thông thường, ví dụ tách từ hoặc vào dung môi hệ nước hoặc không phải hệ nước có thể được sử dụng. Các phương pháp thông thường để làm khô dung môi hữu cơ, dung dịch, hoặc chất chiết, như lắc với magie sulfat khan, hoặc natri sulfat khan, hoặc đưa qua thủy tinh kỵ nước, có thể được sử dụng. Các phương pháp tinh chế thông thường, ví dụ kết tinh và sắc ký, ví dụ sắc ký silic oxit hoặc sắc ký pha đảo, có thể được sử dụng nếu cần. Việc kết tinh có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thông thường như etyl axetat, metanol, etanol, hoặc butanol, hoặc hỗn hợp hệ nước của chúng. Cần phải hiểu rằng thông thường thời gian và nhiệt độ phản ứng cụ thể có thể được xác định bởi kỹ thuật kiểm soát phản ứng, ví dụ sắc ký lớp mỏng và LCMS.

Các phương pháp chung

Trừ phi có quy định khác, các nguyên liệu ban đầu là có sẵn trên thị trường. Tất cả các dung môi và các thuốc thử trên thị trường đều có trong phòng thí nghiệm và được sử dụng như nhận được.

Khi các chất chất đồng phân phi đối quang có mặt và chỉ liên quan đến hóa học lập thể tương đối, hoặc khi chất đối hình có mặt và hóa học lập thể tuyệt đối không được biết rõ, thì các ký hiệu liên kết đậm, nét liền hoặc nét đứt được sử dụng (—/|||||||). Theo cách khác, khi các chất chất đồng phân phi đối quang có mặt và chỉ có hóa học lập thể tương đối được đề cập, hoặc khi chất đối hình có mặt và hóa học lập thể tuyệt đối không được biết rõ, việc sử dụng “or1” ở tâm không đối xứng có nghĩa là hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất nhất định là không được biết rõ, tức là hợp chất được đề cập có thể là chất đối hình R hoặc chất đối hình S. Khi hóa học lập thể tuyệt đối được biết rõ và hợp chất là chất đối hình riêng rẽ, ký hiệu đậm nét đứt (—/.....) được sử dụng nếu cần, mà không sử dụng “or1” ở tâm không đối xứng.

Các phương pháp phân tích

Các phương pháp LCMS

Phương pháp	Mô tả
A	Cột: Acquity BEH C18 (50mm X 2,1mm, 1,7μm) Pha động: A: axit formic 0,1% trong nước; B: axit formic 0,1% trong MeCN Thời gian (phút)/%B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3 Nhiệt độ cột: 35 °C Tốc độ dòng chảy: 0,6ml/phút
B	Cột: Acquity BEH C18 (50mm X 2,1mm, 1,7μm) Pha động: A: axit formic 0,1% trong nước; B: axit formic 0,1% trong MeCN Thời gian (phút)/%B: 0/3, 1,5/100, 1,9/100, 2/3. Nhiệt độ cột: 40 °C Tốc độ dòng chảy: 1,0ml/phút
C	Cột: X Bridge C18 (50mm X 4,6mm, 2,5μm) Pha động: C: MeCN; D: 5mm Amoni Axetat trong nước Thời gian (phút)/%C: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. Nhiệt độ cột: 35 °C Tốc độ dòng chảy: 1,3ml/phút
D	Cột: X Bridge C18 (50mm X 4,6mm, 2,5μm) Pha động: A: 5mM Amoni bicarbonat trong nước (pH~10); B: MeCN Thời gian (phút)/%B: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. Nhiệt độ cột: 35 °C Tốc độ dòng chảy: 1,3ml/phút
E	Cột: Acquity BEH C18 (100mm X 2,1mm, 1,7μm) Pha động: A: TFA 0,1% trong nước; B: TFA 0,1% trong MeCN Thời gian (phút)/%B: 0/2, 8,5/99, 9,5/99, 9,6/2, 10,5/2, 10,01/3. Nhiệt độ cột: 50 °C Tốc độ dòng chảy: 0,5ml/phút

LCMS phương pháp I

Agilent 1200-6110,

Bảng tín hiệu: tín hiệu A: 214nm, tín hiệu B: 254nm;

Nhiệt độ cột: 40°C

Cột: HALO C18 4,6*50mm, 2,7 μ m

Dung môi	Gradient	Sự phân cực
Dung môi A: H ₂ O (0,1% axit formic)	0,00 phút: A: 95,0 % B: 5,0 %	Dương
Dung môi B: CH ₃ CN (0,1% axit formic)	1,00 phút: A: 5,0 % B: 95,0 %	
	2,00 phút: A: 5,0 % B: 95,0 %	
	2,01 phút: A: 95,0 % B: 5,0 %	
	2,50 phút: A: 95,0 % B: 5,0 %	

Phương pháp HPLC

Phương pháp	Mô tả
F	Cột: XBridge C18 (150mm X 4,6mm, 3,5µm) Pha động: A: 10mm Amoni Axetat trong nước; B: 100% MeCN Thời gian (phút)/%B: 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 14/95, 17/5, 20/5. Nhiệt độ cột: 35°C Tốc độ dòng chảy: 1,0ml/phút Chất pha loãng: 70:30 (MeCN:H₂O)

Phương pháp SFC không đối xứng

Phương pháp	Mô tả
G	Cột: CHIRALPAK IA (250mm X 4,6mm, 5µm) Chất rửa giải: A: CO₂ = 60%; B: Metanol = 40%; Đôi áp: 100 bar; Nhiệt độ: 26°C Tốc độ dòng chảy: 4g/phút
H	Cột: CHIRALPAK AD-H (250mm X 4,6mm, 5µm) Chất rửa giải: A: CO₂ = 60%; B: 0,5% DEA trong metanol = 40%; Đôi áp: 100 bar; Nhiệt độ: 26 °C Tốc độ dòng chảy: 5g/phút

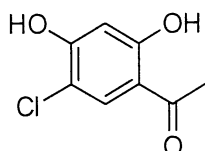
Dữ liệu SFC không đối xứng

Ví dụ số	Độ tinh khiết không đối xứng (%)	Thời gian lưu (phút)	Dư lượng đối hình (% <i>ee</i>)	Phương pháp SFC không đối xứng
1i	99,99	1,82	99,99	G
3	99,35	1,64	100	H
4	99,49	16,61	99,31	H
9	99,82	1,73	99,64	H
8	99,90	12,81	99,81	H
11	99,95	1,48	99,90	H
12	99,50	2,97	99,00	H
14	99,02	4,32	98,66	H
15	98,44	2,18	97,81	H

Tên của chất trung gian và ví dụ thu được bằng cách sử dụng phần mềm đặt tên hợp chất với ChemBioDraw Ultra v12”, hoặc, theo cách khác, sử dụng “ACD Name Pro 6,02”.

Chất trung gian

Chất trung gian 1: 1-(5-clo-2,4-dihydroxyphenyl)etanon

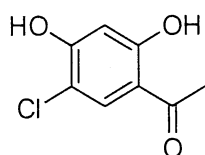


Dung dịch đã được khuấy chứa 4-cloresorxinol (30,0g, 208,3mmol) trong phức chất boron triflorua dietyl ete (150ml) được bổ sung từng giọt axit axetic băng (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được duy trì trong 2 ngày. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được rót vào dung dịch nước natri axetat 10% và được khuấy trong 1 giờ. Chất

rắn kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không trong 1 giờ, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô trong chân không để thu được 1-(5-clo-2,4-dihydroxyphenyl)etanon (18,0g, 47%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,32 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,55 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 185 / 187 $[\text{M-H}]^-$; R_t = 1,83 phút; phương pháp A.

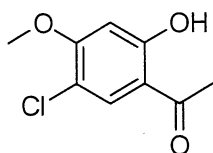
Chất trung gian 1a (Chất trung gian 1 được điều chế theo cách khác): 1-(5-clo-2,4-dihydroxyphenyl)etanon



Dung dịch đã được khuấy chứa 4-cloresorxinol (1,0kg, 6,92mol) trong phức chất boron triflorua diethyl ete (4l) được bổ sung axit axetic băng (411ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong khi khuấy trong 2 ngày. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được rót vào dung dịch nước natri axetat 10% và được khuấy trong 12 giờ. Chất rắn kết tủa được tách bằng cách lọc, được rửa bằng diethyl ete (100ml) và được làm khô trong chân không (~44 h) để thu được 1-(5-clo-2,4-dihydroxyphenyl)etanon (860g, 66%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,46 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,56 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 185 / 187 $[\text{M-H}]^-$; R_t = 2,80 phút; phương pháp C.

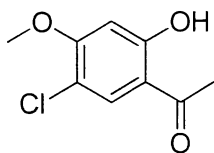
Chất trung gian 2: 1-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)etanon



Dung dịch đã được khuấy chứa 1-(5-clo-2,4-dihydroxyphenyl)etanon (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 1) (6,0g, 32,2mmol) trong axeton (100ml) được bổ sung kali cacbonat (5,11g, 37,0mmol) và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dimetyl sulfat (3,07ml, 32,2mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100-200 mắt lưới) sử dụng etyl axetat 3% trong petrol ete để thu được 1-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)etanon (4,20g, 65%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 199 /201 $[\text{M}-\text{H}]^-$; R_t = 1,05 phút; phương pháp B.

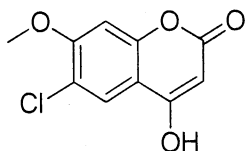
Chất trung gian 2a (Chất trung gian 2 được điều chế theo cách khác) 1-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)etanon



Dung dịch đã được khuấy chứa 1-(5-clo-2,4-dihydroxyphenyl)etanon (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 1a) (860g, 4,61mol) trong axeton (5l) được bổ sung kali cacbonat (763g, 5,53mol) và dimetyl sulfat (446ml, 4,61mol) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, dung dịch phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền bằng DCM 10% trong hexan (1,5l; được khuấy trong 1h ở 10°C). Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng hexan và được làm khô trong chân không để thu được 1-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)etanon (800g, 86%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 199 / 201 $[\text{M}-\text{H}]^-$; R_t = 3,62 phút; phương pháp D.

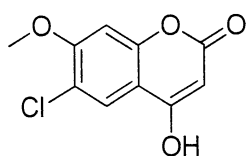
Chất trung gian 3: 6-clo-4-hydroxy-7-metoxi-2H-chromen-2-on



Dung dịch đã được khuấy chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 7,4g, 187mmol) trong toluen (300ml) được bổ sung dung dịch chứa 1-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxiphenyl)etanon (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 2) (13,0g, 65mmol) trong toluen (200ml). Sau 30 phút, dietyl cacbonat (15,3g, 130mmol) được bổ sung và được gia nhiệt đến 120°C trong 2 ngày. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chứa nước đã được tách được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric loãng đến độ pH~2. Chất rắn kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 6-clo-4-hydroxy-7-metoxi-2H-chromen-2-on (9,0g, 61%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,56 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,95 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 227 / 229 $[\text{M}^+]$; R_t = 0,85 phút; phương pháp B.

Chất trung gian 3a (Chất trung gian 3 được điều chế theo cách khác): 6-clo-4-hydroxy-7-metoxi-2H-chromen-2-on

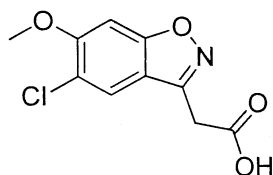


Dung dịch đã được khuấy chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 246,5g, 6,16mol) trong toluen (1l) được bổ sung dung dịch chứa 1-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxiphenyl)etanon (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 2a)

(300g, 1,49mol) trong toluen (1l) trong khí quyển trơ. Sau 30 phút ở 10°C, diethyl cacbonat (292ml, 2,41mol) được bổ sung ở 10°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong 24h. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước đá lạnh và được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 6N (đến độ pH~2). Chất rắn kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 6-clo-4-hydroxy-7-metoxi-2H-chromen-2-on (300g, 88%) ở dạng chất rắn màu trắng.

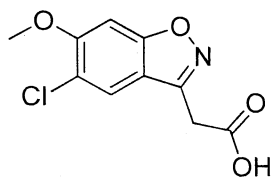
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (bs, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 7,76 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,95 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 227 / 279 [M^+]; Rt = 1,93 phút; phương pháp A.

Chất trung gian 4: axit 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetic



Dung dịch vừa mới được điều chế chứa natri etoxit trong etanol (3,05g natri kim loại được hòa tan trong etanol (200ml)) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (9,1g, 131,1mmol) và 6-clo-4-hydroxy-7-metoxi-2H-chromen-2-on (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 3) (3,0g, 13,2mmol) trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu (95°C) trong 6 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng chuyển hóa nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước, được rửa bằng etyl axetat và sau đó được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric loãng (đến độ pH~1). Chất rắn kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được axit 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetic (2,0g, 62%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 242 / 244 [M^+]; Rt = 1,82 phút; phương pháp A.

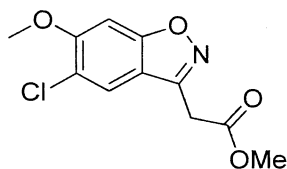
Chất trung gian 4a (Chất trung gian 4 được điều chế theo cách khác): axit 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetic



Dung dịch đã được khuấy chứa hydroxylamin hydroclorua (143g, 2,20mol) trong ethanol (1,5l) được bổ sung natri etoxit (150g, 2,20mol) ở từ 0 đến 10°C trong khí quyển trơ. 6-clo-4-hydroxy-7-metoxi-2*H*-chromen-2-on (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 3a) (100g, 441,3mmol) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở ~80°C và được khuấy trong 16h. Sau khi hoàn thành việc chuyển hóa nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước. Dung dịch thu được được axit hóa bằng axit clohydric 2*N* (đến độ pH~2) và được khuấy trong 1h. Chất rắn kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không (~4h) để thu được axit 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetic (60g, 56%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,85 (s, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); LCMS (ESI): *m/z* 242 / 244 [M+H⁺]; Rt = 2,24 phút; phương pháp C.

Chất trung gian 5: metyl 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetat

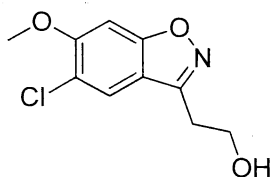


Dung dịch đã được khuấy chứa axit 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetic ((ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 4) (2,0g, 8,2mmol) trong metanol (100ml) được bổ sung dung dịch axit sulphuric đậm đặc (2ml) trong metanol (100ml) ở nhiệt độ trong phòng và được gia nhiệt đến hồi lưu và sau đó được duy trì trong 4h. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp

phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 2-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)axetat (2,0g, 95%) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,99 (m, 5H), 3,77 (s, 3H); LCMS (ESI): m/z 256 / 258 [M^+]; R_t = 2,15 phút; phương pháp A.

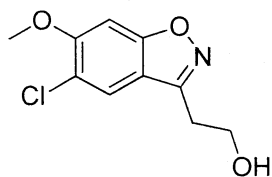
Chất trung gian 6: 2-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)etanol



Dung dịch đã được khuấy chứa lithi nhôm hydrua (15,6ml, 1M trong dung dịch THF) được bổ sung dung dịch chứa metyl 2-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)axetat ((ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 5) (2,0g, 7,8mmol) trong THF (100ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4h. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, phản ứng được làm dừng bằng etyl axetat sau đó bằng dung dịch nước natri sulfat trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp hỗn tạp thu được được lọc qua tấm Celite™. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100-200 mắt lưới) sử dụng etyl axetat 25% trong petrol ete để thu được 2-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)etanol (0,8g, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,86 (t, J = 5,3 Hz, 1H; D_2O có thể đổi cho nhau), 3,96 (s, 3H), 3,80 (td, J = 6,4, 5,3 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 228 / 230 [$\text{M}+\text{H}^+$]; 94,1%; R_t = 2,94 phút; phương pháp C.

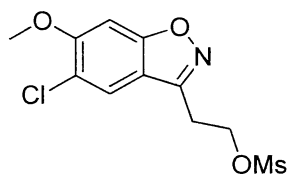
Chất trung gian 6a (Chất trung gian 6 được điều chế theo cách khác): 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)etanol



Dung dịch đã được khuấy chứa etyl 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 14) (60g, 223mmol) trong etanol (1,3l) và THF (300ml) được bổ sung natri bohydrua (16,87g, 446mmol) ở 0°C trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60-70°C trong 4h. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn này được pha loãng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng etyl axetat (3 x 500ml). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng bột nghiền với pentan và hexan để thu được 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)etanol (44,3g, 88%) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,85 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 3,96 (s, 3H), 3,80 (td, $J = 6,3, 5,1$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 228 / 230 [$\text{M} + \text{H}^+$]; Rt = 3,31 phút; phương pháp D.

Chất trung gian 7: 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)etyl metansulfonat

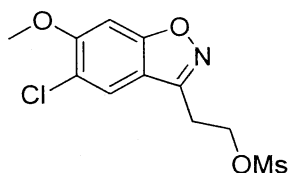


Dung dịch đã được khuấy chứa 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)etanol (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 6) (0,8g, 3,5mmol) trong DCM (60ml) được bổ sung mesyl clorua (0,32ml, 4,2mmol) và trietylamin (1,82ml,

14,0mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16h. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)ethyl metansulfonat (1,0g, phần thô) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H).

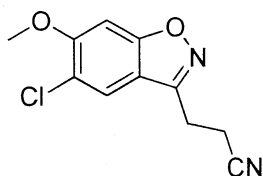
Chất trung gian 7a (Chất trung gian 7 được điều chế theo cách khác): 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)ethyl metansulfonat



Dung dịch đã được khuấy chứa 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)ethanol (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 6a) (44,3g, 195,1mmol) trong DCM (520ml) được bổ sung triethylamin (78,8g, 780,6mmol) và mesyl clorua (44,4g, 390,3mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng cách nghiền với hexan để thu được 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)ethyl metansulfonat (54g, 90%) ở dạng chất rắn màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H); LCMS (ESI): *m/z* 306 / 308 [M+H⁺]; Rt = 3,27 phút; phương pháp C.

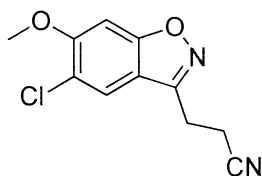
Chất trung gian 8: 3-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propannitril



Dung dịch đã được khuấy chứa 2-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)etyl metansulfonat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 7) (1,0g, 3,27mmol) trong DMSO (100ml) được bổ sung natri xyanua (1,6g, 32,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 2h. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được rót vào nước đá lạnh (100ml). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa bằng dietyl ete để thu được 3-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propannitril (498mg, 64%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LCMS (ESI): m/z 237 / 239 $[M+H^+]$; R_t = 3,29 phút; phương pháp C.

Chất trung gian 8a (Chất trung gian 8 được điều chế theo cách khác) 3-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propannitril

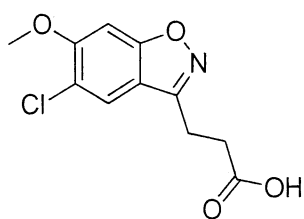


Dung dịch đã được khuấy chứa 2-(5-clo-6-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)etyl metansulfonat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 7a) (220g, 721,3mmol) trong DMSO (1,5l) được bổ sung NaCN (176,7g, 3,606mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C và trong 4h. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm.

Sản phẩm thô được rửa bằng *n*-pentan để thu được 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propannitril (154g, 90%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 237[$\text{M}+\text{H}^+$]; $R_t = 3,49$ phút; phương pháp D.

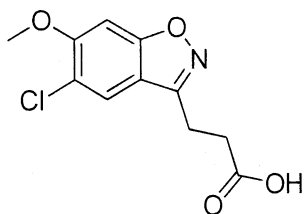
Chất trung gian 9: axit 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic



Dung dịch đã được khuấy chứa 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propannitril (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 8) (600mg, phần thô) trong etanol (10ml) và nước (2ml) được bổ sung natri hydroxit (508mg, 12,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu trong 16h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước và được rửa bằng etyl axetat. Lớp chứa nước được axit hóa bằng axit clohydric loãng (đến độ pH~2) và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic (500mg, 77%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,24 (bs, 1H; D_2O có thể đổi cho nhau), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); LCMS (ESI): m/z 256 / 258 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $R_t = 1,92$ phút; phương pháp A.

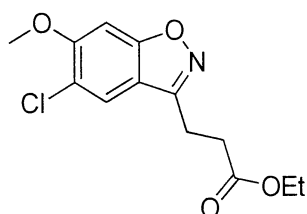
Chất trung gian 9a (Chất trung gian 9 được điều chế theo cách khác): axit 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic



Dung dịch đã được khuấy chứa 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propannitril (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 8a) (154g, 652,5mmol) trong etanol (1,4l) được bổ sung dung dịch chứa NaOH (130,5g, 3,262mol) trong nước (840ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 16h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước đá lạnh và được axit hóa bằng axit clohydric loãng (đến độ pH~2). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat, phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn. Chất rắn này được nghiền bằng petrol ete để thu được axit 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic (160g, 96%) ở dạng chất rắn màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,25 (s, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); LCMS (ESI): *m/z* 256 / 258 [M+H⁺]; Rt = 1,93 phút; phương pháp A.

Chất trung gian 10: etyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat

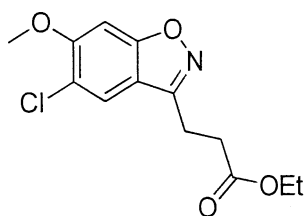


Dung dịch đã được khuấy chứa axit 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 9) (400mg, 1,56mmol) trong etanol (20ml) được bổ sung axit sulphuric đậm đặc (2-3 giọt) và được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 4h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat.

Phân chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được ethyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (435mg, 98%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 284 / 286 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $R_t = 2,43$ phút; phương pháp A.

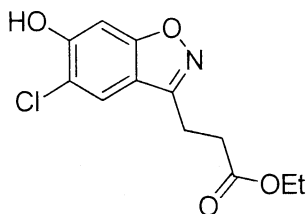
Chất trung gian 10a (Chất trung gian 10 được điều chế theo cách khác): ethyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat



Dung dịch đã được khuấy chứa axit 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 9a) (160g, 627,4mmol) trong ethanol (1,6l) được bổ sung từng giọt axit sulphuric đậm đặc (160ml) ở 10°C . Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Chất rắn kết tủa được tách bằng cách lọc và được rửa bằng petrol ete để thu được ethyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (150g, 84%) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 284 / 286 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $R_t = 2,41$ phút; phương pháp A.

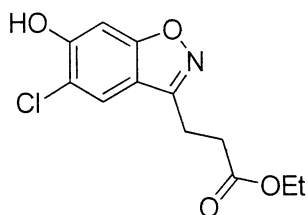
Chất trung gian 11: ethyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat



Dung dịch đã được khuấy chứa ethyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 10) (415mg, 1,46mmol) trong DCM (20ml) được bổ sung từng phần nhôm clorua khan (975mg, 7,33mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được duy trì trong 16h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100-200 mắt lưới) sử dụng 20% ethyl axetat trong hexan ở dạng dung môi rửa giải hấp để thu được ethyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (338mg, 86%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS (ESI): *m/z* 270 / 272 [*M*+H⁺]; Rt = 2,14 phút; phương pháp A.

Chất trung gian 11a (Chất trung gian 11 được điều chế theo cách khác): ethyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat

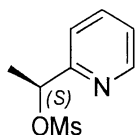


Dung dịch đã được khuấy chứa ethyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 10a) (150g, 528,7mmol) trong DCM (2,5l) được bổ sung từng phần nhôm clorua (351,5g, 2643mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16h. Sau

khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thô được rửa bằng petrol ete để thu được etyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (90g, 63%) ở dạng chất rắn màu nâu.

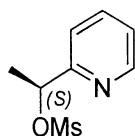
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,11 (s, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 7,97 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 270 / 272 [M^+]; Rt = 2,40 phút; phương pháp A.

Chất trung gian 12: (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etyl metansulfonat



Dung dịch đã được khuấy chứa (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etanol (150mg, 1,21mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung triethylamin (0,25ml, 1,82mmol) và mesyl clorua (0,11ml, 1,46mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và lớp hữu cơ được tách. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etyl metansulfonat (215mg) ở dạng chất lỏng đặc, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

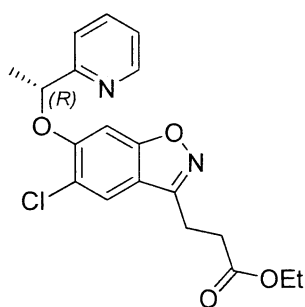
Chất trung gian 12a (Chất trung gian 12 được điều chế theo cách khác): (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etyl metansulfonat



Dung dịch đã được khuấy chứa (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etanol (35g, 284,2mmol) trong DCM (700ml) được bổ sung triethylamin (42,79g, 423,6mmol) và mesyl

clorua (36,2g, 317,8mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được rửa bằng nước muối và pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được (*S*)-1-(pyridin-2-yl)ethyl metansulfonat (57g, 99%) ở dạng chất lỏng màu hồng, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Chất trung gian 13: (*R*)-ethyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat

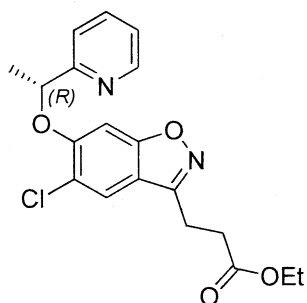


Dung dịch đã được khuấy chứa ethyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 11) (150mg, 0,55mmol) trong DMF (6ml) được bổ sung kali cacbonat (115mg, 0,83mmol) và dung dịch chứa (*S*)-1-(pyridin-2-yl)ethyl metansulfonat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 12) (168mg, 0,83mmol) trong DMF (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 12h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat (2 X 25ml). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được phần thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100-200 mắt lưới) sử dụng 20% ethyl axetat trong hexan ở dạng dung môi rửa giải hấp để thu được (*R*)-ethyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (180mg, 86%) ở dạng chất dầu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,59 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 7,7, 4,8,

1,1 Hz, 1H), 5,77 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 375 / 377 [$M+H^+$]; $R_t = 2,50$ phút; phương pháp A.

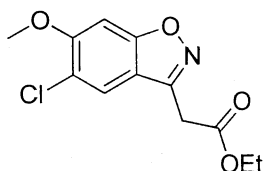
Chất trung gian 13a (Chất trung gian 13 được điều chế theo cách khác): (*R*)-etyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat



Dung dịch đã được khuấy chứa etyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 11a) (48g, 177,9mmol) trong DMF (800ml) được bổ sung kali cacbonat (61g, 442mmol) và (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etyl metansulfonat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 12a) (57g, 283,5mmol) ở từ 0 đến 10°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 75-80°C trong 16h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (100-200 mắt lưới) rửa giải bằng etyl axetat 13% trong petrol ete để thu được (*R*)-etyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (54g, 81%) ở dạng chất bán rắn màu vàng xám.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,58 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (td, $J = 7,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 7,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (ddd, $J = 7,7$, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 5,76 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 375 / 377 [$M+H^+$]; $R_t = 2,51$ phút; phương pháp A.

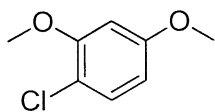
Chất trung gian 14: etyl 2-(5-clo-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)axetat



Dung dịch đã được khuấy chứa axit 2-(5-clo-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)axetic (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 4a) (60g, 248,3mmol) trong etanol (750ml) được bổ sung từng giọt axit sulphuric đậm đặc (60ml) ở 10°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu và được duy trì trong 2h. Sau khi dùng hết nguyên liệu ban đầu, phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-(5-clo-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)axetat (60g, 90%) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 270 / 272 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $R_t = 2,37$ phút; phương pháp A.

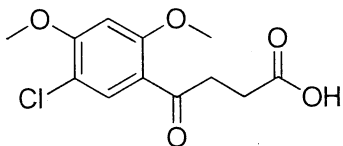
Chất trung gian 15: 1-Clo-2,4-dimetoxybenzen



4-cloresorxinol (100g, 691,8mmol) trong axeton (1000ml) được bổ sung kali cacbonat (286,4g, 2075,3mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dimetyl sulphat (500ml) được bổ sung vào; hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 16h. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 1-clo-2,4-dimetoxybenzen ở dạng chất dầu màu vàng (124g, phần thô).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)].

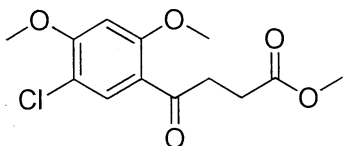
Chất trung gian 16: axit 4-(5-Clo-2,4-dimetoxyphenyl)-4-oxobutanoic



1-clo-2,4-dimethoxybenzen (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 15, 124g, 691,8mmol) trong DCM (1000ml) được bổ sung anhydrit succinic (76,2g, 760,98mmol) ở 0°C. Nhôm clorua (120g, 899,34mmol) được bổ sung vào cũng ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (1000ml), được lọc và được làm khô để thu được axit 4-(5-clo-2,4-dimethoxyphenyl)-4-oxobutanoic ở dạng chất rắn màu trắng (127g).

LCMS (Phương pháp I): Rt = 1,40 phút, $[M+H]^+$ 273.

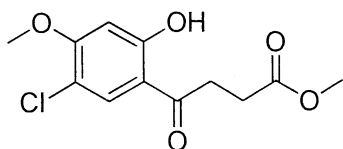
Chất trung gian 17: Metyl 4-(5-clo-2,4-dimethoxyphenyl)-4-oxobutanoat



Axit 4-(5-clo-2,4-dimethoxyphenyl)-4-oxobutanoic (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 16, 127g, 465,7mmol) trong MeOH (500ml) được bổ sung thionyl clorua (66,5g, 558,8mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16h. Dung môi được loại bỏ, nước (500ml) được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được chiết bằng DCM (500ml x 3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica, 200-300 mắt lưới, 1000g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 4:1 đến DCM / MeOH 100:1] để thu được metyl 4-(5-clo-2,4-dimethoxyphenyl)-4-oxobutanoat ở dạng chất rắn màu hồng (120,4g).

LCMS (Phương pháp I): Rt = 1,54 phút, $[M+H]^+$ 287.

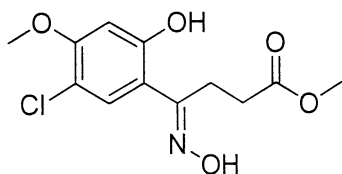
Chất trung gian 18: Metyl 4-(5-clo-2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-oxobutanoat



Metyl 4-(5-clo-2,4-dimetoxyphenyl)-4-oxobutanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 17, 120,4g, 420mmol) trong MeCN (800ml) được bổ sung natri iot (93,9g, 630mmol) và nhôm clorua (56g, 420mmol). Sau khi bổ sung hỗn hợp này được rót vào nước đá (1000ml) và được chiết bằng etyl axetat (600ml x 4). Pha hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica, 200-300 mắt lưới, 500g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 5:1 đến DCM / MeOH 100:1] để thu được metyl 4-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)-4-oxobutanoat ở dạng chất rắn màu vàng (95,3g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,57$ phút, $[M+H]^+$ 273.

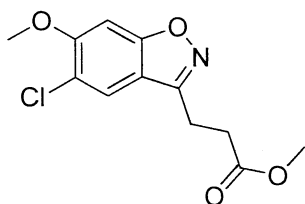
Chất trung gian 19: Metyl 4-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)-4-(hydroxyimino)butanoat



Metyl 4-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)-4-oxobutanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 18, 95,3g, 272,68mmol) trong pyridin/MeOH (1:1, 500ml) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (72,6g, 1044,6mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16h. Dung môi được loại bỏ, nước (500ml) được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được chiết bằng DCM (500ml x 3). Dung môi được loại bỏ từ pha hữu cơ kết hợp và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica, 200-300 mắt lưới, 500g, rửa giải bằng DCM: MeOH 100:1] để thu được metyl 4-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)-4-(hydroxyimino)butanoat ở dạng chất rắn màu vàng (50g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,48$ phút, $[M+H]^+$ 288.

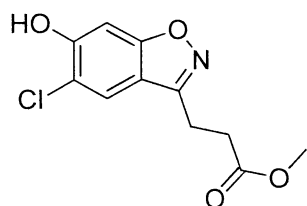
Chất trung gian 20: Metyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat



Metyl 4-(5-clo-2-hydroxy-4-metoxyphenyl)-4-(hydroxyimino)butanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 19, 53,4g, 185,6mmol) được bổ sung vào pyridin/ anhydrit axetic (1:1, 500ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16h, và sau đó ở 120°C trong 16h. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica, 200-300 mắt lưới, 500g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 5: từ 1 đến DCM / MeOH 100:1] để thu được 2 mẻ 3-(5-clo-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (chất rắn màu tím, 20g) và (chất rắn màu trắng, 9g).

LCMS (Phương pháp I): Rt =1,53 phút, $[M+H]^+$ 270 trong cả hai mẻ.

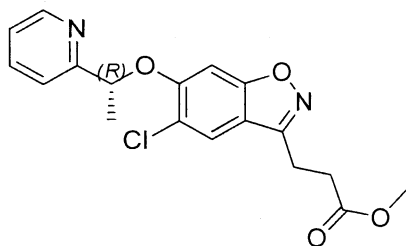
Chất trung gian 21: Metyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat



Metyl 3-(5-clo-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 20, 29g, 107,53mmol) trong DCM (500ml) được bổ sung nhôm clorua (72g, 537,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp này được rót vào đá / nước (500ml), được chiết bằng DCM (400ml x 3) và được làm khô bằng natri sulphat. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica, 200-300 mắt lưới, 200g, rửa giải bằng DCM / petrol ete 1: từ 1 đến DCM / etyl axetat 100:3] để thu được 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat ở dạng chất rắn màu vàng (22g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,39$ phút, $[M+H]^+$ 256.

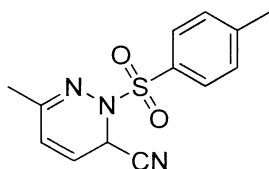
Chất trung gian 22: (R)-metyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat



Metyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 21, 21,5g, 84,1mmol) trong THF (300ml) được bổ sung (S)-1-(pyridin-2-yl)etanol (10,3g, 84,1mmol), triphenylphosphin (26,5g, 100,92mmol), diethyl azodicarboxylat (17,6g, 100,92mmol), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica: 200-300 mắt lưới, 300g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 7:1] để thu được (R)-metyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat ở dạng chất dầu màu vàng nhạt (28g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,61$ phút, $[M+H]^+$ 361.

Chất trung gian 23: 6-metyl-2-tosyl-2,3-dihydropyridazin-3-cacbonitril

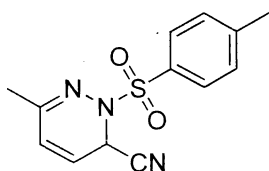


Dung dịch chứa 3-metylpyridazin (47g, 500mmol) trong DCM (500ml) được bổ sung trimethylsilyl xyanua (90g, 900mmol) và nhôm clorua (0,4g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. p-toluensulfonyl clorua (163,8g, 900mmol) trong DCM được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Dung môi được làm bay hơi và chất cặn rắn được rửa bằng etanol (300ml) để thu được

6-metyl-2-tosyl-2,3-dihydropyridazin-3-cacbonitril ở dạng chất rắn màu trắng (115g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,23 (dd, $J = 9,2, 6,7$ Hz, 1H), 6,14 – 6,06 (m, 1H), 5,70 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

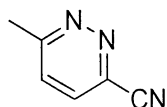
Chất trung gian 23a (Chất trung gian 23 được điều chế theo cách khác): 6-metyl-2-tosyl-2,3-dihydropyridazin-3-cacbonitril



Dung dịch chứa 3-methylpyridazin (289g, 3,07mol) trong DCM (4L) được bổ sung trimethylsilyl xyanua (368g, 3,68mol) và nhôm clorua (2,5g, 18,8mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. p-toluensulfonyl clorua (670g, 3,68mol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Dung môi được làm bay hơi và chất rắn được rửa bằng etanol (2l) để thu được 6-metyl-2-tosyl-2,3-dihydropyridazin-3-cacbonitril ở dạng chất rắn màu trắng (688g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,23 (dd, $J = 9,2, 6,7$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LCMS(A): $R_t = 1,47$ phút, MH^+ 276.

Chất trung gian 24: 6-methylpyridazin-3-cacbonitril

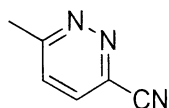


Dung dịch chứa 6-metyl-2-tosyl-2,3-dihydropyridazin-3-cacbonitril (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 23 115g, 0,41mol) trong THF (1 L) được bổ sung từng giọt 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (75g, 0,49mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

2h, dung môi được làm bay hơi và DCM (2l) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (1 L), được làm khô và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột [silica, 200-300mắt lưới, 500g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 1:2] để thu được 6-methylpyridazin-3-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng (37,6g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 0,93$ phút, $[M+H]^+$ 120.

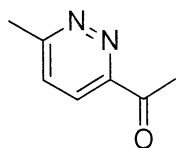
Chất trung gian 24a (Chất trung gian 24 được điều chế theo cách khác): 6-methylpyridazin-3-cacbonitril



Dung dịch chứa 6-methyl-2-tosyl-2,3-dihydropyridazin-3-cacbonitril (688g, 2,5mol) trong THF (3l, khan) được bổ sung từng giọt 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (400g, 2,63mol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được làm bay hơi và DCM (3l) được bổ sung vào phần cặn. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (2L), được làm khô bằng magie sulfat và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silica, 2kg, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat theo tỷ lệ 1: 1) để thu được 6-methylpyridazin-3-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng (228g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,86 (s, 3H); LCMS(Phương pháp I): $R_t = 1,01$ phút, MH^+ 120.

Chất trung gian 25: 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon

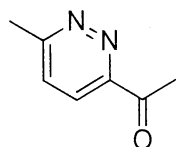


Dung dịch chứa 6-methylpyridazin-3-cacbonitril (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 24, 28g, 250mmol) trong toluen (300ml) và diethyl ete (300ml)

được bổ sung từng giọt metyl magie bromua (3M trong ete, 208ml, 625mmol) ở -10°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2h. Axit clohydric (2N, 400ml) được bổ sung và được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó pha chứa nước được bazơ hóa bằng natri bicarbonat. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (500ml x 3), được làm khô và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh [silica, 200-300 mắt lưới, 500g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 2:1] để thu được 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon ở dạng chất rắn màu nâu (20g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,08$ phút, $[M+H]^+$ 137.

Chất trung gian 25a (Chất trung gian 25 được điều chế theo cách khác): 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon



Dung dịch chứa 6-methylpyridazin-3-cacbonitril (228g, 1,92mol) trong toluen (2l, khan) và dietyl ete (2l, khan) được bổ sung từng giọt metyl magie bromua (3M trong ete, 0,77l, 2,3mol) ở -10°C dưới nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1h và được làm dừng bằng cách bổ sung axit clohydric (2N, 2l). Pha chứa nước được tách và được điều chỉnh đến độ pH 7-8 bằng natri bicarbonat (dạng rắn). Pha chứa nước được chiết bằng DCM (2 L x 3), được làm khô bằng magie sulfat và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silica: 100-200mắt lưới, 2kg, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 1:1) để thu được 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon ở dạng chất rắn màu nâu (151g, 58%).

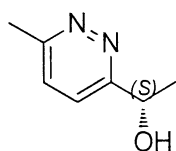
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,11$ phút, MH^+ 137.

Một phần của chất này (70g, 515mmol) được hòa tan trong axit clohydric (2N, 500ml), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h, sau đó được điều chỉnh đến độ pH 8 bằng natri bicarbonat (dạng rắn). Hỗn hợp này

được chiết bằng DCM (500ml x 3), được làm khô bằng magie sulfat và dung môi được làm bay hơi để thu được 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon ở dạng chất rắn màu nâu (68g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,11$ phút, MH^+ 137.

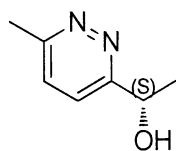
Chất trung gian 26: (S)-1-(6-Methylpyridazin-3-yl)ethanol



Dung dịch chứa (R)-3,3-diphenyl-1-methylpyrrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol (R-CBS, 1M trong toluen, 10ml, 10mmol) trong THF (50ml) được bổ sung phức chất boran-metyl sulfit (2M, 5ml, 10mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 25, 1,36g, 10mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4h trong môi trường nitơ. MeOH được bổ sung vào, dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh [silica: 200-300 mắt lưới, 40g, rửa giải bằng petrol ete / etyl axetat 1:1 đến DCM / MeOH 10:1] để thu được (S)-1-(6-methylpyridazin-3-yl)ethanol (330mg).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 0,55$ phút, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139.

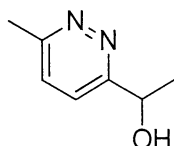
Chất trung gian 26a (Chất trung gian 26 được điều chế theo cách khác): (S)-1-(6-methylpyridazin-3-yl)ethanol



Dung dịch chứa 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon (58,7g, 431mmol) và $\text{RuCl}_2[(R)\text{-xylbinap}][[(R)\text{-daipen}]$ (CAS no 220114-32-9, 1,05g, 0,862mmol) trong isopropanol (800ml) được bổ sung kali tert-butoxit (10,5g, 86,2mol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển hydro (50psi) trong 72h. Các chất bay hơi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột [silica: 100-200 mắt lưới, 1kg, rửa giải bằng DCM / MeOH 20 : 1] để thu được (S)-1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanol ở dạng chất rắn màu nâu (17g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,11 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); LCMS (Phương pháp I): $R_t = 0,50$ phút, MH^+ 139.

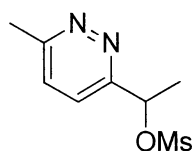
Chất trung gian 27: 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanol



Dung dịch chứa 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanon (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 25, 10g, 73,5mmol) trong MeOH (50ml) được bổ sung natri bohryua (5,58g, 147mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được làm bay hơi và DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp được lọc và phần cặn được rửa bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh [silica, 200-300 mắt lưới, 80g, rửa giải bằng DCM / MeOH 20:1] để thu được 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanol ở dạng chất dầu (8,2g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 0,55$ phút, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139.

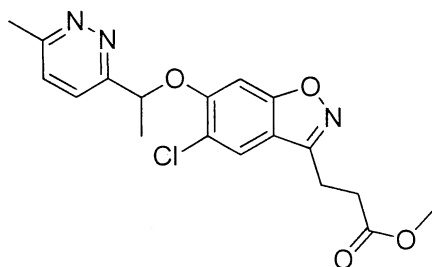
Chất trung gian 28: 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etyl metansulfonat



Dung dịch chứa 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanol (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 27, 8,2g, 59,4mmol) trong DCM (100ml) được bổ sung triethylamin (7,2g, 71,3mmol) và metansulfonyl clorua (8,55g, 59,4mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Phản ứng được làm dừng bằng nước (50ml), được chiết bằng DCM (50ml x 3) và pha hữu cơ kết hợp được làm khô và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh [silica; 200-300 mắt lưới, 80g, rửa giải bằng DCM / MeOH 20:1] để thu được 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etyl metansulfonat ở dạng chất dầu màu nâu (9,8g).

LCMS (Phương pháp I): Rt = 1,16 phút, $[M+H]^+$ 217.

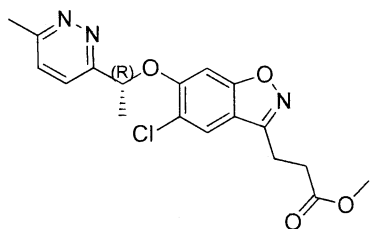
Chất trung gian 29: Metyl 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat



Metyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 21, 7,67g, 30mmol) và 1-(6-methylpyridazin-3-yl)etyl metansulfonat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 28, 30mmol) trong MeOH (500ml) được bổ sung kali cacbonat (8,28g, 60mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 70°C trong 16h. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [silica, 200-300 mắt lưới, 150g, rửa giải bằng DCM / etyl axetat 10:1] để thu được metyl 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat ở dạng chất rắn màu trắng (8,5g).

LCMS (Phương pháp I): Rt = 1,48 phút, $[M+H]^+$ 376.

Chất trung gian 30: (R)-metyl 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat

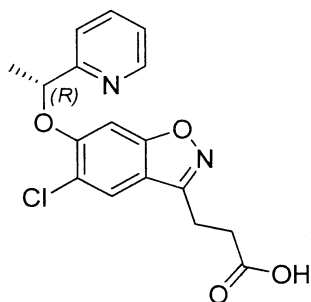


Dung dịch chứa (S)-1-(6-methylpyridazin-3-yl)etanol (20,7g, 150mmol) và metyl 3-(5-clo-6-hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (38,2g, 150mmol) trong THF (200ml, khan) và toluen (200ml, khan) được bổ sung diethyl azodicarboxylat (31,3g, 180mmol) và triphenylphosphin (47,2g, 180mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, các chất bay hơi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silica: 100-200 mắt lưới, 1,5kg, rửa giải bằng DCM / etyl axetat 5 : 1) để thu được (R)-metyl 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (49,5g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,43$ phút, MH^+ 376.

Ví dụ thực hiện sáng chế

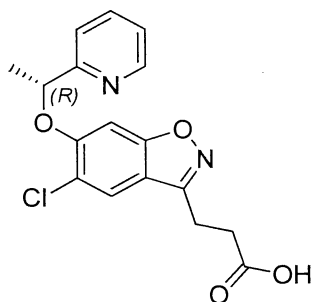
Ví dụ 1: axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic



Dung dịch đã được khuấy chứa (*R*)-ethyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 13) (180mg, 0,48mmol) trong THF:etanol:nước (5:2:2; 9ml) được bổ sung lithi hydroxit hydrat (40mg, 0,96mmol) và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH~4 bằng axit xitric. Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng khan natri sulphat và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn, mà được nghiền bằng petrol ete (2 X 10ml) để thu được axit (*R*)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic (75mg, 45%) ở dạng chất bán rắn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,24 (s, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 8,58 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 1H), 5,76 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z 347 / 349[M+H⁺]; Rt = 1,05 phút; phương pháp B.

Ví dụ 1a (Ví dụ 1 được điều chế theo cách khác): axit (*R*)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic



Dung dịch đã được khuấy chứa (*R*)-ethyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất

trung gian 13a) (53g, 141,6mmol) trong THF:nước (1:1; 1l) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (23,77g, 566,6mmol) ở 0-10°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được pha loãng bằng nước. Dung dịch thu được được rửa bằng diethyl ete và được axit hóa đến độ pH~2. Dung dịch thu được được chiết bằng DCM. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng khan natri sulphat và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần nguyên liệu thô mà được nghiền bằng *n*-pentan để thu được axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (48g, 96%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,25 (s, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,77 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS (ESI): *m/z* 345 / 347 [M-H]⁻; Rt = 2,04 phút; phương pháp A; HPLC không đối xứng: 96,2% *ee*; phương pháp G.

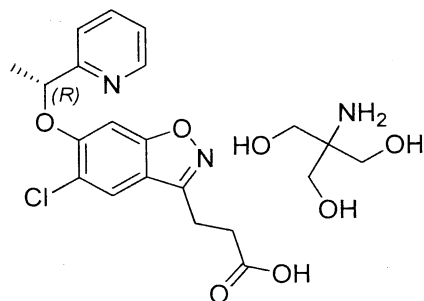
Chất rắn thu được được tinh chế bằng SFC không đối xứng điều chế để thu được chất đối hình tinh khiết 99,99% là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (35g) ở dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,25 (s, 1H; D₂O có thể đổi cho nhau), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,77 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS (ESI): *m/z* 347,1 [M+H]⁺; 99,6%; Rt = 3,33 phút; phương pháp E; HPLC không đối xứng: 99,99% *ee*; phương pháp G.

Các điều kiện SFC điều chế không đối xứng: Cột/đường kính: CHIRALPAK-IA (250mm x 30mm); chất rửa giải: CO₂ = 50,0%; % metanol = 50,0%; lưu lượng tổng: 90g/phút; đối áp: 100 bar; UV: 235nm; thời gian tích tụ: 38,0 phút; dụng cụ: Thar SFC 200.

Các điều kiện SFC không đối xứng phân tích: Cột/kích thước: CHIRALPAK-IA (250mm x 4,6mm); chất rửa giải: CO₂ = 60,0%; % metanol = 40,0%; lưu lượng tổng: 4g/phút; đối áp: 100 bar; UV: 292nm; thời gian tích tụ: 1,82 phút.

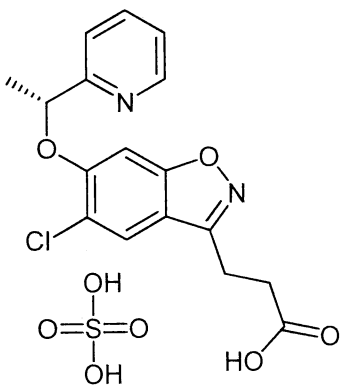
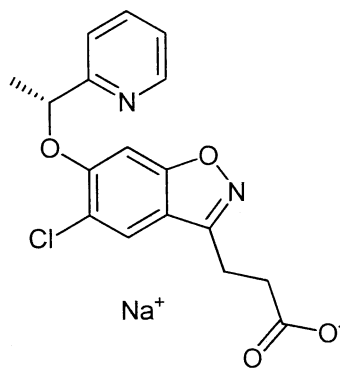
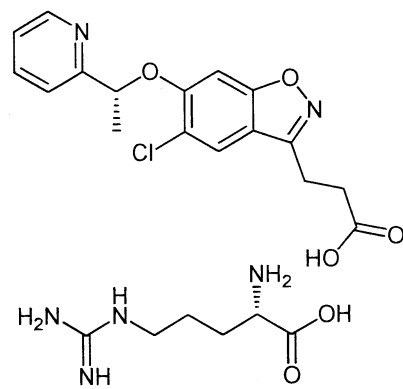
Ví dụ 1b: axit (*R*)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic, tris(hydroxymetyl)aminometan)

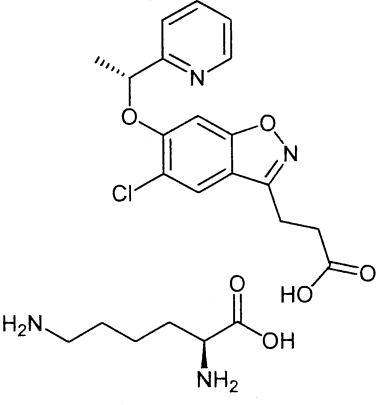
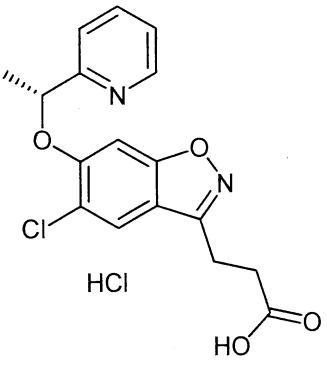
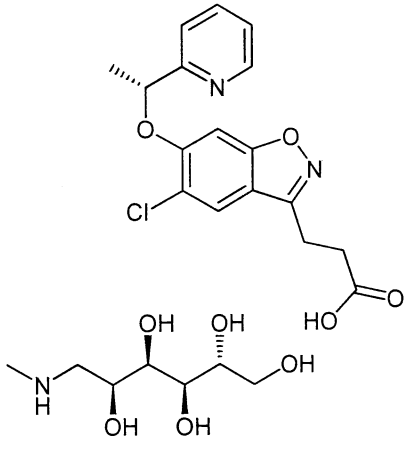


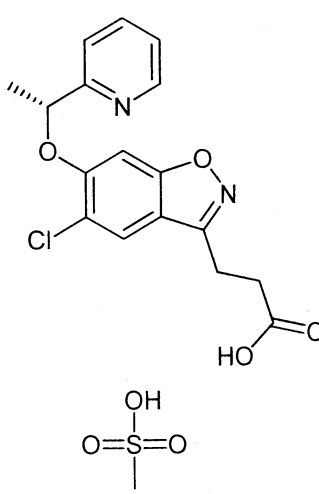
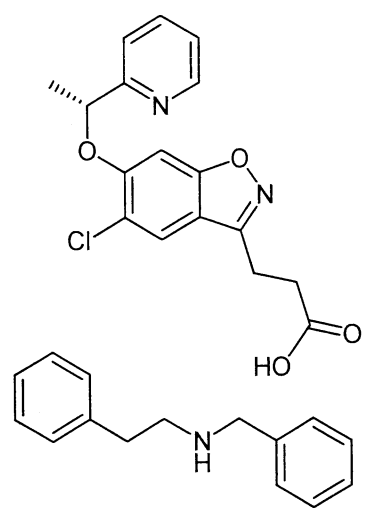
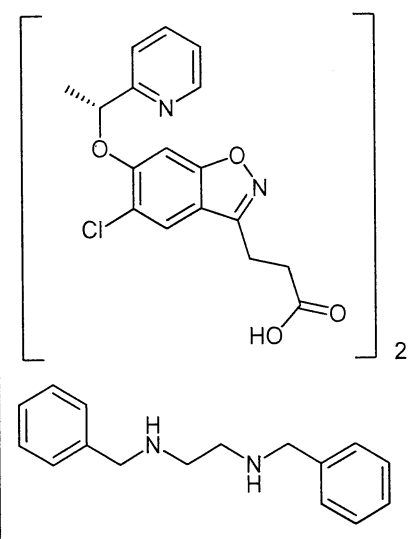
Dung dịch chứa axit (*R*)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic (ví dụ như được điều chế ví dụ 1) (70mg, 0,20mmol) và tris(hydroxymetyl)aminometan (24mg, 0,20mmol) trong metanol (10ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 2h. Sau 2h, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được chất bán rắn, mà sau đó được nghiền bằng dietyl ete (10ml) để thu được axit (*R*)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)propanoic, muối tris(hydroxymetyl)aminometan (72mg, 76%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

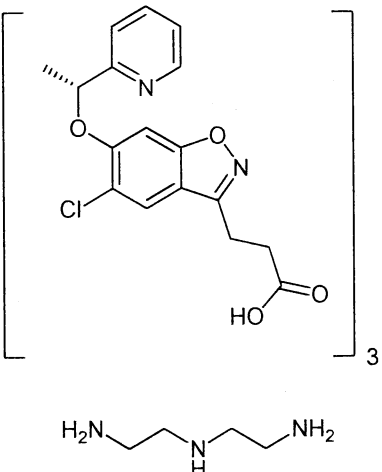
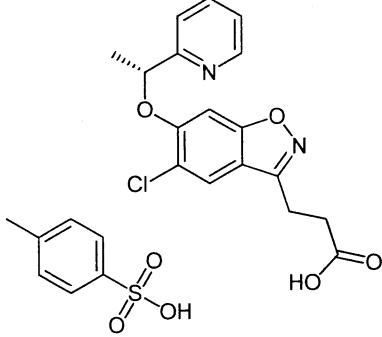
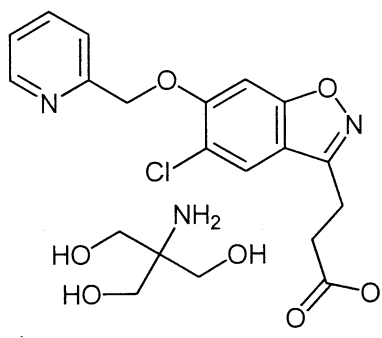
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,76 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (bs, 6H; D₂O có thể đổi cho nhau), 3,27 (s, 6H), 3,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS (ESI): *m/z* 347 / 349 [M+H⁺]; Rt = 1,99 phút; phương pháp A.

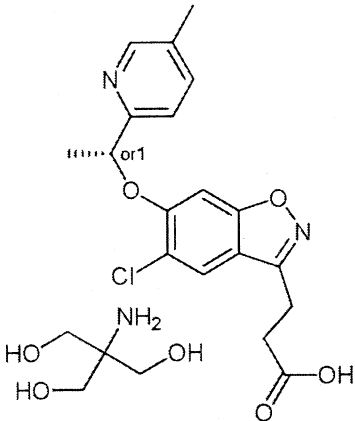
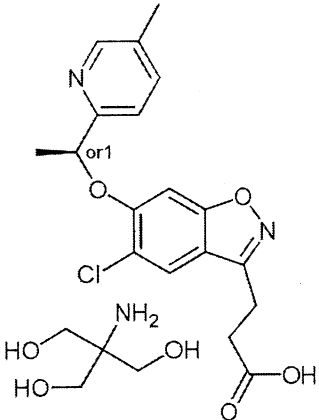
Các ví dụ từ 1c đến 1m được điều chế theo cách tương tự như quy trình điều chế ở ví dụ 1b. Các ví dụ từ 2 đến 28 được điều chế theo cách tương tự như các ví dụ 1 hoặc 1a.

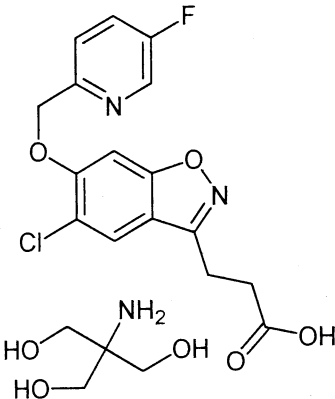
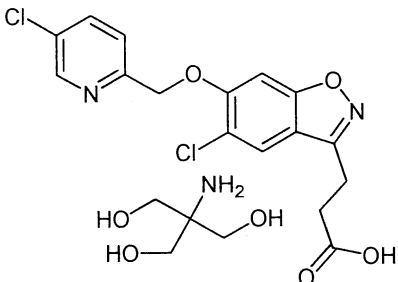
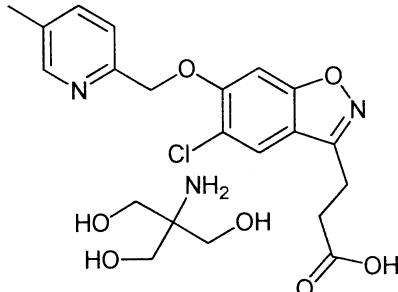
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Ion phân tử + Nhận dạng	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp LCMS
1c	hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit sulfuric (1:1)		347 [M+H ⁺]	2,04	A
1d	natri (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat		347 [M+H ⁺]	2,03	A
1e	Hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit (S)-2-amino-5-guanidinopentan oic (1:1)		347 [M+H ⁺]	2,02	A

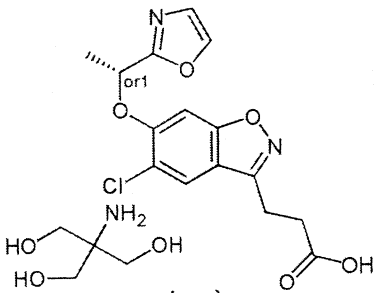
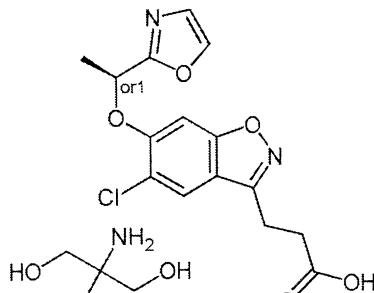
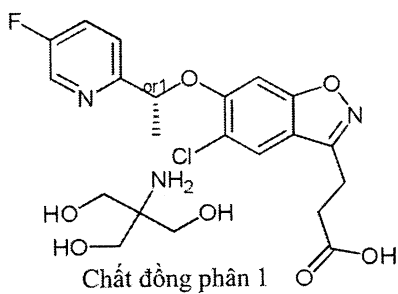
1f	hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit (S)-2,6-diaminohexanoic (1:1)		347 [M+H ⁺]	2,03	A
1g	Axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hydroclorua		347 [M+H ⁺]	2,01	A
1h	(2R,3R,4R,5S)-6-(metylamino)hexan-1,2,3,4,5-pentanol (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat		347 [M+H ⁺]	2,02	A

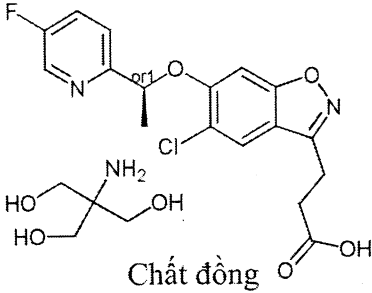
1i	hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit metansulfonic (1:1)		347 [M+H ⁺]	2,06	A
1j	N-benzyl-2-phenyletanaphút (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat		347 [M+H ⁺]	7,64*	F
1k	N¹,N²-dibenzyletan-1,2-diaphút (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (1:2)		347 [M+H ⁺]	7,65*	F

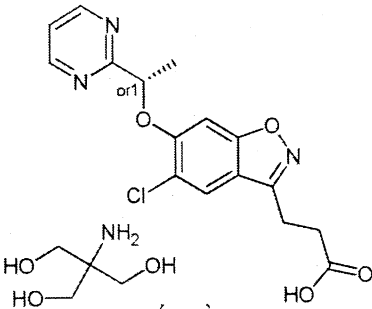
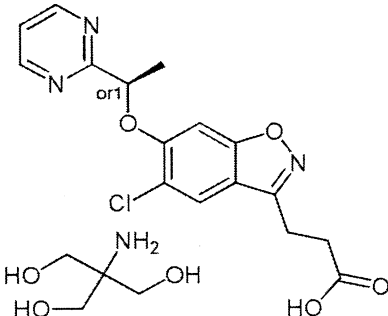
11	N ¹ -(2-aminoethyl)etan-1,2-diaphút (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (1:3)		347 [M+H ⁺]	2,03	A
1m	hợp chất axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic với axit 4-metylbenzensulfonic (1:1)		347 [M+H ⁺]	7,72*	F
2	2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(pyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat		333 [M+H ⁺]	1,90	A
3	2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol		361 [M+H ⁺]	2,10	A

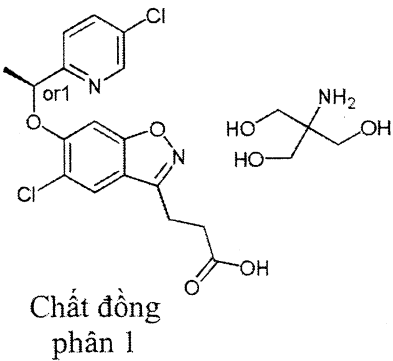
	3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chât đồng phân phân 1			
4	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(1-(5-methylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (chât đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chât đồng phân phân 2	361 [M+H ⁺]	2,10	A
5	Axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chât triệt quang)		347 [M+H ⁺]	2,83	D

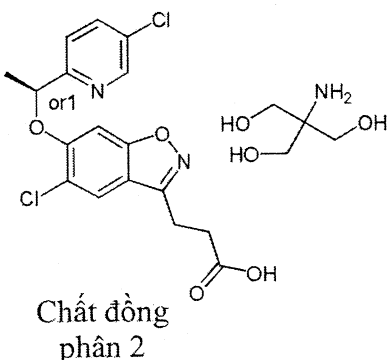
6	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-((5-fluoropyridin-2-yl)methoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoate		351 [M+H ⁺]	2,17	A
7	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-((5-chloropyridin-2-yl)methoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoate		367[M +H ⁺]	2,32	A
8	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-((5-methylpyridin-2-yl)methoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoate		347 [M+H ⁺]	1,91	A

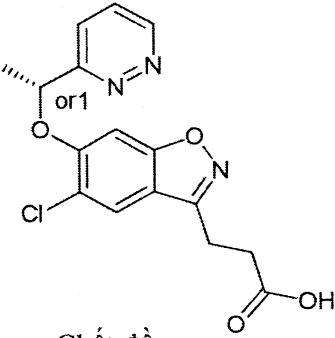
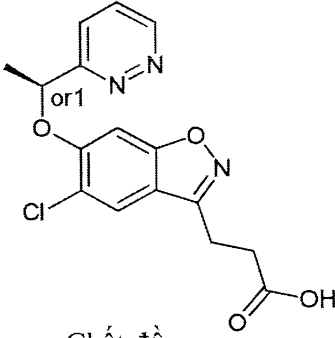
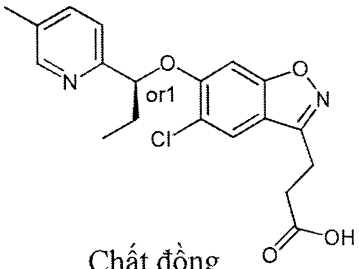
9	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-(1-(oxazol-2-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoate (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	337 [M+H ⁺]	1,94	A
10	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-(1-(oxazol-2-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoate (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	337 [M+H ⁺]	1,94	A
11	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-(1-(5-fluoropyridin-2-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoate (chất đồng phân 1)	 Chất đồng phân 1	365 [M+H ⁺]	2,09	A

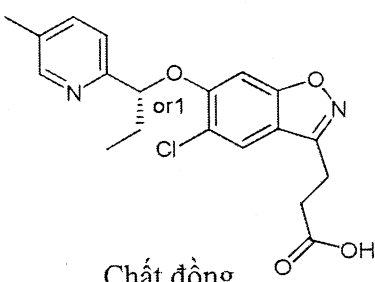
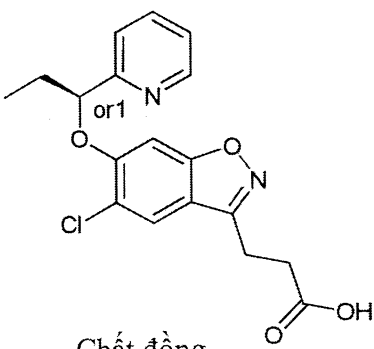
	yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3- yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)				
12	2-amino-2- (hydroxymetyl)p ropan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(1-(5- flopyridin-2- yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3- yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	365 [M+H ⁺]	2,09	A
13	Axit 3-(5-clo-6- (pyridazin-3- yl)metoxy)benzo [d]isoxazol-3- yl)propanoic		334 [M+H ⁺]	1,66	A

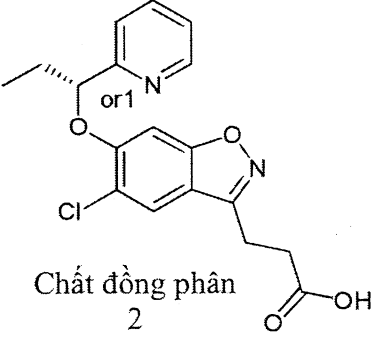
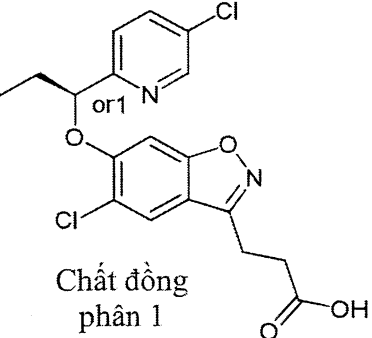
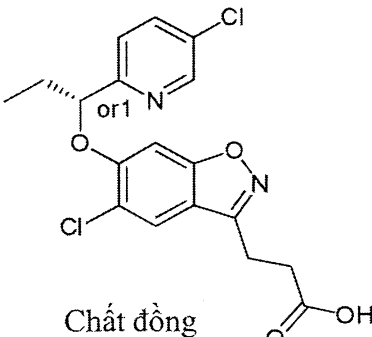
14	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-(1-(pyrimidin-2-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	348 [M+H ⁺]	1,86	A
15	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-chloro-6-(1-(pyrimidin-2-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	348 [M+H ⁺]	1,86	A

16	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	381 [M+H] ⁺	2,41	A
17	Axit 3-(5-clo-6-((6-methylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic		348 [M+H] ⁺	1,74	A
18	2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-		381 [M+H] ⁺	2,41	A

	yl)etoxy)benzo [d]isoxazol-3- yl)propanoat (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2			
19	Axit (S)-3-(5- clo-6-(1-(6- methylpyridazin -3- yl)etoxy)benzo [d]isoxazol-3- yl)propanoic		362 [M+H] ⁺	1,84	A
20	Axit (R)-3-(5- clo-6-(1-(6- methylpyridazin -3- yl)etoxy)benzo [d]isoxazol-3- yl)propanoic		362 [M+H] ⁺	1,85	A
21	Axit 3-(5-clo- 6-(1- (pyridazin-3- yl)etoxy)benzo		348 [M+H] ⁺	1,80	A

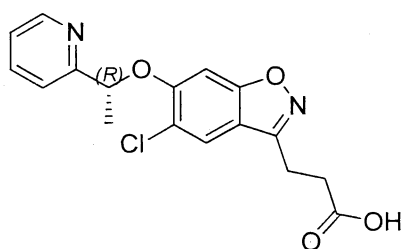
	[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1			
22	Axit 3-(5-clo- 6-(1- (pyridazin-3- yl)etoxy)benzo [d]isoxazol-3- yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	348 [M+H] ⁺	1,80	A
23	Axit 3-(5-clo- 6-(1-(5- methylpyridin- 2- yl)propoxy)ben zo[d]isoxazol- 3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác	 Chất đồng phân 1	375 [M+H] ⁺	2,30	A

	định)				
24	Axit 3-(5-clo- 6-(1-(5- methylpyridin- 2- yl)propoxy)ben- zo[d]isoxazol- 3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	375 [M+H] ⁺	2,29	A
25	Axit 3-(5-clo- 6-(1-(pyridin- 2- yl)propoxy)ben- zo[d]isoxazol- 3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	361 [M+H] ⁺	2,19	A
26	Axit 3-(5-clo- 6-(1-(pyridin- 2- yl)propoxy)ben- zo[d]isoxazol-		361 [M+H] ⁺	2,19	A

	3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2			
27	Axit 3-(5-clo- 6-(1-(5- clopyridin-2- yl)propoxy)ben zo[d]isoxazol- 3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	395 [M+H] ⁺	2,56	A
28	Axit 3-(5-clo- 6-(1-(5- clopyridin-2- yl)propoxy)ben zo[d]isoxazol- 3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	395 [M+H] ⁺	2,53	A

Muối 2-aminoetanol của axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic, muối 1,2-etandisulphonic của axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic và bis ((R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl) axit propanoic) sulphat cũng được điều chế.

Ví dụ 1n (Ví dụ 1 được điều chế theo cách khác): axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic

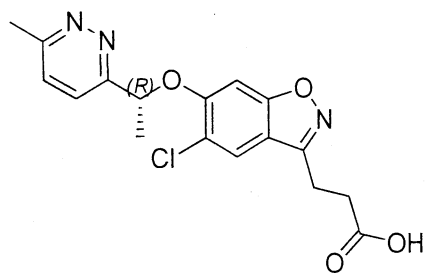


(R)-metyl 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 22, 28g, 77,6mmol) trong THF (500ml) được bổ sung lithi hydroxit (1N, 310ml, 310mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Dung môi hữu cơ được loại bỏ, axit clohydric (1N) được bổ sung cho đến khi hỗn hợp này đạt đến mức độ pH 6 và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (300ml x 3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và được cô. Phần cặn được hòa tan trong THF (50ml), hexan (300ml) được bổ sung và chất rắn thu được được tách bằng cách lọc và được làm khô để thu được axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng chất rắn màu trắng (22,7g).

LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,46$ phút, $[M+H]^+$ 347.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (ddd, $J = 4,9, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,62 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); HPLC: 214nm 100%, 254nm 100%, không đối xứng-HPLC: 214nm 97,5%, 254nm 98,4%.

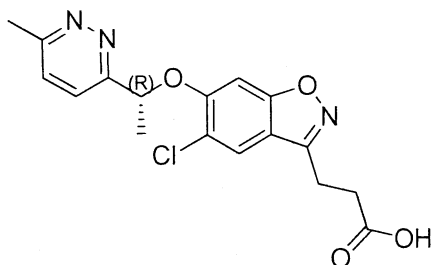
Ví dụ 20a (Ví dụ 20 được điều chế theo cách khác): axit (R)-3-(5-Clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic



Dung dịch chứa methyl 3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (ví dụ như được điều chế đối với chất trung gian 29, 8,5g, 22,7mmol) trong THF (100ml) được bổ sung lithi hydroxit (3*N*, 30ml, 90,8mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Dung môi được làm bay hơi, nước (50ml) được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến giữa độ pH 2-3 bằng axit clohydric (1*N*). Chất rắn được tách bằng cách lọc và được làm khô trong không khí để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng [SFC, cột:CHIRALPAK-IC,CO₂-MeOH (axit formic)] để thu được axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,57g).

LCMS (Phương pháp I): Rt =1,37 phút, [M+H]⁺ 362. ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). HPLC: 214nm 98,9%, 254nm 99,5%.

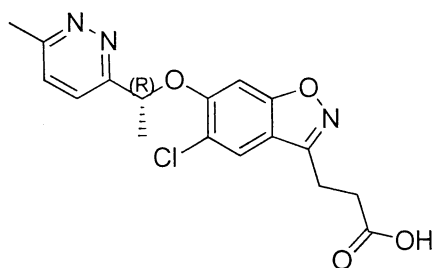
Ví dụ 20b (Ví dụ 20 được điều chế theo cách khác): axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic



Axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (79,5g, 220mmol, ee 89,5%) trong MeCN (2 L), L(+)-arginin (38,3g, 220mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 55°C trong 0,5h. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn được lọc và được rửa bằng MeCN (200ml) và được làm khô trong không khí để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được bổ sung vào axit clohydric (37%, 1,5l), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được lọc và chất rắn được rửa bằng nước (500ml x 3) và được làm khô trong không khí để thu được (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng chất rắn màu trắng, (68g, ee 100%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,04 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); LCMS (Phương pháp I): $R_t = 1,36$ phút, MH^+ 362.

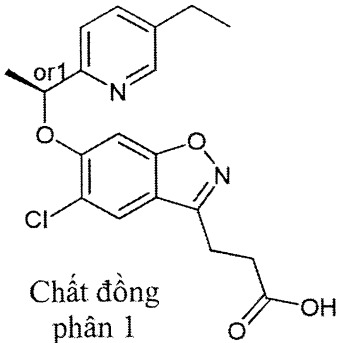
Ví dụ 20c (Ví dụ 20 được điều chế theo cách khác): axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic

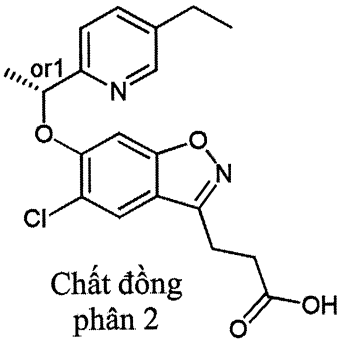
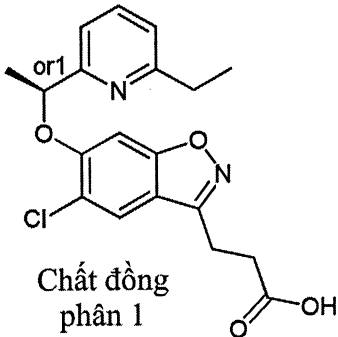
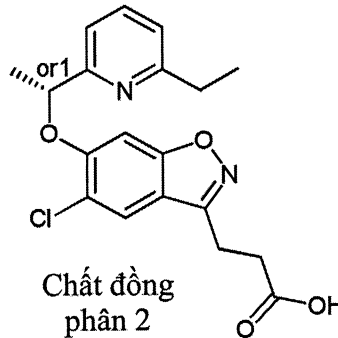


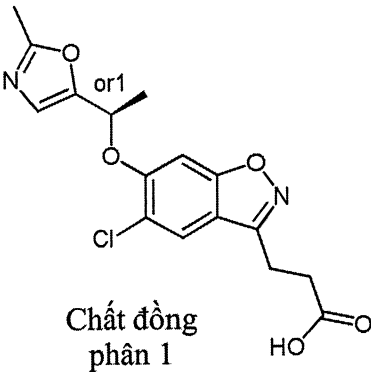
Dung dịch chứa (R)-metyl 3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoat (87g, 231,5mmol) trong THF (500ml) được bổ sung lithi hydroxit (2N trong nước, 462ml), hỗn hợp phản ứng này được

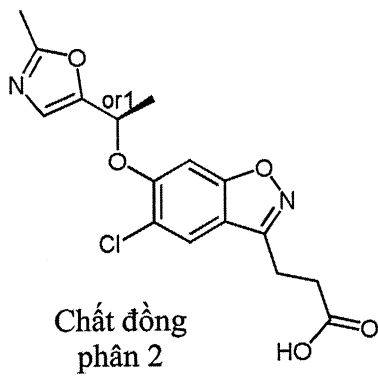
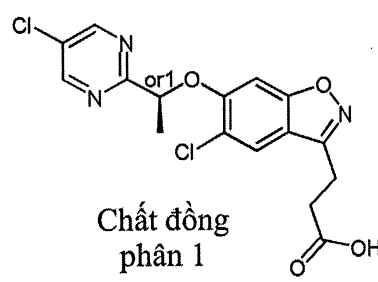
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, dung môi hữu cơ được làm bay hơi và pha chứa nước dư ra được rửa bằng etyl axetat (500ml x 3). Pha chứa nước được axit hóa bằng axit clohydric (2*N*) đến độ pH = 2 - 3, chất rắn được tách bằng cách lọc và được rửa bằng nước (300ml x 3). Chất rắn này được làm khô trong không khí để thu được (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (76g, 92%, ee 89,5%).

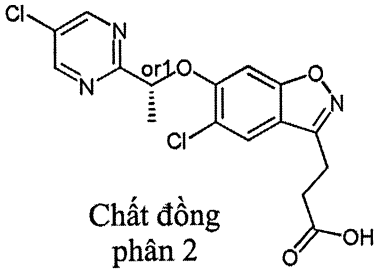
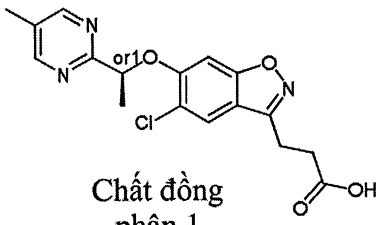
¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,03 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS(Phương pháp I): Rt=1,40 phút, MH⁺ 362 .

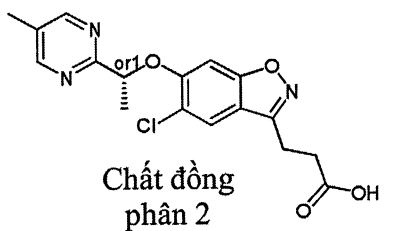
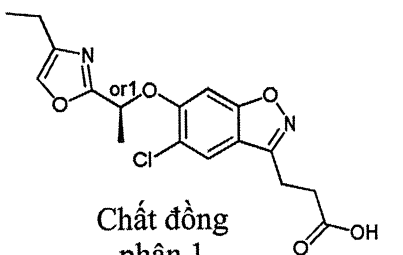
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Ion phân tử + Nhận dạng	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp
29	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	375 [M+H] ⁺	2,30	A

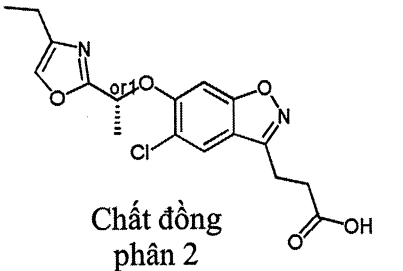
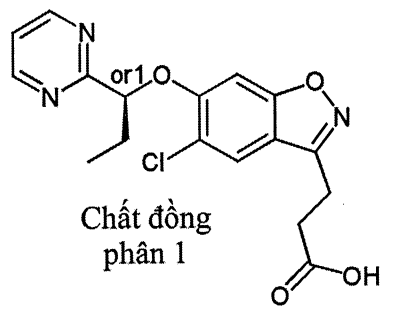
30	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(5-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	375 [M+H] ⁺	2,30	A
31	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	375 [M+H] ⁺	2,26	A
32	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(6-ethylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic	 Chất đồng phân 2	375 [M+H] ⁺	2,27	A

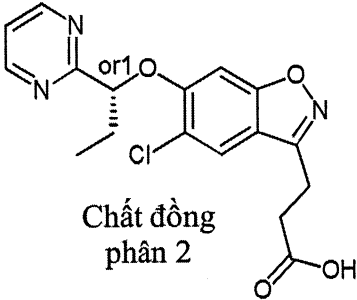
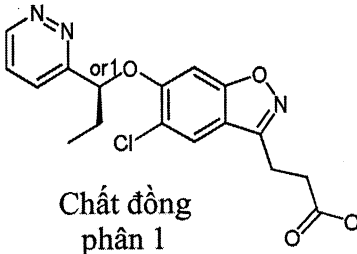
	(chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)				
33	Axit 3-{5-Clo- 6-[(5- clopyrimidin- 2-yl)metoxy]- 1,2- benzoxazol-3- yl}propanoic		368 [M+H] ⁺	1,44	I
34	Axit 3-{5-Clo- 6-[(5- methylpyrimidin -2-yl)metoxy]- 1,2- benzoxazol-3- yl}propanoic		348 [M+H] ⁺	1,358	I
35	Axit 3-{5-Clo- 6-[1-(2-metyl- 1,3-oxazol-5- yl)etoxy]-1,2- benzoxazol-3- yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất	 Chất đồng phân 1	351 [M+H] ⁺	1,94	A

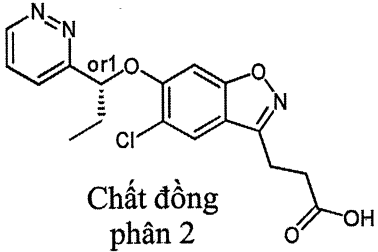
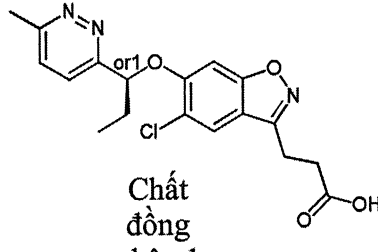
	không xác định)				
36	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	351 [M+H] ⁺	1,96	A
37	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	383 [M+H] ⁺	1,519	I

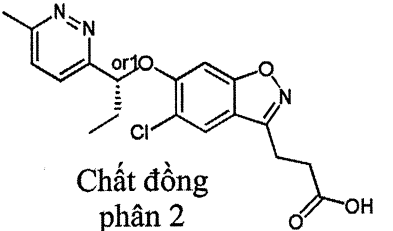
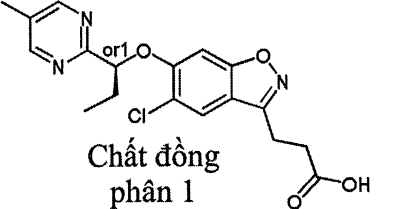
38	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	383 [M+H] ⁺	1,511	I
39	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	362 [M+H] ⁺	1,44	I

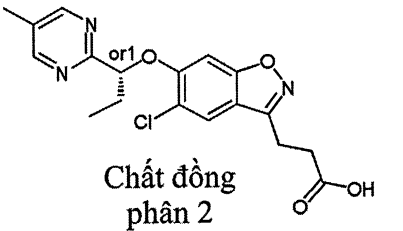
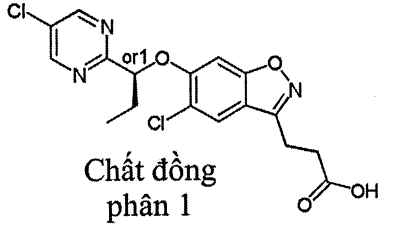
40	Axit 3-{5-Clo- 6-[1-(5- methylpyrimidin -2-yl)etoxy]- 1,2- benzoxazol-3- yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	362 [M+H] ⁺	1,44	I
41	Axit 3-{5-Clo- 6-[1-(4-ethyl- 1,3-oxazol-2- yl)etoxy]-1,2- benzoxazol-3- yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	365 [M+H] ⁺	2,21	A

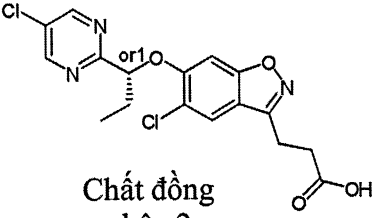
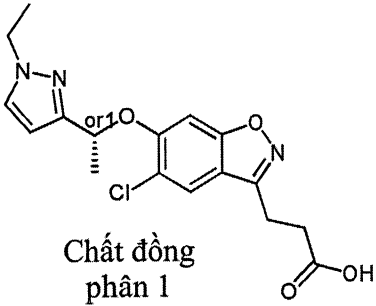
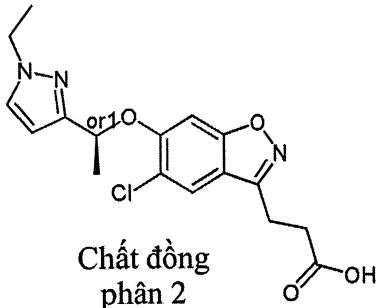
42	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(4-ethyl-1,3-oxazol-2-yl)ethoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	365 [M+H] ⁺	2,20	A
43	Axit 3-{5-Chloro-6-[(1S)-1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	362 [M+H] ⁺	2,03	A

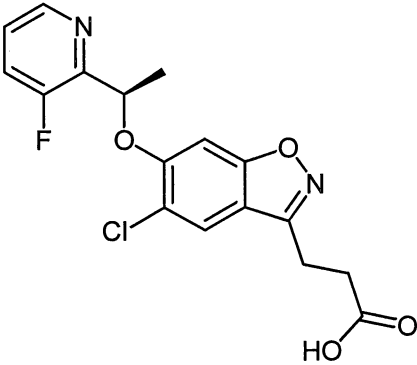
44	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	362 [M+H] ⁺	2,03	A
45	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	362 [M+H] ⁺	1,90	A

46	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	362 [M+H] ⁺	1,90	A
47	Axit 3-{5-Clo-6-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	376 [M+H] ⁺	1,94	A

48	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	376 [M+H] ⁺	1,94	A
49	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	376 [M+H] ⁺	2,11	A

50	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	376 [M+H] ⁺	2,11	A
51	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	396 [M+H] ⁺	2,34	A

52	Axit 3-{5-Chloro-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	396 [M+H] ⁺	2,34	A
53	Axit 3-(5-chloro-6-(1-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 1	364 / 366 [M+H] ⁺	2,02	A
54	Axit 3-(5-chloro-6-(1-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)ethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)	 Chất đồng phân 2	364 / 366 [M+H] ⁺	2,02	A

	yl)propanoic (chất đồng phân quang học duy nhất không xác định)				
55	Axit 3-{5-clo- 6-[(1R)-1-(3- flopyridin-2- yl)etoxy]-1,2- benzoxazol-3- yl}propanoic		365 / 367 [M+H ⁺]	1,50	I

Các phương pháp sử dụng

Hợp chất nhất định theo sáng chế là chất ức chế KMO. Hợp chất mà ức chế KMO có thể hữu ích trong điều trị các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn khác nhau có trung gian là KMO, ví dụ viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.

Ngoài ra, các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn cũng bao gồm các bệnh về tăng sinh có tác động lành tính hoặc ác tính, trong đó các tế bào của các mô và cơ quan khác nhau có biểu hiện bất thường về phát triển, tăng sinh, di trú, truyền tín hiệu, lão hóa và tử vong. Nói chung, bệnh tăng sinh dùng để chỉ các bệnh và

rối loạn liên quan đến sự gia tăng không kiểm soát được của tế bào, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở sự tăng trưởng không kiểm soát của các tế bào cơ và mô gây ra ung thư và u lành tính. Các rối loạn tăng sinh có liên quan đến các tế bào nội mô có thể dẫn đến các bệnh liên quan đến sự tạo mạch như u mạch, lạc nội mạc tử cung, béo phì, thoái hóa điểm vàng liên quan đến sự lão hóa và các bệnh vồng mạch khác nhau, cũng như sự gia tăng các tế bào EC và tế bào cơ trơn gây ra sự tái phát hẹp van tim như là kết quả của việc đặt stent trong việc điều trị xơ vữa động mạch. Các rối loạn tăng sinh liên quan đến nguyên bào sợi (ví dụ như sự tạo sợi) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các chứng rối loạn sẹo quá mức (như xơ hóa) như thoái hóa điểm vàng liên quan đến sự lão hóa, thay đổi ở tim và rối loạn liên quan đến nhồi máu cơ tim, chữa lành vết thương quá mức như thường xảy ra như hệ quả của phẫu thuật, thương tích, sẹo lồi, và u xơ và việc đặt stent.

Các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn này cũng bao gồm việc thải loại cấy ghép (ức chế tế bào T) và bệnh miếng ghép chống lại vật chủ, rối loạn viêm toàn thân, rối loạn viêm não bao gồm sốt rét và bệnh trùng mũi khoan châu Phi, viêm màng não do phế cầu.

Các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn cũng bao gồm xơ gan, viêm tụy mạn, xơ gan, xơ hóa phổi và chấn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu.

Các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn như vậy cũng bao gồm, ví dụ, các bệnh thoái hóa thần kinh hoặc rối loạn tâm thần, bệnh Creutzfeld-Jacob, chứng thoái hóa thần kinh gây ra chấn thương, hội chứng thần kinh áp lực cao, chứng rối loạn trương lực, chứng co thắt ở tua đơn bào, chứng loạn nhịp, động kinh, hậu quả của đột quỵ, thiếu máu do thiếu máu não, rối loạn thiếu máu cục bộ, rối loạn thiếu máu cục bộ bao gồm đột quỵ (thiếu máu cục bộ), giảm oxy huyết, sa sút trí tuệ đa xơ, hậu quả của chấn thương hoặc tổn thương não, tổn thương tủy sống, chứng sa sút trí tuệ như chứng bệnh não do lão hóa, bệnh não do AIDS, bệnh não khác liên quan đến nhiễm trùng, viêm màng não do vi khuẩn, các bệnh truyền nhiễm do virus, ký sinh trùng và các ký sinh trùng khác, (ví dụ như các

bệnh nhiễm trùng trung tâm thần kinh trung ương (CNS) chẳng hạn như nhiễm virus, vi khuẩn hoặc ký sinh trùng, ví dụ như bệnh bại liệt, bệnh Lyme (nhiễm *Borrelia burgdorferi*)), sốc nhiễm trùng và ung thư, ung thư với nội địa hoá não, bệnh não gan, lupus hệ thống, các triệu chứng giảm đau và cai nghiện thuốc phiện, hành vi ăn uống, rối loạn tâm thần, chẳng hạn như mất ngủ, suy giảm nghiêm trọng trí nhớ làm việc, suy giảm nghiêm trọng trí nhớ dài hạn, giảm nhận thức, suy giảm nghiêm trọng sự chú ý, suy giảm nghiêm trọng chức năng điều hành, sự chậm chạp trong phân tích thông tin, chậm chạp trong các hoạt động của não, lo âu, các rối loạn lo âu thông thường, lo lắng hoảng loạn, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, ám ảnh xã hội, lo lắng thực hiện, rối loạn áp lực sau chấn thương, phản ứng căng thẳng cấp tính, phản ứng điều chỉnh, rối loạn lo âu phân ly, sự lo lắng về cồn rượu, rối loạn trầm cảm, rối loạn của não đang phát triển hoặc ở tuổi già, tiểu đường, và các biến chứng của nó, hội chứng Tourette, hội chứng Fragile X, chứng rối loạn tự kỷ, rối loạn gây suy giảm trầm trọng và tràn lan trong cảm giác suy nghĩ, ngôn ngữ và khả năng liên tưởng đến những sự việc khác, rối loạn tâm trạng, rối loạn tâm lý đặc trưng bởi bất thường của trạng thái cảm xúc chẳng hạn như không giới hạn, rối loạn lưỡng cực, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm đơn cực, trầm cảm chủ yếu, trầm cảm nội sinh, trầm cảm đại tràng, trầm cảm phản ứng, trầm cảm tâm thần, trầm cảm do các bệnh lý cơ bản, rối loạn xyclothymic, rối loạn tâm trương, rối loạn tâm trạng do điều kiện y tế, rối loạn tâm trạng không được chỉ định và rối loạn tâm trạng do chất gây nghiện.

Các chứng bệnh hoặc rối loạn như vậy cũng bao gồm: viêm tụy cấp hoại tử hoại tử, AIDS (bệnh), viêm màng não vô trùng, bệnh não, ví dụ như hội chứng Gilles de la Tourette, hội chứng Asperger, hội chứng Rett, rối loạn phát triển lan rộng, bệnh não liên quan đến lão hóa, và bệnh não phát triển, hội chứng bóng, ngộ độc cacbon monoxit, đau tim hoặc thiếu máu và sốc xuất huyết (thiếu máu não toàn cầu), sự tạo ra đục thủy tinh thể và lão hóa mắt, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh mạch não, hội chứng mệt mỏi mạn tính, căng thẳng mạn tính, rối loạn nhận thức, rối loạn co giật như biến thể động kinh và động kinh từng phần của mal malut và petit, đái tháo đường, bệnh của hệ thần kinh (ví dụ, các rối loạn vận

động, các rối loạn vận động do L-DOPA gây ra, nghiện ma túy, đau đớn và đục thủy tinh thể), nghiện thuốc, cai nghiện ma túy, rối loạn ăn uống, hội chứng Guillain Barr và các bệnh thần kinh khác, bệnh miễn dịch, các rối loạn miễn dịch và điều trị nhằm mục đích thay đổi các phản ứng sinh học (ví dụ quản lý các interferon hoặc interleukin), các rối loạn viêm của hệ thống thần kinh trung ương và/hoặc ngoại biên, chấn thương, các rối loạn thần kinh và hành vi, các bệnh về chuyển hóa, các bệnh đau đớn, hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm đau khớp, đau thần kinh hoặc đau nửa đầu, nhức đầu, đau dây thần kinh, nhức đầu, đau thần kinh liên quan đến bệnh thần kinh tiểu đường, suy đa tạng, gần chết đuối, hoại tử, u não, các rối loạn bao gồm ung thư lymphoma và các bệnh rối loạn máu khác, các bệnh thần kinh (hội chứng thần kinh áp suất cao, nhiễm trùng), nghiện nicotin và các rối loạn do nghiện khác bao gồm nghiện rượu, nghiện cần sa, benzodiazepin, phụ thuộc vào thuốc an thần, morphin và cocain, thay đổi trong khẩu phần ăn, các rối loạn giấc ngủ, các thay đổi trong thói quen ngủ thiếu năng lượng, mệt mỏi, chán chường, tự trách bản thân vì những lỗi không đáng, những suy nghĩ thường xuyên về cái chết hoặc tự sát, lên kế hoạch hoặc cố gắng tự sát, cảm giác về sự tuyệt vọng và không xứng đáng, tâm thần vận động hoặc chậm phát triển tâm thần, suy giảm khả năng suy nghĩ, tập trung, hoặc quyết đoán, như là một tác nhân bảo vệ thần kinh, bệnh tử sống, lupus ban đỏ hệ thống, tổn thương chấn thương não và tử sống, các hội chứng run và sự cân bằng kém, không kiểm, cứng, run, thay đổi cách nói, mất biểu hiện trên khuôn mặt, biểu hiện vi lượng học, khó nuốt, chảy nước mắt, nhầm lẫn, sợ hãi, rối loạn chức năng tình dục, suy giảm ngôn ngữ, khó khăn trong quá trình ra quyết định, bạo lực, hung hăng, ảo giác, thờ ơ, suy nghĩ trừu tượng.

Các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn này cũng bao gồm, ví dụ, bệnh tim mạch mà có liên quan đến các bệnh và rối loạn của tim và hệ tuần hoàn. Những bệnh này thường liên quan đến loạn nhịp và/hoặc rối loạn mỡ máu. Các bệnh về tim mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tim mạch, xơ vữa động

mạch, nhồi máu cơ tim, và suy tim sung huyết, bệnh mạch vành, cao huyết áp và hạ huyết áp.

Cụ thể, các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn này bao gồm các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn trong đó các mức chuyển hóa tryptophan nâng cao có liên quan tới độ trầm trọng của bệnh và tiên lượng xấu, bao gồm đột quỵ, chấn thương ở các bệnh nhân bị suy đa cơ quan, viêm tụy cấp nguy kịch và bệnh thận mãn tính (Logters, T.T., *et al.* (2009) *Shock* **32**: 29-34, Dabrowski et al (2014) *Inflammation* **37**: 223-234, Changsirivathanathamrong et al (2011) *Critical Care Medicine* **39** : 2678-2683, mole, D.J., *et al.* (2008) *Br J Surg* **95**: 855-867, Zhao (2013) *Renal Failure* **35**: 648-653, Pawlak, K. et al (2009) *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **20**: 590-594, Kabayashi, T. et al (2014) *Biochemical and Biophysical Research Communications* **445**: 412-416).

Các phương pháp điều trị như mô tả trong sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị cho bệnh nhân cần điều trị. Cụ thể là, sáng chế mô tả phương pháp điều trị một trong số các rối loạn nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị cho bệnh nhân cần điều trị. Như được sử dụng trong bản mô tả này, ‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ liên quan đến một rối loạn có nghĩa là: (1) làm giảm hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của bệnh, (2) cản trở (a): một hoặc nhiều điểm trong tầng sinh học mà dẫn đến hoặc gây ra rối loạn, hoặc (b): một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của rối loạn, (3) làm giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tác động liên quan đến rối loạn, hoặc (4) làm chậm sự tiến triển của rối loạn hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của rối loạn.

Như được đề cập trong bản mô tả này, ‘việc điều trị’ rối loạn có thể bao gồm việc ngăn ngừa hoặc phòng ngừa rối loạn. Cần phải hiểu rằng ‘ngăn ngừa’ không phải là thuật ngữ tuyệt đối. Trong y học, ‘ngăn ngừa’ được hiểu là dùng để chỉ việc sử dụng dự phòng được chất để về cơ bản làm giảm bớt khả năng

mắc hoặc mức độ trầm trọng của rối loạn hoặc biểu hiện sinh học của nó, hoặc đề trì hoãn sự khởi phát của rối loạn đó hoặc biểu hiện sinh học của nó.

Như được sử dụng ở đây, ‘lượng hữu hiệu’ liên quan đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc hoạt chất được khác có nghĩa lượng hợp chất đủ để điều trị tình trạng của bệnh nhân trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý. Lượng hữu hiệu của hợp chất sẽ thay đổi theo hợp chất cụ thể được chọn (ví dụ, tiềm lực, hiệu quả, và thời gian bán thải của hợp chất sẽ được xem xét); đường sử dụng được chọn; rối loạn được điều trị; mức độ trầm trọng của rối loạn được điều trị; độ tuổi, độ lớn, cân nặng và tình trạng thể chất của bệnh nhân được điều trị; lịch sử y khoa của bệnh nhân được điều trị; khoảng thời gian điều trị, bản chất của liệu pháp kết hợp; hiệu quả trị liệu mong muốn; và các yếu tố tương tự, nhưng dù vậy thường có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “bệnh nhân” dùng để chỉ người (bao gồm người lớn và trẻ em) hoặc động vật có vú khác. Theo một phương án, “bệnh nhân” dùng để chỉ người.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng hoặc rối loạn có trung gian là KMO (như các rối loạn được đề cập ở trên), phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính

nghiêm trọng hoặc suy thận cấp phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, các tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, mất điều hòa tủy sống tiểu não, bệnh Parkinson, phức hệ sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm tụy cấp, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm tụy cấp, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm tụy cấp, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh thận mãn tính, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh thận mãn tính, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-

yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh thận mãn tính, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị tình trạng hoặc rối loạn có trung gian là KMO.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, các tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, mất điều hòa tủy sống tiểu não, bệnh Parkinson, phức hệ sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh

gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị viêm tụy cấp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị viêm tụy cấp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị viêm tụy cấp.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh thận mãn tính.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh thận mãn tính.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh thận mãn tính.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị tình trạng hoặc rối loạn có trung gian là KMO.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát,

thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, các tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, mất điều hòa tủy sống tiểu não, bệnh Parkinson, phức hệ sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị viêm tụy cấp.

Sáng chế mô tả việc sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị viêm tụy cấp.

Sáng chế mô tả việc sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị viêm tụy cấp.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh thận mãn tính.

Sáng chế mô tả việc sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh thận mãn tính.

Sáng chế mô tả việc sử dụng axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh thận mãn tính.

Hợp chất cụ thể theo sáng chế để dùng cho các phương pháp điều trị nêu trên là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dùng của nó.

Hợp chất cụ thể của sáng chế để dùng cho các phương pháp điều trị nêu trên là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-methylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic hoặc muối được dùng của nó.

Chế phẩm

Hợp chất theo sáng chế thông thường sẽ, nhưng không nhất thiết, được bào chế thành các dược phẩm trước khi sử dụng cho bệnh nhân. Theo đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó và một hoặc nhiều tá dược được dùng. Dược phẩm theo sáng chế, mà có thể được bào chế bằng cách trộn, thích hợp là ở nhiệt độ xung quanh và áp suất khí quyển, thường được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa và qua trực tràng và, như vậy, có thể ở dạng viên nén, viên nang, chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, bột, hạt, viên hình thoi, bột hoàn nguyên được, các dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được hoặc truyền được hoặc thuốc đạn.

Tá dược được dùng thích hợp sẽ thay đổi tùy thuộc vào dạng liều lượng cụ thể được chọn. Ngoài ra, tá dược được dùng thích hợp có thể được chọn theo chức năng cụ thể mà chúng có thể đảm nhiệm trong chế phẩm. Ví dụ, tá dược được dùng nhất định có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc tạo thuận lợi cho việc điều chế các dạng liều lượng đồng nhất. Tá dược được dùng nhất định có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc tạo thuận lợi cho việc bào chế các dạng liều lượng ổn định. Tá dược được dùng nhất định có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc tạo thuận lợi cho việc mang hoặc vận chuyển của hợp chất hoặc các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dùng của chúng một khi được sử dụng cho bệnh nhân từ một cơ quan, hoặc một phần của cơ thể, đến một cơ quan hoặc phần khác của cơ thể. Tá dược được

dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng của chúng để tăng cường sự tuân thủ của bệnh nhân.

Tá dược được dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau đây: chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm trơn trượt, chất trợ nghiền, chất phủ, chất giữ ẩm, dung môi, đồng dung môi, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, chất giấu mùi, chất tạo màu, chất chống vón, chất giữ ẩm, chất chelat hóa, chất đàn hồi, chất gia tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng tá dược được dụng nhất định có thể có nhiều hơn một chức năng và có thể có các chức năng khác nhau tùy thuộc vào lượng tá dược có trong chế phẩm và các tá dược khác cùng có mặt trong chế phẩm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng lựa chọn tá dược được dụng thích hợp với các lượng thích hợp để sử dụng cho sáng chế. Ngoài ra, có nhiều nguồn tài liệu sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mô tả tá dược được dụng và có thể hữu ích để lựa chọn tá dược được dụng thích hợp. Các ví dụ bao gồm tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited), và tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association và Pharmaceutical Press).

Dược phẩm của sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật và các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một số trong số các phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company).

Dược phẩm theo sáng chế, mà có thể được bào chế bằng cách trộn, thích hợp là ở nhiệt độ xung quanh và áp suất khí quyển, thường được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa và qua trực tràng và, như vậy, có

thể ở dạng viên nén, viên nang, chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, bột, hạt, viên hình thoi, bột hoàn nguyên được, các dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được hoặc truyền được hoặc thuốc đạn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 99% trọng lượng, tùy thuộc vào phương pháp sử dụng. Liều lượng của hợp chất được sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn nêu trên sẽ thay đổi theo cách sử dụng thông thường với mức độ trầm trọng của các tình trạng bệnh lý hoặc các rối loạn, trọng lượng của đối tượng và các yếu tố tương tự khác. Tuy nhiên, theo hướng dẫn chung, các liều đơn vị thích hợp có thể là 0,05 đến 5000mg, 1,0 đến 500mg hoặc 1,0 đến 200mg và các liều đơn vị như vậy có thể được sử dụng một lần một ngày hoặc nhiều hơn một lần một ngày, ví dụ hai hoặc ba lần một ngày. Liệu pháp như vậy có thể có dài trong nhiều tuần, nhiều tháng hoặc nhiều năm.

Theo một phương án, các dung dịch để tiêm hoặc truyền, hoặc các bột để hoàn nguyên là được ưu tiên.

Theo một phương án, chế phẩm được làm thích ứng để dùng đường miệng là được ưu tiên.

Viên nén và viên nang để sử dụng đường miệng có thể ở dạng liều đơn vị, và có thể chứa các tá dược thông thường, như chất kết dính (ví dụ tinh bột ngô được gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl methylxenluloza); chất độn (ví dụ lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); chất làm trơn viên nén (ví dụ magie stearat, bột talc hoặc silic oxit); chất gây rã (ví dụ tinh bột khoai tây hoặc natri tinh bột glycollat); và chất tạo ẩm khả dụng (ví dụ natri lauryl sulphat). Viên nén có thể được bao theo các phương pháp đã biết trong thực hành dược thông thường.

Chế phẩm lỏng dùng đường miệng có thể ở dạng, ví dụ, hỗn dịch hệ nước hoặc hệ dầu, dung dịch, nhũ tương, xirô hoặc cồn ngọt, hoặc có thể ở dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Chế phẩm lỏng như vậy có thể chứa các tá dược thông thường như chất tạo huyền phù (ví dụ xiro sorbitol, các dẫn xuất xenluloza hoặc các chất béo ăn

được đã được hydro hóa), chất nhũ hóa (ví dụ lecithin hoặc acacia), tá dược không phải hệ nước (mà có thể bao gồm các dầu ăn được ví dụ dầu cọ, este hệ dầu, rượu etylic hoặc các dầu thực vật được chưng cất), chất bảo quản (ví dụ metyl hoặc propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic), và, nếu muốn, chất tạo hương hoặc chất tạo màu thông thường, muối đệm và chất làm ngọt nếu thích hợp. Chế phẩm để sử dụng đường miệng có thể được bào chế một cách phù hợp để thu được sự giải phóng có kiểm soát hoạt chất.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, các dạng liều đơn vị dạng lỏng được bào chế sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và chất dẫn thuốc vô trùng. Các chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị ví dụ trong các ống thuốc tiêm hoặc ở dạng đa liều, sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và chất dẫn thuốc vô trùng, tùy ý với chất bảo quản bổ sung. Các chế phẩm có thể có các dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong các tá dược hệ dầu hoặc hệ nước, và có thể chứa chất trợ bào chế như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với tá dược thích hợp, ví dụ nước không chứa pyrogen vô trùng, trước khi sử dụng. Hợp chất, tùy thuộc vào tá dược và hàm lượng được sử dụng, có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong tá dược. Trong khi bào chế dung dịch, hợp chất có thể được hòa tan để tiêm và lọc vô khuẩn trước khi nạp vào lọ hoặc ống thuốc tiêm thích hợp và gắn kín. Có lợi nếu, chất điều chỉnh như thuốc gây tê cục bộ, chất bảo quản và chất đệm được hòa tan trong tá dược. Để gia tăng độ ổn định, chế phẩm có thể được đông lạnh sau khi nạp vào lọ và nước được loại bỏ trong chân không. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được điều chế về cơ bản theo cùng cách thức, ngoại trừ hợp chất được tạo huyền phù trong tá dược thay vì được hòa tan, và việc khử trùng không thể kèm theo lọc. Hợp chất có thể được khử trùng bằng cách phơi nhiễm etylen oxit trước khi tạo huyền phù trong tá dược vô trùng. Có lợi nếu chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm ẩm được chứa trong chế phẩm để tạo thuận lợi cho việc phân bố đồng nhất hợp chất.

Các thuốc xức có thể được bào chế với chất nền hệ nước hoặc hoặc hệ dầu và nói chung còn chứa một hoặc nhiều trong số các chất nhũ hóa, chất làm ổn định, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc hoặc chất tạo màu. Các thuốc nhỏ mắt hoặc nhỏ tai có thể được bào chế với chất nền hệ nước hoặc không phải hệ nước cũng chứa một hoặc nhiều trong số các chất phân tán, chất ổn định, chất hòa tan hoặc chất tạo huyền phù. Chúng cũng có thể chứa chất bảo quản.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được bào chế thành các chế phẩm dùng qua trực tràng như các thuốc đạn hoặc thuốc thụt rửa, ví dụ chứa các chất nền dùng cho thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được bào chế ở dạng các chế phẩm dự trữ. Các chế phẩm tác dụng kéo dài như vậy có thể được sử dụng bằng cách cấy (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm bắp. Do đó, ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với các chất polyme hoặc các chất kỵ nước thích hợp (ví dụ ở dạng nhũ tương trong dầu khả dụng) hoặc các nhựa trao đổi ion, hoặc ở dạng các dẫn xuất ít tan, ví dụ, ở dạng muối ít tan.

Để sử dụng trong mũi, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng các dung dịch để sử dụng qua thiết bị định liều hoặc liều đơn vị thích hợp, hoặc theo cách khác ở dạng hỗn hợp bột với chất mang thích hợp để sử dụng bằng cách dùng thiết bị phân phối thích hợp. Do đó các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng qua đường miệng, trong má, ngoài đường tiêu hóa, khu trú (bao gồm trong mắt và trong mũi), sử dụng kéo dài hoặc qua trực tràng hoặc ở dạng thích hợp để sử dụng bằng cách hít hoặc bơm (qua miệng hoặc mũi).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng khu trú ở dạng thuốc mỡ, kem, gel, thuốc xức, viên đặt, khí dung hoặc thuốc nhỏ (ví dụ thuốc nhỏ mắt, nhỏ tai hoặc nhỏ mũi). Thuốc mỡ và kem có thể, ví dụ, được bào chế với chất nền hệ nước hoặc dầu với việc bổ sung chất làm đặc và/hoặc chất tạo gel thích hợp. Thuốc mỡ để sử dụng cho mắt có thể được sản xuất theo cách vô khuẩn bằng cách sử dụng các hợp phần được vô khuẩn.

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm

toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp mà chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng với lượng hữu hiệu điều trị.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, các tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, mất điều hòa tùy sống tiểu não, bệnh Parkinson, phức hệ sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp mà chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Dữ liệu sinh học

Mức ức chế KMO có thể được xác định bằng thử nghiệm MS Rapidfire thực hiện trên enzym được nhân dòng vô tính ở người như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất của các ví dụ đã chứng minh hoạt tính ức chế đối với enzyme KMO, sử dụng thử nghiệm chức năng MS Rapidfire được mô tả trong bản mô tả này, hoặc thử nghiệm về cơ bản tương tự.

Quy trình thử nghiệm KMO MS Rapidfire

Các vật liệu và phương pháp

Vật liệu

L-Kynurenin (Kyn), 3-hydroxy-DL-Kynurenin (3-HK), muối tetranatri hydrat được khử β -Nicotinamid adenin dinucleotit 2'-phosphat (NADPH), axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic (Hepes), DL-dithiothreitol (DTT), axit etylendiamintetraaxetic (EDTA), CHAPS và axit trifloaxetic (TFA) được mua từ hãng Sigma-Aldrich Ltd. (Gillingham, Dorset, UK). HPLC-grade axetonitril và axit formic được cung cấp bởi hãng Fisher Scientific (Loughborough, UK).

Nhân dòng vô tính và biểu hiện KMO người

KMO người có chiều dài đầy đủ được khuếch đại bằng PCR từ pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO (vector được cung cấp bởi University of Edinburgh) và được nhân dòng vô tính vào pGEX6P-1 (GE Healthcare) sử dụng các vị trí giới hạn BamH1 và Sal1. DNA mã hóa đuôi glutathion-S-transferaza (GST) có đầu chặn mạch N, sau đó là vị trí cắt Pre-Scission proteaza, và KMO chiều dài đầy đủ được khuếch đại bằng PCR từ pGEX6P-1-KMO và được nhân dòng vô tính vào pFastbac1 (Invitrogen) sử dụng các vị trí giới hạn Xba1 và EcoR1.

pFastbac1 GST-KMO được chuyển vào hệ gen của baculovirus bằng cách sử dụng công nghệ BAC tới BAC (Invitrogen) và bacmid DNA được điều chế và được chuyển nhiễm vào các tế bào *Spodoptera frugiperda* (Sf9) bằng cách sử dụng Cellfectin II (Invitrogen). Việc biểu hiện protein có khối lượng phân tử mong muốn (M_r 82,634) được quan sát bằng phân tích thấm Western bằng cách sử dụng tiếp hợp peroxidaza kháng GST.

Điều chế các màng từ tế bào Sf9 biểu hiện GST-KMO người

Người virus P1 được tạo ra từ dòng vô tính đơn và được sử dụng để chuyển nhiễm 3x 1,5 l môi trường nuôi cấy chứa tế bào Sf9 trong bình thót cổ Corning Fernbach dung tích 3L. Các tế bào Sf9 được phát triển trong môi trường Hyclone SFX (Thermo Scientific) đến khoảng 3×10^6 tế bào/ml và được nhiễm với số lần tiêm danh nghĩa là 3. Các tế bào được thu hoạch sau 48 giờ và được phá vỡ bằng cách trộn trong 50mm Hepes, độ pH 7,4, 1mM đệm EDTA chứa

các chất ức chế proteaza. Quá trình quay tốc độ chậm (400g) được sử dụng để loại bỏ các mảnh vụn tế bào, sau đó là quay tốc độ cao (75000g) để vệ sinh các màng. Các màng này được tinh chế với gradien tỷ trọng sucroza không liên tục bằng cách tạo huyền phù lại trong 10% (trọng lượng/thể tích) sucroza và phân lớp trên 40% (trọng lượng/thể tích) sucroza, cả trong chất đệm nêu trên. Hỗn dịch này được li tâm ở 150000g và các màng đã được tinh chế được lấy khỏi mặt phân giới, được thu gom bằng cách li tâm ở 100 000g, được tạo huyền phù lại trong chất đệm và được chia nhỏ để bảo quản ở -80°C. Hoạt tính KMO được phát hiện là chỉ liên quan đến phần màng và không phát hiện thấy hoạt tính KMO đối với các màng được điều chế từ các tế bào Sf9 không được nhiễm. Mẻ gồm 104mg màng Sf9 KMO đã được tinh chế (như được xác định bằng thử nghiệm Pierce BCA protein sử dụng albumin huyết hành bò làm chuẩn) được điều chế và được phê chuẩn cho thử nghiệm khối phổ công suất cao RapidFire (RapidFire High-Throughput Mass Spectrometry - RF MS).

Thử nghiệm khối phổ công suất cao RapidFire

Phương pháp 1

Các dịch pha loãng gấp 3 lần 11 điểm của các hợp chất được điều chế trong DMSO và 100nl các dung dịch này được phân tán vào các đĩa polypropylen đáy chữ V có 384 lỗ (Greiner Bio-on, Stonehouse, UK) sử dụng thiết bị phân tán âm thanh Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Điều này tạo ra khoảng nồng độ thử nghiệm cuối cùng nằm trong khoảng 100µM đến 1,7nM trong 10µl thể tích thử nghiệm cuối cùng (xem dưới đây). 100nl DMSO được phân tán vào các cột 6 và 18 cho các mẫu đối chứng cao và thấp, tương ứng, với sự bất hoạt trước của enzym trong cột 18 bằng cách phân tán trước 30µl TFA 0,5% (thể tích/thể tích).

Các điều kiện đối với thử nghiệm KMO người sử dụng các màng KMO đã được tách là 50mM Hepes, độ pH 7,5, 2mM DTT, 1mM EDTA, 100µM CHAPS, 200µM NADPH, 10µM Kynurenin và 8µg/ml màng KMO trong tổng thể tích phản ứng là 10µl.

Các thử nghiệm được thực hiện bằng cách đầu tiên phân tán 5µl dung dịch 2x Enzym (16µg/ml màng KMO trong 50mM Hepes, độ pH 7,5, 2mM DTT, 2mM EDTA, 200µM CHAPS) vào các đĩa chứa 100nl các hợp chất và ủ trong 10 phút ở nhiệt độ xung quanh. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 5µL dung dịch cơ chất 2x (400µM NADPH, 20µM Kynurenin trong 50mM Hepes, độ pH 7,5, 2mM DTT) và được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi làm dừng phản ứng bằng 30µl TFA 0,5% (thể tích/thể tích). Các đĩa được li tâm ở 2500 vòng/phút trong 10 phút trước khi phân tích. Tất cả các việc bổ sung đều được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ phân tán Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Các đĩa thử nghiệm đã được làm dừng phản ứng được chuyển vào hệ thống tách pha rắn/lấy mẫu tự động tích hợp công suất cao RapidFire200 (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Các mẫu được lấy ra từ mỗi lỗ trong 500 mili giây và 10µl được tải trực tiếp lên khoang vi độ SPE C18 (loại C) RapidFire, mà được rửa trong 3 giây bằng nước loại dùng cho HPLC chứa axit formic 0,1% (thể tích/thể tích) để loại bỏ các thành phần vô cơ. Sau đó các chất đang được phân tử được rửa giải vào khối phổ kế, trong chu trình rửa giải 3 giây, sử dụng 80% (thể tích/thể tích) axetonitril/ nước chứa 0,1% (thể tích/thể tích) axit formic, và sau đó khoang được làm cân bằng bằng cách rửa bằng nước chứa axit formic 0,1% (thể tích/thể tích) trong 500 mili giây. Quá trình này cần tổng thời gian của chu trình là 7 giây, cho phép phân tích đĩa 384 lỗ trong khoảng 45 phút.

Cả Kyn và 3-HK đều được dò bằng cách sử dụng khối phổ kế bộ ba mạch bốn cực Sciex API4000 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canada), được trang bị mặt phân giới phun điện tử và được hoạt động ở chế độ ion dương. Việc giám sát đa phản ứng (Multiple phản ứng monitoring -MRM) được sử dụng để dò cả Kyn lẫn 3-HK bằng cách sử dụng các chuyển tiếp Q1/Q3 ở m/z từ 209,4 đến 192,0 và m/z từ 225,3 đến 208,2, tương ứng. Khối phổ kế sử dụng điện thế ESI là 5500 V và nhiệt độ nguồn là 600°C, với thời gian lưu là 50mili giây trong mỗi lần chuyển tiếp.

Phân tích dữ liệu

Các chuyển tiếp MRM riêng rẽ được lưu ở dạng các file text và các sắc ký đồ ion được trích xuất được tích hợp và xử lý bằng cách sử dụng phần mềm tích hợp đỉnh RapidFire® (phiên bản 3.6).

Sử dụng diện tích đỉnh tích hợp đối với dữ liệu 3-HK được phân tích trong ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Các đường cong đáp ứng liều được khớp theo công thức (1):

$$\text{Mức ức chế (\%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

Trong đó a là đáp ứng không bị ức chế, d là đáp ứng bị ức chế hoàn toàn, $[I]$ là nồng độ chất ức chế, IC_{50} là $[I]$ mà cho $0,5 \times (a-d)$ và S là độ dốc Hill.

Phương pháp 2

Các dịch pha loãng gấp 3 lần 11 điểm của các hợp chất thử nghiệm được điều chế trong DMSO và 100nl các dung dịch này được phân tán vào các đĩa polypropylen đáy chữ V có 384 lỗ (Greiner Bio-on, Stonehouse, UK) sử dụng dụng cụ phân tán âm thanh Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Điều này tạo ra phạm vi nồng độ thử nghiệm cuối cùng nằm giữa $10\mu\text{M}$ và $0,17\text{nM}$ trong $10\mu\text{l}$ thể tích thử nghiệm cuối cùng (*xem dưới đây*). 100nL DMSO được phân tán vào các cột 6 và 18 cho các mẫu đối chứng cao và thấp, tương ứng, với sự bất hoạt trước của enzym trong cột 18 bằng cách phân tán trước $50\mu\text{l}$ TFA 0,5% (thể tích/thể tích).

Các điều kiện cho thử nghiệm KMO người sử dụng các màng KMO đã được tách là 50mM Hepes, độ pH 7,5, 2mM DTT, 1mM EDTA, $100\mu\text{M}$ CHAPS, $200\mu\text{M}$ NADPH, $10\mu\text{M}$ Kynurenin và $4\mu\text{g/ml}$ màng KMO trong tổng thể tích phản ứng là $10\mu\text{L}$.

Các thử nghiệm được thực hiện bằng cách đầu tiên phân tán $5\mu\text{L}$ dung dịch enzyme 2x ($8\mu\text{g/ml}$ màng KMO trong 50mM Hepes, độ pH 7,5, 2mM DTT,

2mM EDTA, 200 μ M CHAPS) vào các đĩa chứa 100nL các hợp chất và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ xung quanh. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch cơ chất 2x (400 μ M NADPH, 20 μ M Kynurenin trong 50mM Hepes, độ pH 7,5, 2mM DTT) và được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi làm dừng phản ứng bằng 50 μ L TFA 0,5% (thể tích/thể tích). Các đĩa được li tâm ở 3000 vòng/phút trong 10 phút trước khi phân tích. Tất cả các lần bổ sung được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ phân tán Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Các đĩa thử nghiệm đã được làm dừng phản ứng được chuyển vào hệ thống tách pha rắn/lấy mẫu tự động tích hợp công suất cao RapidFire200 (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Các mẫu được lấy ra khỏi mỗi lỗ trong 650 mili giây và khoảng 10 μ L được tải trực tiếp lên khoang vi độ RapidFire SPE C18 (loại C), mà được rửa trong 1500 mili giây bằng nước loại dùng cho HPLC chứa axit formic 0,1% (thể tích/thể tích) để loại bỏ các thành phần vô cơ. Sau đó, các chất đang được phân tích được rửa giải vào khối phổ kế, trong chu trình rửa giải 1500 mili giây, sử dụng 80% (thể tích/thể tích) axetonitril/ nước chứa 0,1% (thể tích/thể tích) axit formic, và sau đó khoang được làm cân bằng bằng cách rửa bằng nước chứa axit formic 0,1% (thể tích/thể tích) trong 500 mili giây. Điều này cần tổng thời gian của chu trình là 7 giây, cho phép phân tích đĩa 384 lỗ trong khoảng 45 phút.

Cả Kyn và 3-HK đều được dò bằng cách sử dụng khối phổ kế bộ ba mạch bốn cực Sciex API4000 (Sciex, Warrington, Cheshire, UK), được trang bị mặt phân giới phun điện tử và hoạt động ở chế độ ion dương. Việc giám sát đa phản ứng (Multiple phản ứng monitoring-MRM) được sử dụng để o dò cả Kyn lẫn 3-HK bằng cách sử dụng các chuyển tiếp Q1/Q3 ở m/z từ 209,2 đến 192,0 và m/z từ 225,2 đến 208,1, lần lượt. Khối phổ kế sử dụng điện thế ESI 5500 V và nhiệt độ nguồn là 650°C, với thời gian lưu là 50 mili giây trong mỗi chuyển tiếp.

Phân tích dữ liệu

Các dữ liệu MRM riêng rẽ được lưu ở dạng các file text và các sắc ký đồ ion được trích xuất được tích hợp và xử lý bằng cách phần mềm tích hợp đỉnh RapidFire® (phiên bản 4.0).

Sử dụng diện tích đỉnh được tích hợp đối với số liệu 3-HK được phân tích trong ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Các đường cong đáp ứng liều được khớp theo công thức (1):

$$\text{Mức ức chế (\%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

Trong đó a là đáp ứng không bị ức chế, d là đáp ứng bị ức chế hoàn toàn, [I] là nồng độ chất ức chế, IC_{50} là [I] mà cho $0,5 \times (a-d)$ và S là độ dốc Hill.

Các hợp chất của các ví dụ 1-54 được thử nghiệm về cơ bản như được mô tả trong ít nhất một trong số các thử nghiệm nêu trên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thừa nhận rằng trong các thử nghiệm gắn kết in vitro và các thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với hoạt tính chức năng đều phải trải qua sự biến thiên thực nghiệm. Do đó, cần hiểu rằng các trị số pIC_{50} đưa ra dưới đây chỉ là thực nghiệm.

Các hợp chất được thử nghiệm theo sáng chế có các trị số pIC_{50} trung bình là $\geq 5,0$ ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên.

Các hợp chất được thử nghiệm theo sáng chế có trị số pIC_{50} trung bình là $\geq 5,5$ ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên.

Các ví dụ 1, 1a-1m, 2, 3, 5-9, 13, 15-17, 20, 22, 23, 25 và 27 có trị số pIC_{50} trung bình là $\geq 8,0$ ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên. Các ví dụ 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43, 46, 47, 49 và 51 có trị số pIC_{50} trung bình là $\geq 8,0$ ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên.

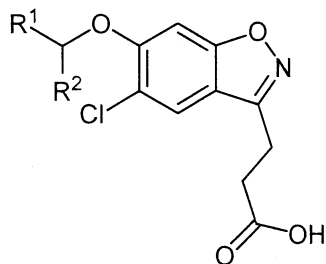
Ví dụ 1b có pIC_{50} trung bình = 8,6 ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên. Các ví dụ 3 và 7 có trị số pIC_{50} trung bình ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên là 8,6. Ví dụ 20 có trị số pIC_{50} trung bình ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên là 8,7. Ví dụ

25 có trị số pIC_{50} trung bình ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên là 8,4.

Các ví dụ 20a và 20b có trị số pIC_{50} trung bình ở ít nhất một trong số các thử nghiệm MS Rapidfire nêu trên là 8,7.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng methyl, ethyl, halo hoặc =O;
và

R^2 là H, methyl hoặc ethyl.

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl; trong đó: oxazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, và pyrimidinyl có thể không được thế hoặc được thế bằng methyl, ethyl, halo hoặc =O.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó R^1 là pyridyl.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^2 là methyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridin-2-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((5-flopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((5-clopyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-((5-metylpyridin-2-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(oxazol-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(5-flopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(pyridazin-3-ylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

axit 3-(5-clo-6-(1-(pyrimidin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-((6-metylpyridazin-3-yl)metoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-clopyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(5-metylpyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 axit 3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)propoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;
 hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 3-{5-clo-6-[1-(5-etylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(6-etylpyridin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-clopyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(2-metyl-1,3-oxazol-5-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(4-etyl-1,3-oxazol-2-yl)etoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(pyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(pyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;
 axit 3-{5-clo-6-[1-(6-metylpyridazin-3-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

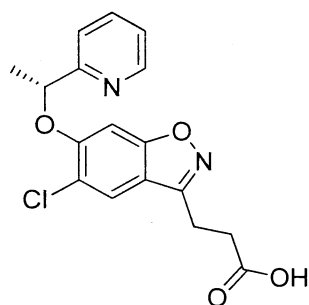
axit 3-{5-clo-6-[1-(5-metylpyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic;

axit 3-{5-clo-6-[1-(5-clopyrimidin-2-yl)propoxy]-1,2-benzoxazol-3-yl}propanoic; và

axit 3-(5-clo-6-(1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic;

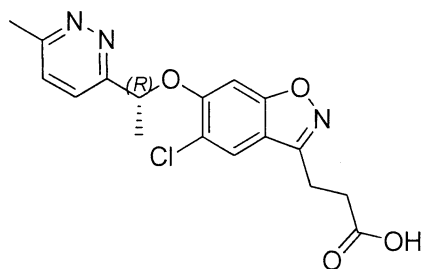
hoặc muối của nó

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic có công thức:



hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-3-(5-clo-6-(1-(6-metylpyridazin-3-yl)etoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)propanoic có công thức:



hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm 7 hoặc điểm 8, trong đó hợp chất này là axit tự do.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối được dụng của nó.

11. Dược phẩm chứa: a) hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu điều trị; và b) tá dược được dụng.

12. Dược phẩm dùng để điều trị viêm tụy cấp, bệnh thận mãn tính, bệnh thận cấp tính, các bệnh khác liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa tiểu não, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ phức tạp liên quan đến AIDS, nhiễm HIV, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), trầm cảm, tâm thần phân liệt, nhiễm trùng huyết, sốc tim mạch, chấn thương nặng, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm túi mật cấp tính, bỏng nặng, viêm phổi, phẫu thuật tổng quát, thiếu máu cục bộ, bệnh gan cấp tính nghiêm trọng, bệnh não gan cấp tính nghiêm trọng hoặc suy thận cấp, dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối được dùng của nó, và tá dược được dùng.