



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 413/14; A61P 25/28; A61K 31/4439; A61K 31/501 (13) B

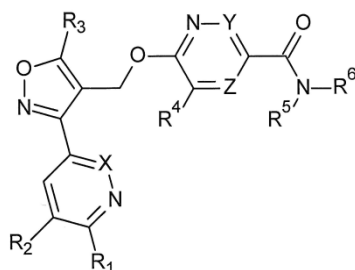


1-0035356

- (21) 1-2019-02964 (22) 07/12/2017
(86) PCT/EP2017/081768 07/12/2017 (87) WO 2018/104419 14/06/2018
(30) 16202889.8 08/12/2016 EP
(45) 25/04/2023 421 (43) 25/12/2019 381A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) BUETTELMAANN, Bernd (DE); CECERE, Giuseppe (IT); FASCHING, Bernhard
(AT); GROEBKE ZBINDEN, Katrin (CH); HERNANDEZ, Maria-Clemencia (CH);
KNUST, Henner (DE); KOBLET, Andreas (CH); PINARD, Emmanuel (FR);
THOMAS, Andrew (GB).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ISOXAZOLYL ETE DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN DỊ LẬP THỂ DƯỠNG (PAM) CỦA GABAA ALPHA5 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I)

trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y và Z là như được nêu trong bản mô tả và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu cơ có tác dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể là chất điều biến dị lập thể dương (PAM: positive allosteric modulator) của thụ thể GABA_A $\alpha 5$ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến thụ thể GABA_A $\alpha 5$ và bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng cách điều biến hoạt tính của thụ thể GABA_A $\alpha 5$, như bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI: mild cognitive impairment), chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, rối loạn phổ tự kỷ (ASD: autism spectrum disorder), hội chứng Angelman, hội chứng Rett, hội chứng Prader-Willi, chứng động kinh, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD: post-traumatic stress disorder), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS: amyotrophic lateral sclerosis), rối loạn nhiễm sắc thể X dễ gãy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể đối với chất dẫn truyền thần kinh ức chế chính, là axit gamma-aminobutyric (GABA), được chia thành hai lớp chính: (1) các thụ thể GABA_A, là các thành viên của siêu họ kênh ion được đóng mở bởi phối tử và (2) các thụ thể GABA_B, là các thành viên của họ thụ thể liên kết protein G. Phức hợp thụ thể GABA_A, là polyme protein dạng heteropentamer gắn màng, bao gồm chủ yếu là các cấu trúc siêu phân tử α , β và γ . Các thụ thể GABA_A là các kênh clorua được đóng mở bởi phối tử và là tác nhân điều biến chủ yếu của quá trình dẫn truyền thần kinh ức chế trong não bộ của người.

Có 19 gen mã hóa cho các cấu trúc siêu phân tử của thụ thể GABA_A mà ráp với nhau thành dạng pentamer, trong đó tỷ lệ thành phần phổ biến nhất là hai cấu trúc siêu phân tử α , hai cấu trúc siêu phân tử β và một cấu trúc siêu phân tử γ . Sự kết hợp của các cấu trúc siêu phân tử của GABA_A tạo ra đặc tính về chức năng, mạch và hành vi (Sieghart, 2006; Vithlani et al., 2011). Các thụ thể GABA_A chứa cấu trúc siêu phân tử $\alpha 5$ (GABA_A $\alpha 5$) được quan tâm đặc biệt do chúng có kiểu biểu hiện giới hạn và các đặc điểm sinh lý và dược lý độc đáo (Sur et al., 1999; Mohler, 2011). Các thụ thể GABA_A chứa cấu trúc

siêu phân tử $\alpha 5$ được ưu tiên định khu ở vùng hải mã, vỏ não thùy trán trước, vùng nhân liền kề nhau (nucleus accumbens) và hạch hạnh, là các vùng quan trọng được tin là tham gia vào bệnh lý thần kinh và sinh lý bệnh của nhiều loại rối loạn CNS.

Sự tăng hoạt động của vùng hải mã do sự giảm biểu hiện của GABA_A $\alpha 5$ hoặc khiếm khuyết gây tiết GABA hoặc các tình trạng khác là dấu hiệu phổ biến của nhiều loại rối loạn CNS đặc trưng bởi sự suy giảm nhận thức (chức năng nhớ và điều hành). Ở trạng thái bệnh như vậy, chất điều biến dị lập thể dương (PAM) của GABA_A $\alpha 5$, chứ không phải là tác nhân điều biến biến cấu âm (NAM: negative allosteric modulator), có thể là phương pháp điều trị hiệu quả đối với sự suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh này.

Nhiều dòng bằng chứng cho thấy rằng sự mất cân bằng giữa sự dẫn truyền thần kinh kích thích/ức chế phát sinh từ rối loạn chức năng của hệ truyền tín hiệu gây tiết GABA, là hệ dẫn truyền thần kinh ức chế chính trong não bộ, là cốt lõi của sự phát sinh nhiều loại rối loạn CNS. Với sự phân bố của các thụ thể GABA_A $\alpha 5$, chúng là các đích rất hấp dẫn để phục hồi mức độ ức chế trong vỏ não và sau đó là sự cân bằng mạch (E/I) trong các tình trạng này. Do đó, hợp chất nêu trong bản mô tả này, và muối và este được dụng của nó, có thể được sử dụng, ở dạng riêng lẻ hoặc ở dạng kết hợp với các thuốc khác, làm chất điều chỉnh bệnh hoặc làm chất điều trị triệu chứng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn thần kinh cấp tính, rối loạn thần kinh mạn tính, rối loạn nhận thức, bệnh Alzheimer, chứng mất trí nhớ, bệnh tâm thần phân liệt, triệu chứng tích cực, tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, bệnh tự kỷ, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Rett, hội chứng Down, bệnh u xơ thần kinh typ I, rối loạn giấc ngủ, rối loạn nhịp sinh học, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), rối loạn nhiễm sắc thể X dễ gãy, bệnh sa sút trí tuệ gây ra bởi AIDS, chứng suy giảm trí nhớ liên quan đến tuổi tác, rối loạn tâm thần, rối loạn tâm thần gây ra bởi thuốc, rối loạn lo âu, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn hoảng loạn, rối loạn hoang tưởng, rối loạn ám ảnh/cưỡng chế, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), chứng nghiện thuốc, rối loạn chuyển động, bệnh Parkinson, hội chứng chân không yên, chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), rối loạn mất nhận thức, chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, rối loạn tâm trạng, chứng trầm cảm, tình trạng thần kinh-tâm thần,

chứng loạn tâm thần, rối loạn mất tập trung/tăng động, chứng đau thần kinh, chứng động kinh, đột quỵ và rối loạn tập trung.

Chỉ định được ưu tiên nhất theo sáng chế là rối loạn phổ tự kỷ (ASD). ASD là rối loạn phát triển thần kinh phức tạp và không đồng nhất, đặc trưng bởi sự suy giảm ở ba triệu chứng cốt lõi: tương tác xã hội, hành vi lặp lại và mất nhận thức. Tỷ lệ mắc bệnh ước tính của ASD ở Hoa Kỳ là 1 trong số 68 trẻ em (CDC, 2014), và ước tính rằng 1% dân số thế giới mắc ASD (WHO, 2013).

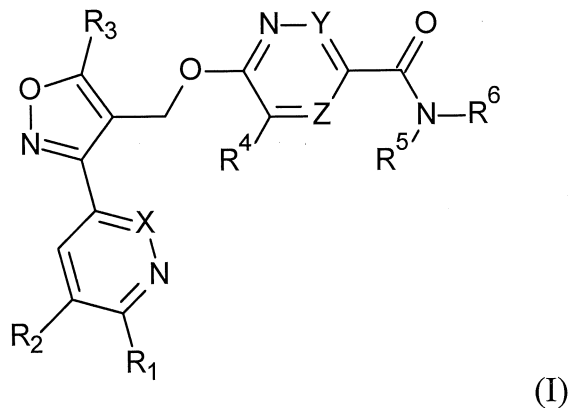
Chưa có phương pháp điều trị được lý nào được phê chuẩn đối với các triệu chứng cốt lõi là mất khả năng giao tiếp xã hội và hành động lặp lại của rối loạn phổ tự kỷ (ASD), và rối loạn này vẫn là lĩnh vực có nhu cầu y tế cao chưa được đáp ứng. Các phương pháp điều trị được phê chuẩn hiện nay đối với các triệu chứng liên quan của ASD bị giới hạn ở các thuốc chống loạn tâm thần (Risperidon và Aripiprazol) được chỉ định để điều trị tình trạng dễ bị kích thích liên quan đến các triệu chứng ASD. Bằng chứng mới xuất hiện gần đây cho thấy rằng hệ gây tiết GABA, là hệ dẫn truyền thần kinh ức chế chính trong não bộ, đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh ASD (Dhossche et al., 2002; Pizzarelli and Cherubini, 2011; Robertson et al., 2016).

Cả nghiên cứu di truyền và nghiên cứu hình ảnh bằng cách sử dụng kỹ thuật chụp xạ hình cắt lớp bằng bức xạ positron (PET: positron emission tomography) và kỹ thuật phổ cộng hưởng từ (MRS: magnetic resonance spectroscopy) đều cho thấy các thay đổi về sự truyền tín hiệu gây tiết GABA ở ASD. Sự gắn kết của thụ thể GABA_A được báo cáo là giảm mạnh ở vỏ não thùy trán trên và giữa của bệnh nhân mắc ASD khi sử dụng PET [¹²³I]-iomazenil (Mori et al., 2012). Ngoài ra, nghiên cứu PET [¹¹C]-RO154513 thí điểm cũng đã phát hiện thấy sự giảm gắn kết của yếu tố đánh dấu này, cho thấy mức thấp của thụ thể GABA_A α5 ở ASD (Mendez et al., 2012). Các nghiên cứu MRS đã phát hiện thấy mức GABA thay đổi ở ASD (Gaetz et al., 2014; Rojas et al., 2014) và cụ thể là một số nghiên cứu gần đây cho thấy GABA giảm và chức năng cảm giác xúc giác cơ thể thay đổi ở trẻ em mắc ASD và (Puts et al., 2016; Robertson et al., 2016). Phù hợp với các quan sát này, sự biểu hiện giảm sau khi chết của các cấu trúc siêu phân tử của thụ thể GABA_A bao gồm GABRB3 (DeLorey, 2005; Abrahams and Geschwind, 2008) và các enzym tổng hợp GABA, decarboxylaza axit glutamic (GAD: glutamic acid decarboxylase) 65 và 67 đã được phát hiện thấy ở vỏ não thùy đỉnh và vỏ

tiểu não của bệnh nhân mắc bệnh tự kỷ (Fatemi et al., 2002). Quan trọng là, sự giảm hoạt tính ức chế gây tiết GABA được đề xuất là gây ra tình trạng quá kích thích quan sát thấy ở ASD, bao gồm tỷ lệ mắc phải ở mức cao của các cơn động kinh và tình trạng quá mẫn thính giác - xúc giác (Rubenstein and Merzenich, 2003; Frye et al., 2016). Chức năng gây tiết GABA thay đổi có thể làm giảm ngưỡng phát triển các cơn động kinh, được chứng minh bởi sự đồng thời xuất hiện ở mức cao của chứng động kinh ở ASD, xảy ra ở một phần ba số người bị ảnh hưởng. Cuối cùng, sự tăng cường hoạt tính của thụ thể GABA_A bởi các BZD không chọn lọc được chứng minh là làm thuyên giảm các khiếm khuyết hành vi ở mô hình chuột nhất mắc ASD, tuy nhiên, quan sát thấy biên độ điều trị rất hẹp do sự an thần được điều tiết bởi kiểu phụ GABA_A $\alpha 1$ (Han et al., 2012, 2014; Soto et al. 2013). Các phát hiện này ủng hộ cho quan điểm rằng việc tái cân bằng sự dẫn truyền gây tiết GABA thông qua các thụ thể GABA_A $\alpha 5$ có thể cải thiện các triệu chứng ở ASD mà không gặp phải các tác dụng phụ của benzodiazepin không chọn lọc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- i) N, và

ii) CR^{10} ;

Z được chọn từ:

i) N, và

ii) CR^{11} ;

R^1 được chọn từ:

i) C_{1-6} -alkyl,

ii) halo- C_{1-6} -alkyl,

iii) C_{1-6} -alkoxy,

iv) halo- C_{1-6} -alkoxy,

v) hydroxy- C_{1-6} -alkyl,

vi) C_{3-8} -xycloalkyl,

vii) halogen, và

viii) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ:

a. H,

b. C_{1-6} -alkyl, và

c. C_{3-8} -xycloalkyl;

R^2 được chọn từ:

i) H, và

ii) halogen;

R^3 được chọn từ:

i) H,

ii) C_{1-6} -alkyl,

iii) C_{3-8} -xycloalkyl,

iv) hydroxy- C_{1-6} -alkyl, và

v) halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- v) halogen;

R⁵ là H;

R⁶ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹,
- v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
- vi) xyano-C₁₋₆-alkyl,
- vii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- viii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- ix) halo-C₁₋₆-alkyl,
- x) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, và
- xi) heteroxycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹;

R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₁₋₆-alkoxyalkyl,

- v) C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- vi) xyano,
- vii) C₃₋₈-xycloalkoxy,
- viii) C₃₋₈-xycloalkyl,
- ix) halo-C₁₋₆-alkoxy,
- x) halo-C₁₋₆-alkyl,
- xi) halogen,
- xii) hydroxy,
- xiii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl, và
- xiv) oxo;

R¹⁰ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- v) halogen;

R¹¹ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- v) halogen;

hoặc R⁵ và R¹⁰ cùng nhau tạo thành -(CH₂)_n-;

hoặc R⁵ và R¹¹ cùng nhau tạo thành -(CH₂)_n-;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 ;

n được chọn từ 1 và 2;

hoặc muối và este được dụng của nó, quy trình điều chế hợp chất này, thuốc chứa hợp chất này và quy trình sản xuất nó, cũng như hợp chất nêu trên được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến bệnh liên quan đến thụ thể $GABA_A \alpha 5$ và bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng cách điều biến hoạt tính của thụ thể $GABA_A \alpha 5$, như bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, hội chứng Rett, hội chứng Prader-Willi, chứng động kinh, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), rối loạn nhiễm sắc thể X dễ gãy. Hợp chất theo sáng chế là chất điều biến dị lập thể dương (PAM) chọn lọc của thụ thể $GABA_A \alpha 5$ vì chúng tăng cường chức năng của thụ thể $GABA_A$ chứa $\alpha 5$ bằng cách làm tăng dòng gây tiết GABA (dòng clorua) ở nồng độ EC_{20} nhất định của axit gamma amino butyric (GABA). Được ưu tiên nhất là hợp chất có K_i (nM) < 35 đối với cấu trúc siêu phân tử $\alpha 5$. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế gắn kết chọn lọc với cấu trúc siêu phân tử $\alpha 5$ so với các cấu trúc siêu phân tử $\alpha 1$, $\alpha 2$ và $\alpha 3$. Tương thích với sự phân bố trong não bộ của kiểu phụ $\alpha 5$, các PAM $GABA_A \alpha 5$ chọn lọc sẽ phục hồi sự truyền tín hiệu gây tiết GABA ở các vùng não bộ quan trọng (ví dụ, vùng hải mã, hạch hạnh, vùng nhân liền kề nhau (nucleus accumbens) và vỏ não thùy trán trước) mà không gặp phải các tác dụng phụ của các tác nhân điều biến $GABA_A$ không chọn lọc (ví dụ, benzodiazepin).

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “ C_{1-6} -alkoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm C_{1-6} -alkyl. Các ví dụ về nhóm C_{1-6} -alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Các ví dụ cụ thể là metoxy và etoxy. Trong trường hợp của R^1 , ví dụ cụ thể là metoxy.

Thuật ngữ “ C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl” chỉ nhóm C_{1-6} -alkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkyl được thay thế bằng nhóm C_{1-6} -alkoxy. Các ví

dụ về nhóm C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl bao gồm metoxymetyl, etoxymetyl, metoxymetyl, etoxyetyl, metoxypropyl và etoxypropyl. Nhóm alkoxyalkyl cụ thể là metoxyetyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆-alkoxycarbonyl” chỉ nhóm có công thức -C(O)-R', trong đó R' là nhóm C₁₋₆-alkoxy. Các ví dụ về nhóm C₁₋₆-alkoxycarbonyl bao gồm các nhóm trong đó R' là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy hoặc tert-butoxy. Ví dụ cụ thể về C₁₋₆-alkoxycarbonyl là nhóm trong đó R' là etoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₆-alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁₋₆-alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl. Các nhóm C₁₋₆-alkyl cụ thể là metyl, etyl, isopropyl và tert-butyl. Trong trường hợp của R¹, ví dụ cụ thể hơn là metyl. Trong trường hợp của R³, các ví dụ cụ thể hơn là metyl và etyl. Trong trường hợp của R³, ví dụ cụ thể hơn nữa là metyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆-alkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức -S(O)₂-R', trong đó R' là nhóm C₁₋₆-alkyl. Các ví dụ về C₁₋₆-alkylsulfonyl bao gồm các nhóm trong đó R' là metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl hoặc pentyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl” chỉ nhóm C₁₋₆-alkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C₁₋₆-alkyl được thay thế bằng nhóm C₁₋₆-alkylsulfonyl. C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl cụ thể là metylsulfonyl(metyl)butanyl.

Thuật ngữ “amino” chỉ nhóm -NH₂.

Thuật ngữ “hệ vòng dạng hai vòng” chỉ hai vòng được ngưng tụ với nhau thông qua liên kết đơn hoặc liên kết đôi chung (hệ vòng dạng hai vòng gắn trực tiếp (annelated)), thông qua một chuỗi gồm ba hoặc nhiều nguyên tử chung (hệ vòng dạng hai vòng có cầu nối) hoặc thông qua một nguyên tử chung (hệ vòng dạng hai vòng spiro). Hệ vòng dạng hai vòng có thể là no, không no một phần, không no hoặc thơm. Hệ vòng dạng hai vòng có thể chứa nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ “carbonyl” chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “xyano” chỉ nhóm -C≡N.

Thuật ngữ “xyano-C₁₋₆-alkyl” chỉ nhóm -C₁₋₆-alkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C₁₋₆-alkyl được thay thế bằng nhóm xyano. Các ví dụ về

xyano- C_{1-6} -alkyl bao gồm xyanometyl, xyanoetyl, xyanopropyl và xyanobutyl. Các ví dụ cụ thể là xyanoetyl và xyanobutyl.

Thuật ngữ “xyano- C_{1-6} -alkoxy” chỉ nhóm - C_{1-6} -alkoxy, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkoxy được thay thế bằng nhóm xyano.

Thuật ngữ “ C_{3-8} -xycloalkyl” chỉ nhóm hydrocacbon no dạng một vòng hoặc dạng hai vòng hóa trị một có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng. Dạng hai vòng có nghĩa là hệ vòng gồm hai vòng cacbon no có một hoặc hai nguyên tử cacbon chung. Các ví dụ về C_{3-8} -xycloalkyl dạng một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các nhóm xycloalkyl dạng một vòng cụ thể là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Nhóm xycloalkyl dạng một vòng cụ thể hơn là xyclopropyl. Ví dụ về C_{3-8} -xycloalkyl dạng hai vòng là spiro[3.3]heptanyl. Trong trường hợp của R^1 và R^3 , ví dụ cụ thể về C_{3-8} -xycloalkyl là xyclopropyl.

Thuật ngữ “ C_{3-8} -xycloalkyl- C_{1-6} -alkyl” chỉ nhóm - C_{1-6} -alkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkyl được thay thế bằng nhóm C_{3-8} -xycloalkyl. Các ví dụ về C_{3-8} -xycloalkyl- C_{1-6} -alkyl bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclopropylbutyl, xyclobutylpropyl, 2-xyclopropylbutyl, xyclopentylbutyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0]heptanylmetyl, bixyclo[4.1.0]heptanyletyl, bixyclo[2.2.2]octanylmetyl và bixyclo[2.2.2]octanyletyl. Ví dụ cụ thể về C_{3-8} -xycloalkyl- C_{1-6} -alkyl là xyclopropylmetyl.

Thuật ngữ “dihydroxy- C_{1-6} -alkyl” chỉ nhóm C_{1-6} -alkyl, trong đó hai trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkyl được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về dihydroxy- C_{1-6} -alkyl bao gồm dihydroxyetyl, dihydroxypropyl, dihydroxy(metyl)propyl và dihydroxybutyl. Ví dụ cụ thể là dihydroxy(metyl)propyl.

Thuật ngữ “halo- C_{1-6} -alkoxy” chỉ nhóm C_{1-6} -alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkoxy được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkoxy” chỉ nhóm alkoxy, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đều được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, floetoxyl, difloetoxyl, trifloetoxyl, triflometyletoxy, triflodimetyletoxyl và pentaflometoxyl. Các nhóm haloalkoxy cụ thể là diflometoxyl và difloetoxyl.

Thuật ngữ “halo-C₁₋₆-alkyl” chỉ nhóm C₁₋₆-alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C₁₋₆-alkyl được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhalo-C₁₋₆-alkyl alkyl” chỉ nhóm -C₁₋₆-alkyl alkyl, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đều được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, trifloetyl, triflometyletyl và pentaflloetyl. Các nhóm halo-C₁₋₆-alkyl cụ thể là flometyl, diflometyl và triflometyl. Nhóm halo-C₁₋₆-alkyl cụ thể hơn là triflometyl.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng theo cách thay thế được cho nhau trong bản mô tả này, và chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Halogen cụ thể là flo. Trong trường hợp của R¹, halogen cụ thể là clo.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” chỉ hệ vòng dạng một vòng hoặc dạng hai vòng no hoặc không no một phần hóa trị một có 4 đến 9 nguyên tử trên vòng, chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon. Dạng hai vòng có nghĩa là gồm hai vòng có một hoặc hai nguyên tử trên vòng chung. Các ví dụ về heteroxycloalkyl dạng một vòng no là 4,5-dihydro-oxazolyl, oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, 2-oxo-pyrrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolidiny, imidazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, thiazolidiny, piperidiny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperaziny hoặc oxazepanyl.

Các ví dụ về heteroxycloalkyl dạng hai vòng no là oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, oxaspiro[3.3]heptanyl, 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidiny, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl hoặc 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl không no một phần là dihydrofuryl, imidazoliny, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridiny hoặc dihydropyranyl. Heteroxycloalkyl cụ thể là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, oxaspiro[3.3]heptanyl, azetidiny, tetrahydrothiophenyl và tetrahydrothiopyranyl. Heteroxycloalkyl cụ thể hơn là tetrahydropyranyl.

Trong trường hợp của heteroxycloalkyl được tạo ra bởi R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, các ví dụ cụ thể về heteroxycloalkyl này là azetidiny,

pyrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, oxaazabicyclo[3.1.1]heptanyl, oxaazabicyclo[2.2.1]heptanyl, azaspiro[3.3]heptanyl, oxaazaspiro[3.3]heptanyl và thiaazaspiro[3.3]heptanyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl- C_{1-6} -alkyl” chỉ nhóm C_{1-6} -alkyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkyl được thay thế bằng nhóm heteroxycloalkyl. Heteroxycloalkyl- C_{1-6} -alkyl cụ thể là oxetanymetyl.

Thuật ngữ “hydroxy” chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “hydroxy- C_{1-6} -alkyl alkyl” chỉ nhóm C_{1-6} -alkyl alkyl, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} -alkyl alkyl được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxy- C_{1-6} -alkyl bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxymethylpropyl, hydroxybutyl và hydroxypentyl. Ví dụ cụ thể là hydroxypentyl.

Thuật ngữ “oxo” chỉ nhóm =O.

Thuật ngữ “sulfonyl” chỉ nhóm -S(O)₂-.

Thuật ngữ "muối được dụng" chỉ muối giữ được đặc tính và tác dụng sinh học của bazơ tự do hoặc axit tự do, mà không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc không mong muốn về phương diện khác. Muối được tạo ra với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự, đặc biệt là axit clohydric, và axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-axetylxytein và axit tương tự. Ngoài ra, muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri, muối kali, muối lithi, muối amoni, muối canxi, muối magie và muối tương tự. Muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amin được thế bao gồm amin được thế có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion có tính bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiiperidin,

piperidin, polyimin và nhựa tương tự. Muối được dụng ưu tiên của hợp chất có công thức (I) là muối hydroclorua, muối của axit metansulfonic và muối của axit xitric.

"Este được dụng" có nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất tại nhóm chức để tạo ra dẫn xuất có khả năng chuyển hóa ngược lại thành hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về hợp chất như vậy bao gồm dẫn xuất este dễ chuyển hóa và chấp nhận được về mặt sinh lý, như metoxymetyl este, methylthiometyl este và pivaloyloxymetyl este. Ngoài ra, bất kỳ dạng tương đương chấp nhận được về mặt sinh lý nào của hợp chất có công thức chung (I), tương tự như este dễ chuyển hóa mà có khả năng tạo ra hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, cũng đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG: protecting group) chỉ nhóm phong bế một cách chọn lọc vị trí có khả năng phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được tiến hành một cách chọn lọc tại vị trí có khả năng phản ứng không được bảo vệ khác theo nghĩa thường gắn liền với nó trong hóa học tổng hợp. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ tại thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ tiêu biểu là nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ carboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy. Các nhóm bảo vệ được ưu tiên là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), floenylmetoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Các nhóm bảo vệ được ưu tiên hơn là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) và floenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Nhóm bảo vệ được ưu tiên hơn nữa là nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc).

Ký hiệu viết tắt uM có nghĩa là micromol và tương đương với ký hiệu μM .

Ký hiệu viết tắt uL có nghĩa là microlit và tương đương với ký hiệu μL .

Ký hiệu viết tắt ug có nghĩa là microgam và tương đương với ký hiệu μg .

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

Theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon bất đối xứng có thể có cấu hình "R" hoặc "S".

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này và muối hoặc este được dụng của nó, cụ thể là hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này và muối được dụng của nó, cụ thể hơn là hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó X là CH.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó Y là N.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó Z là CR¹¹.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R¹ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,
- ii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl,
- v) halogen, và
- vi) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl, và
- c. C₃₋₈-xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R¹ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,
- ii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,

iv) C₃₋₈-xycloalkyl,

v) halogen, và

vi) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai C₁₋₆-alkyl được chọn độc lập.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R¹ là C₁₋₆-alkyl.

Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R¹ là metyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R² là H.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R³ được chọn từ:

i) H,

ii) C₁₋₆-alkyl,

iii) C₃₋₈-xycloalkyl, và

iv) halo-C₁₋₆-alkyl.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R³ được chọn từ:

i) H,

ii) C₁₋₆-alkyl, và

iii) C₃₋₈-xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R³ là C₁₋₆-alkyl.

Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R³ là metyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁴ được chọn từ:

i) H, và

ii) C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁴ là H.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁶ được chọn từ:

i) H,

ii) C₁₋₆-alkyl,

iii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

a. H,

b. C₁₋₆-alkyl,

c. C₁₋₆-alkoxy,

d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,

e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,

f. xyano,

g. C₃₋₈-xycloalkoxy,

h. halo-C₁₋₆-alkoxy,

i. halo-C₁₋₆-alkyl,

j. halogen,

k. hydroxy, và

l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

a. H,

b. C₁₋₆-alkyl,

c. C₁₋₆-alkoxy,

- d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C₃₋₈-xycloalkoxy,
- h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
- i. halo-C₁₋₆-alkyl,
- j. halogen,
- k. hydroxy, và
- l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;
- v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
- vi) xyano-C₁₋₆-alkyl,
- vii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- viii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- ix) halo-C₁₋₆-alkyl,
- x) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. hydroxy, và
- d. oxo;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. oxetanyl,
- b. tetrahydrofuranyl,
- c. tetrahydropyranyl,
- d. oxepanyl,

- e. oxabicyclo[2.2.1]heptanyl,
- f. oxaspiro[3.3]heptanyl,
- g. azetidinyl,
- h. tetrahydrothiophenyl, và
- i. tetrahydrothiopyranyl; và

xi) oxetanyl- C_{1-6} -alkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- a. H, và
- b. hydroxy.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^6 được chọn từ:

- i) C_{1-6} -alkyl,
- ii) C_{3-8} -xycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C_{1-6} -alkyl,
- c. C_{1-6} -alkoxyalkyl,
- d. halo- C_{1-6} -alkyl;
- iii) hydroxy- C_{1-6} -alkyl,
- iv) halo- C_{1-6} -alkyl,

v) heteroxycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- a. H, và
- b. C_{1-6} -alkyl,

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. oxetanyl,

- b. tetrahydrofuranyl,
- c. tetrahydropyranyl, và
- d. oxaspiro[3.3]heptanyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{1-6} -alkoxy,
- iv) C_{1-6} -alkoxyalkyl,
- v) C_{1-6} -alkoxycarbonyl,
- vi) xyano,
- vii) C_{3-8} -xycloalkoxy,
- viii) halo- C_{1-6} -alkoxy,
- ix) halo- C_{1-6} -alkyl,
- x) halogen,
- xi) hydroxy,
- xii) hydroxy- C_{1-6} -alkyl, và
- xiii) oxo.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^7 được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{1-6} -alkoxy,
- iv) C_{1-6} -alkoxyalkyl,
- v) C_{1-6} -alkoxycarbonyl,

- vi) xyano,
- vii) C₃₋₈-xycloalkoxy,
- viii) halo-C₁₋₆-alkoxy,
- ix) halo-C₁₋₆-alkyl,
- x) halogen,
- xi) hydroxy,
- xii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl, và
- xiii) oxo.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁷ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxyalkyl, và
- iv) halo-C₁₋₆-alkyl.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁸ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- iv) halogen, và
- v) oxo.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁸ là H.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R⁹ được chọn từ:

- i) H, và

ii) halogen.

Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^9 là H.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^{10} được chọn từ:

- i) H, và
- ii) halogen.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^{10} là H.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^{11} được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) C_{1-6} -alkoxy.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó R^{11} là H.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó n là 1.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó:

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR^{10} ;

Z được chọn từ:

- i) N, và:
- ii) CR^{11} ;

R^1 được chọn từ:

- i) C_{1-6} -alkyl,
- ii) halo- C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{1-6} -alkoxy,
- iv) C_{3-8} -xycloalkyl,
- v) halogen, và
- vi) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai C_{1-6} -alkyl được chọn độc lập;

R^2 được chọn từ:

- i) H,
- ii) halogen;

R^3 được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{3-8} -xycloalkyl, và
- iv) halo- C_{1-6} -alkyl;

R^4 được chọn từ:

- i) H, và
- ii) C_{1-6} -alkyl;

R^5 là H;

R^6 được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl,

iii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. C₁₋₆-alkoxy,
- d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C₃₋₈-xycloalkoxy,
- h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
- i. halo-C₁₋₆-alkyl,
- j. halogen,
- k. hydroxy, và
- l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. C₁₋₆-alkoxy,
- d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C₃₋₈-xycloalkoxy,
- h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
- i. halo-C₁₋₆-alkyl,

- j. halogen,
- k. hydroxy, và
- l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;
- v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
- vi) xyano-C₁₋₆-alkyl,
- vii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- viii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- ix) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. hydroxy, và
- d. oxo;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. oxetanyl,
- b. tetrahydrofuranyl,
- c. tetrahydropyranyl,
- d. oxepanyl,
- e. oxabixyclo[2.2.1]heptanyl,
- f. oxaspiro[3.3]heptanyl,
- g. azetidinyl,
- h. tetrahydrothiophenyl, và
- i. tetrahydrothiopyranyl; và

- x) oxetanyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. hydroxy;

R^{10} được chọn từ:

- i) H, và
- ii) halogen;

R^{11} được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) C_{1-6} -alkoxy;

hoặc R^5 và R^{10} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_n-$;

hoặc R^5 và R^{11} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_n-$;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C_{1-6} -alkyl,
- c. C_{1-6} -alkoxy,
- d. xyano,
- e. halogen,
- f. hydroxy, và
- g. oxo;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. azetidinyl,
- b. pyrrolidinyl,
- c. piperidinyl,
- d. morpholinyl,

- e. thiomorpholinyl,
- f. oxaazabicyclo[3.1.1]heptanyl,
- g. oxaazabicyclo[2.2.1]heptanyl,
- h. azaspiro[3.3]heptanyl,
- i. oxaazaspiro[3.3]heptanyl,
- j. thiaazaspiro[3.3]heptanyl;

n là 1;

hoặc muối được dùng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR¹⁰;

Z được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR¹¹;

R¹ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,
- ii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl,
- v) halogen, và

vi) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai C₁₋₆-alkyl được chọn độc lập;

R² được chọn từ:

- i) H,
- ii) halogen;

R³ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- iv) halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ:

- i) H, và
- ii) C₁₋₆-alkyl;

R⁵ là H;

R⁶ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập

được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. C₁₋₆-alkoxy,
- d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C₃₋₈-xycloalkoxy,

- h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
- i. halo-C₁₋₆-alkyl,
- j. halogen,
- k. hydroxy, và
- l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
 - b. C₁₋₆-alkyl,
 - c. C₁₋₆-alkoxy,
 - d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
 - e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
 - f. xyano,
 - g. C₃₋₈-xycloalkoxy,
 - h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
 - i. halo-C₁₋₆-alkyl,
 - j. halogen,
 - k. hydroxy, và
 - l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;
- v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
- vi) xyano-C₁₋₆-alkyl,
- vii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- viii) halo-C₁₋₆-alkyl,

ix) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. hydroxy, và
- d. oxo;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. oxetanyl,
- b. tetrahydrofuranyl,
- c. tetrahydropyranyl,
- d. oxepanyl,
- e. oxabicyclo[2.2.1]heptanyl,
- f. oxaspiro[3.3]heptanyl,
- g. azetidinyl,
- h. tetrahydrothiophenyl, và
- i. tetrahydrothiopyranyl; và

x) oxetanyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. hydroxy;

R¹⁰ được chọn từ:

- i) H, và
- ii) halogen;

R¹¹ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) C₁₋₆-alkoxy;

hoặc muối được dùng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR¹⁰;

Z là CR¹¹;

R¹ là C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ:

- i) H,
- ii) halogen;

R³ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,
- ii) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- iii) halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ:

- i) H, và
- ii) C₁₋₆-alkyl;

R⁵ là H;

R⁶ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,

ii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. C₁₋₆-alkoxyalkyl, và
- d. halo-C₁₋₆-alkyl;

iii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl,

iv) halo-C₁₋₆-alkyl,

v) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H, và
- b. C₁₋₆-alkyl;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. oxetanyl,
- b. tetrahydrofuranyl,
- c. tetrahydropyranyl,
- d. oxepanyl, và
- e. oxaspiro[3.3]heptanyl;

R¹⁰ là H;

R¹¹ là H;

hoặc muối được dụng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó:

X là CH;

Y là N;

Z là CR¹¹;

R^1 là C_{1-6} -alkyl;

R^2 là H;

R^3 là C_{1-6} -alkyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^6 là heteroxycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 ;

R^7 , R^8 và R^9 là H;

R^{11} là H;

hoặc muối được dùng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, trong đó:

X là CH;

Y là N;

Z là CR^{11} ;

R^1 là C_{1-6} -alkyl;

R^2 là H;

R^3 là C_{1-6} -alkyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^6 là tetrahydropyranyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 ;

R^7 , R^8 và R^9 là H;

R^{11} là H;

hoặc muối được dùng.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này được chọn từ:

6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

N-(cyclopropylmethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

N-ethyl-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

(S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

2-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

2-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

N-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamid;

2-(2-hydroxyethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

(S)-2-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

(S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamide;

N-(1,1-dioxathiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamide;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-((3S)-1,1-dioxathiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamide;

N-((3R)-1,1-dioxathiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamide;

N-(1,1-dioxathian-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamide;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-one;

N-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-cyclopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-((1R,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-((3S,4R)-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-(2-hydroxyethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(cyclopropylmethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(2-cyanoethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-N-(1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-ethyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-isopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2,2,2-trifluoethyl)pyridazin-3-carboxamid;

N-tert-butyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(3,3-difluorocyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(3,3-difloazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3,3-diflopyrolidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxetan-3-ylmethyl)pyridazin-3-carboxamit;

N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((3R,4R)-3-methyltetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(4,4-diflopiperidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

N-(1-(methoxymethyl)cyclopropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(3-methoxyazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3-hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

azetidin-1-yl(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(RS)-N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyridazin-3-carboxamid;

(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(morpholino)metanon;

(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon;

4-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl)metanon;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(3-fluoroazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3-hydroxyazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3-fluoro-3-methylazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

ethyl 1-(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamido)cyclopropanecarboxylat;

N-(1-cyanoxypropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

5-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

5-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-(1,1-dioxothian-4-yl)-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-xylopropyl-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylxyclopropyl)pyridazin-3-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxetan-3-yl)pyrazin-2-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazin-2-carboxamid;

N-(4-hydroxy-2-methylbutan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-methyl-4-(methylsulfonyl)butan-2-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

1-(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carbonyl)azetidin-3-carbonitril;

N-(1-(hydroxymethyl)xylopropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-N-(1-cyanobutan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamid;

N-(2-hydroxyethyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

2-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-[[5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]methoxy]-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on;

(S)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamid;

2-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-6-tetrahydropyran-4-yl-7H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on;

N-(1,1-dioxathiolan-3-yl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-(cyclopropylmethyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyrazin-2-carboxamid;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrazin-2-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((cis)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)pyrazin-2-carboxamid;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-((cis)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-((trans)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydrothiopyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-(4-methyl-1,1-dioxido-2,2-tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)(5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)metanon;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylxyclopentyl)pyridazin-3-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4,4,4-triflobutyl)pyrazin-2-carboxamid;

N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylxyclobutyl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamid;

N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamid;

6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-xyclopropyl-6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamid;

6-((5-(difluoromethyl)-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-(difluoromethyl)-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

N-((3R,4S)-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit;

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit;

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1,1-dioxothian-4-yl)pyridin-3-carboxamit;

N-((1R,2S)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

N-((1S,2R)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

N-((3S,4R)-3-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

N-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

2-flo-N-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit;

N-isopropyl-6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

(S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit;

(1,1-dioxidothiomorpholino)(6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)metanon;

(S)-6-((3-(6-(dimetyl-amino)pyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)nicotinamit;

4-metoxý-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamit;

6-((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit;

6((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-isopropyl-pyridin-3-carboxamit;

6-((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit;

N-((1R,4R)-4-hydroxy-4-metylxclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-(1,3-dihydroxy-2-metylpropan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1S,4S)-4-hydroxy-4-metylxclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1R,3S)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1S,3R)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

N-((1RS,3RS)-3-hydroxyxclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

trans-N-(4-hydroxyxclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

trans-N-(4-metoxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(6,6-diflo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

N-(3-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

cis-N-(4-methoxyxyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(3-methoxyxyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-(3-methoxyxyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-xyclopropyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-((1RS,3RS)-3-methoxyxyclopentyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(6,6-diflospiro[3.3]heptan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

cis-N-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

trans-N-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

cis-N-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

trans-N-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

trans-N-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

cis-N-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(S)-6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(S)-6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-((2S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(RS)-6-((5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(oxepan-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-((1R,3S,4R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-((2R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1R,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1R,3R)-3-(2,2-difloetoxy)xyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-[4-(2,2-difloetoxy)xyclohexyl]-6-[[5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]metoxy]pyridazin-3-carboxamit;

N-(4-etoxyxyclohexyl)-6-[[5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]metoxy]pyridazin-3-carboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

Các ví dụ cụ thể khác về hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này được chọn từ:

N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-xylopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-isopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-tert-butyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-(1-(methoxymethyl)xylopropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1-(trifluoromethyl)xylopropyl)pyridazin-3-carboxamit;

5-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1-methylxylopropyl)pyridazin-3-carboxamit;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylxyclobutyl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(5-fluoro-6-methyl-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flumethyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxepan-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flumethyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

hoặc muối được dùng của nó.

Các ví dụ cụ thể khác về hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này được chọn từ:

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

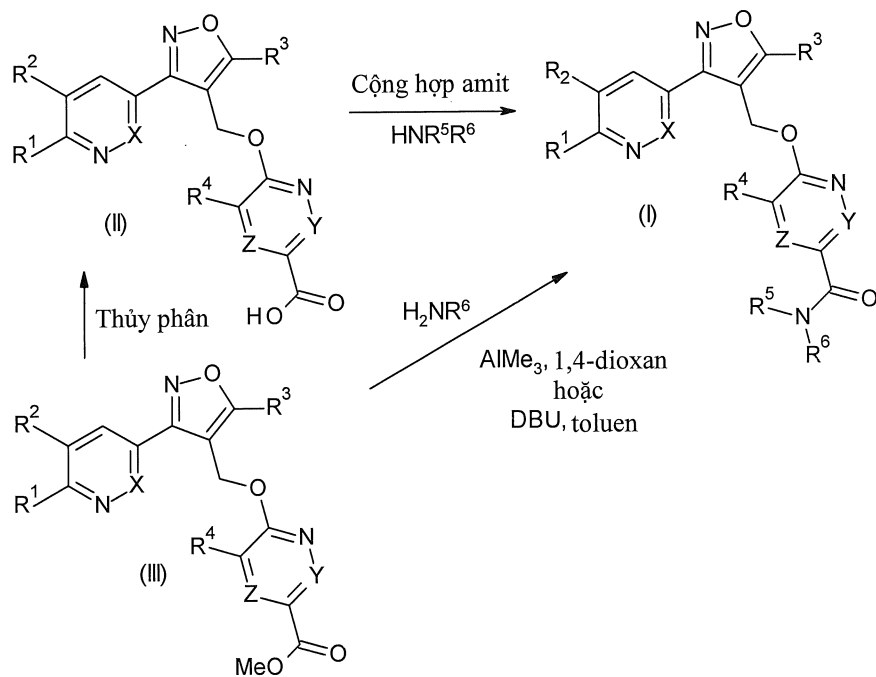
hoặc muối được dùng của nó.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này cũng là đối tượng của sáng chế.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được thực hiện theo quy trình tổng hợp lần lượt hoặc quy trình tổng hợp hội tụ. Quy trình tổng hợp theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ tổng quát dưới đây. Các kỹ năng cần có để thực hiện phản ứng và tinh chế sản phẩm thu được là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả về quy trình dưới đây có ý nghĩa như được nêu trong phần mô tả ở trên, trừ khi có quy định khác.

Chi tiết hơn, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phương pháp nêu dưới đây, bằng phương pháp nêu trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế hoặc bằng các phương pháp tương tự. Điều kiện phản ứng thích hợp cho từng bước phản ứng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trên các sơ đồ 1-7, tuy nhiên, tùy thuộc vào các nguyên liệu đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được thay đổi một cách tự do. Các nguyên liệu đầu có thể có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với phương pháp nêu dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả trong các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này hoặc trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

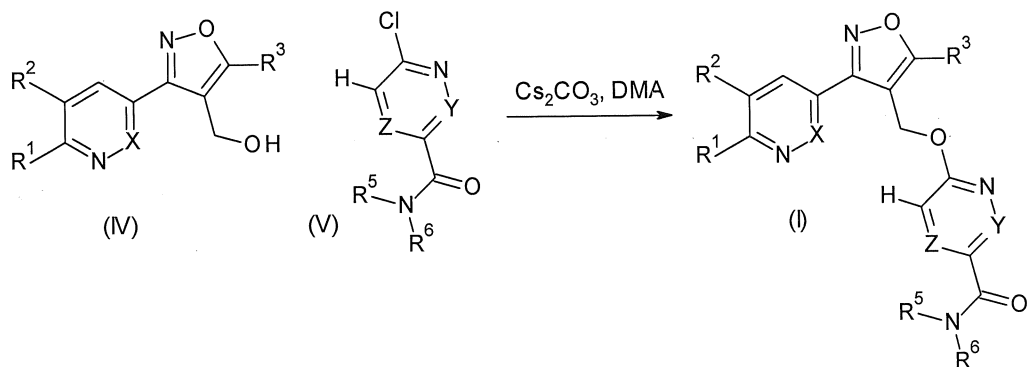
Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế và muối được dụng của nó có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả dưới đây (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1: trong đó Y là CH hoặc N; Z là CH hoặc N; với điều kiện là không nhiều hơn một trong số Y và Z là N; tất cả các định nghĩa khác là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

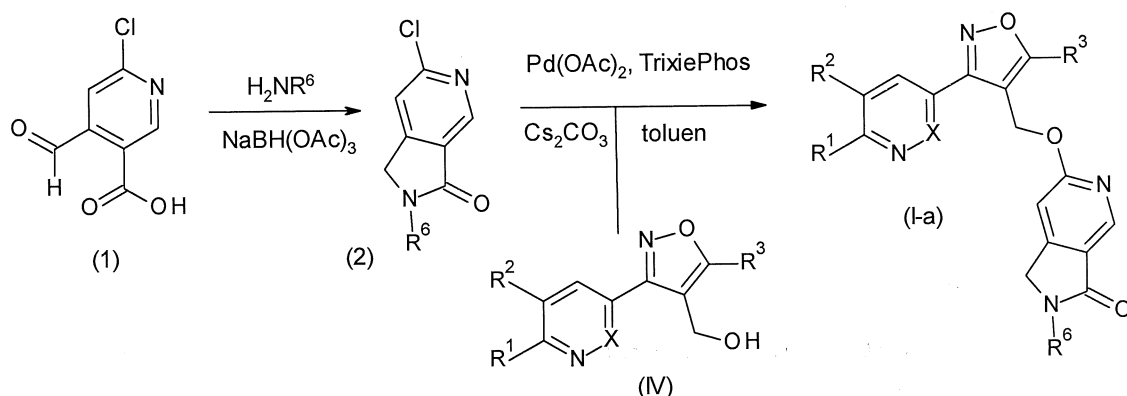
Theo sơ đồ 1, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng cộng hợp amit tiêu chuẩn giữa amin bậc một ($\text{R}^5 = \text{H}$) hoặc amin bậc hai HNR^5R^6 và axit carboxylic có công thức (II). Axit carboxylic (II) có thể được điều chế một cách dễ dàng bằng cách thủy phân methyl este (III) tương ứng trong điều kiện tiêu chuẩn. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo quy trình gồm một bước từ methyl este (III) và amin bậc một (H_2NR^6) bằng cách xử lý bằng Me_3Al trong 1,4-dioxan hoặc DBU trong toluen.

Theo cách khác, theo sơ đồ 2, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng thế ái nhân thơm giữa rượu bậc một (IV) và aryl clorua (V) với sự có mặt của bazơ (Cs_2CO_3).



Sơ đồ 2: trong đó Y là CH hoặc N; Z là CH hoặc N; với điều kiện là không nhiều hơn một trong số Y và Z là N; tất cả các định nghĩa khác là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

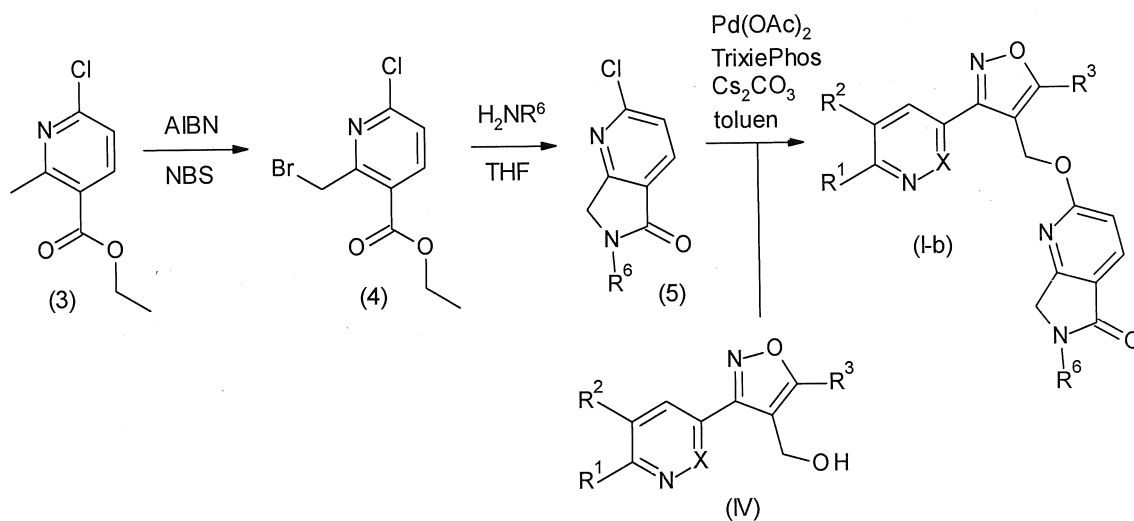
Theo một số phương án của sáng chế, R^Z hoặc R^Y và R^5 được liên kết với nhau để tạo thành $-\text{CH}_2-$, nhờ đó tạo thành heteroxycloalkyl có 5 cạnh cùng với các nguyên tử kết nối với nhau. Trong trường hợp này, hợp chất có công thức (I-a) có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trên sơ đồ 3.



Sơ đồ 3: trong đó tất cả các định nghĩa là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

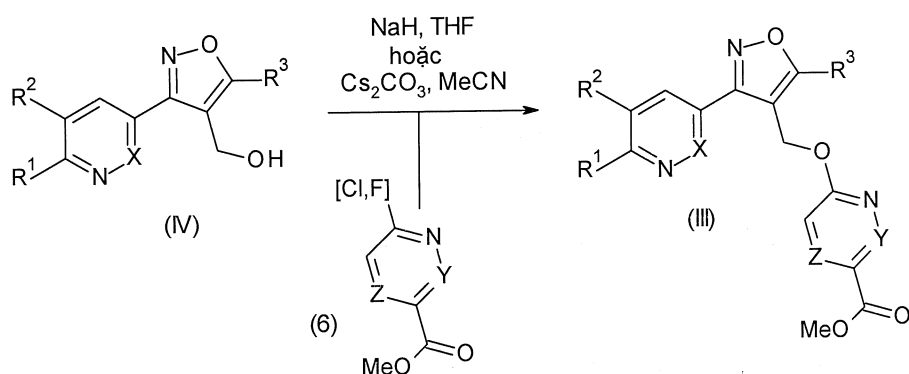
γ -lactam trung gian (2) có thể được điều chế bằng quy trình gồm hai bước trong một bình phản ứng bao gồm phản ứng amin hóa khử giữa axit 6-clo-4-formylnicotinic có bán trên thị trường và amin bậc một (H_2NR^6), theo sau là sự tạo thành lactam nội phân tử. Phản ứng ete hóa giữa γ -lactam (5) và rượu (IV) có thể được thực hiện bằng quy trình được điều tiết bởi paladi với sự có mặt của bazơ (Cs_2CO_3) để tạo thành hợp chất có công thức (I-a).

Ngược lại, hợp chất đồng phân vị trí có công thức (I-b) có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trên sơ đồ 4.



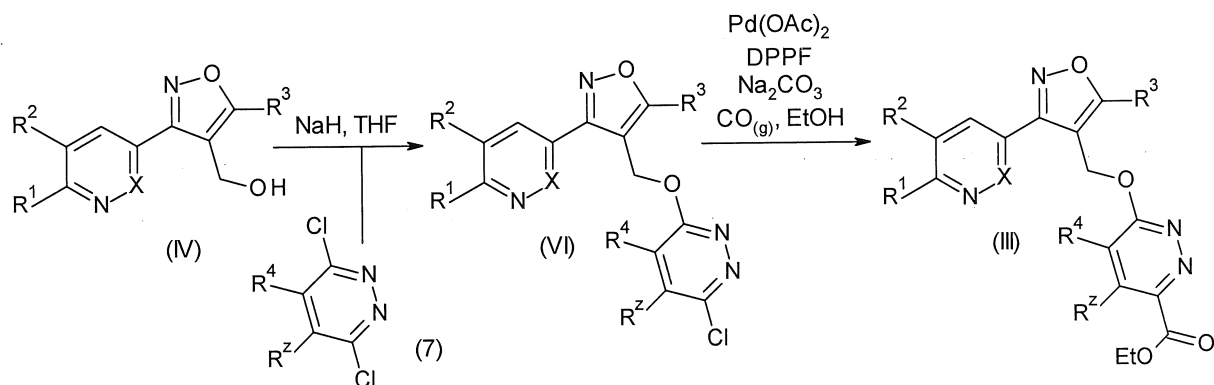
Sơ đồ 4: trong đó tất cả các định nghĩa là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

γ -lactam trung gian (5) có thể được điều chế bằng quy trình gồm hai bước từ ethyl 6-clo-2-metylnicotinat có bán trên thị trường bằng phản ứng brom hóa gốc hóa học để tạo thành bromua (4). Phản ứng sau đó của nó với amin bậc một (H_2NR^6), theo sau là sự tạo thành lactam nội phân tử, tạo ra γ -lactam (5). Phản ứng ete hóa cuối cùng giữa γ -lactam (5) và rượu (IV) có thể được thực hiện lại lần nữa bằng quy trình được điều tiết bởi paladi với sự có mặt của bazơ (Cs_2CO_3) để tạo thành hợp chất có công thức (I-b).



Sơ đồ 5: trong đó Y là CH hoặc N; Z là CH hoặc N; với điều kiện là không nhiều hơn một trong số Y và Z là N; tất cả các định nghĩa khác là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

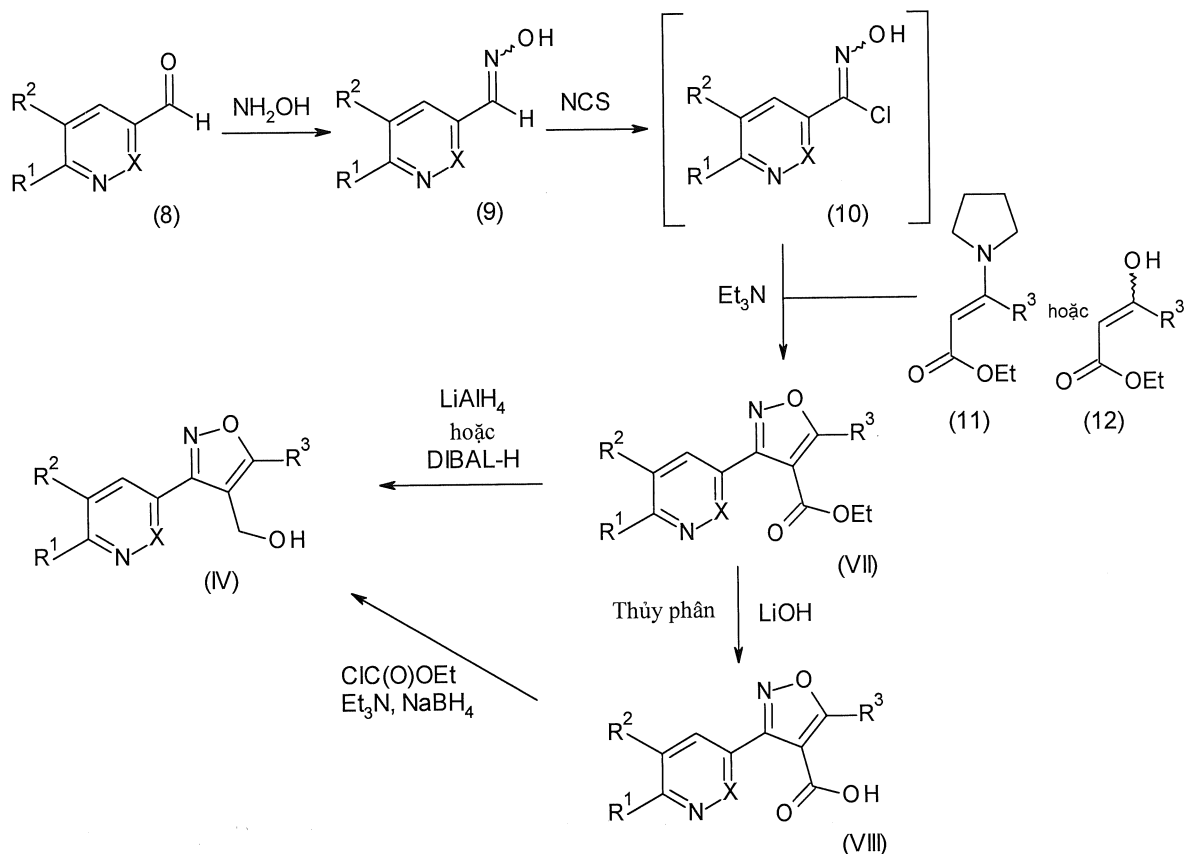
Như được minh họa trên sơ đồ 5, methyl este có công thức (III) có thể được điều chế một cách thuận tiện bằng phản ứng thế ái nhân thơm giữa heteroaryl clorua hoặc florua có bán trên thị trường và rượu có công thức (IV) với sự có mặt của bazơ (NaH hoặc Cs_2CO_3).



Sơ đồ 6: trong đó tất cả các định nghĩa là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

Theo cách khác, theo sơ đồ 6, pyridazin este có công thức (III) có thể được thu nhận bằng quy trình gồm hai bước. Trước tiên, rượu có công thức (IV) được cho phản ứng với 3,6-diclopyridazin (7) có bán trên thị trường với sự có mặt của bazơ (NaH). Cuối cùng, aryl clorua có công thức (VI) thu được trải qua phản ứng carbonyl hóa được điều tiết bởi paladi ($\text{CO}_{(g)}$ trong EtOH) để tạo ra etyl este (III).

Quy trình tổng hợp khối kết cấu (A-P) có công thức (IV) được thể hiện trên sơ đồ 7.

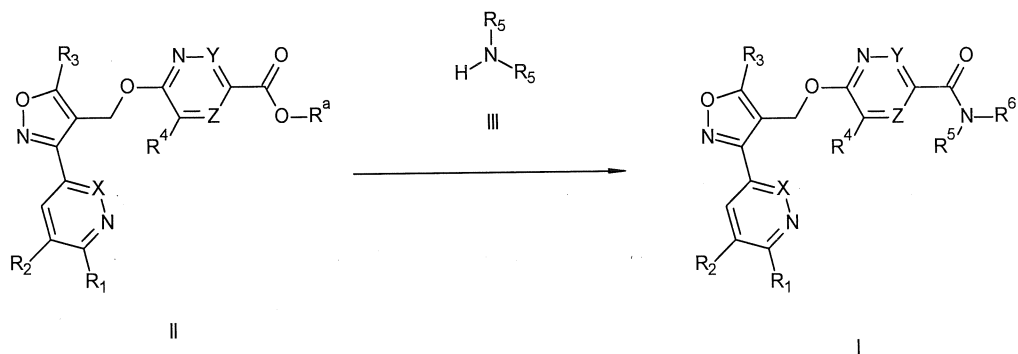


Sơ đồ 7: quy trình tổng hợp khối kết cấu (A-P); trong đó tất cả các định nghĩa là như đã được mô tả ở trên và trong yêu cầu bảo hộ

Aldehyt (8) có bán trên thị trường được chuyển hóa thành oxim (9) tương ứng bằng cách xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ (NaOH). Sau phản ứng clo hóa ái điện tử với *N*-closuxinimit, clo-oxim trung gian (10), với sự có mặt của bazơ (Et_3N), trải qua phản ứng thêm vòng lưỡng cực tại các vị trí 1, 3 với enamin (11) hoặc enol (12) đã có sẵn để tạo ra isoxazol có công thức (VII). Phản ứng khử chúng cuối cùng bằng LiAlH_4 hoặc DIBAL-H ở nhiệt độ có kiểm soát tạo ra rượu (IV) mong muốn. Theo cách khác, rượu có công thức (IV) có thể được thu nhận bằng quy trình tổng hợp gồm hai bước từ etyl este (VII). Phản ứng xà phòng hóa (LiOH , nước) của etyl este (VII) thành carboxylat (VIII) tương ứng, sau đó là khử chúng bằng cách xử lý bằng etyl clorofomat với sự có mặt của bazơ (Et_3N) và NaBH_4 , tạo ra khối kết cấu (A-P) có công thức (IV).

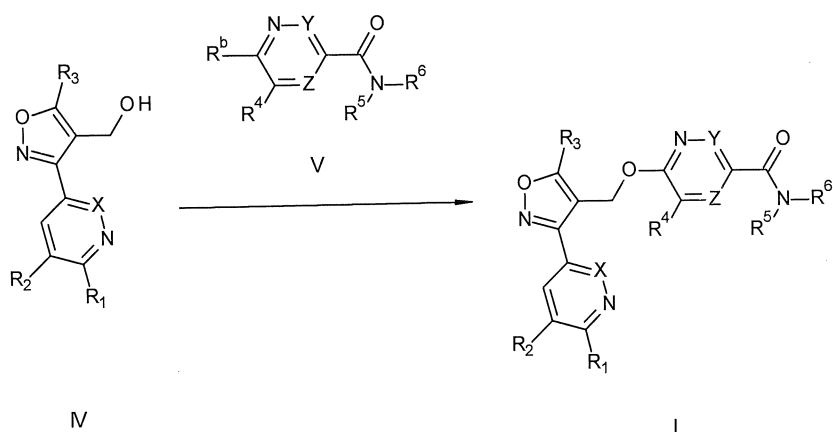
Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như nêu trên, trong đó quy trình này bao gồm:

i) phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III):



hoặc

ii) phản ứng của hợp chất có công thức (IV) với hợp chất có công thức (V):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y và Z là như được xác định trong bản mô tả này và R^a là C_{1-6} -alkyl và R^b là brom, clo hoặc iot.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này để sử dụng làm hoạt chất trị liệu.

Tương tự, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt hơn là để điều trị, bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, hội chứng Rett, hội chứng Prader-Willi, chứng động kinh, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), rối loạn nhiễm sắc thể X dễ gãy, cụ thể hơn là rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, bệnh Alzheimer, triệu chứng tiêu

cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD).

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này để bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt hơn là để điều trị, bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, hội chứng Rett, hội chứng Prader-Willi, chứng động kinh, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), rối loạn nhiễm sắc thể X dễ gãy, cụ thể hơn là rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, bệnh Alzheimer, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD).

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa, đặc biệt hơn là điều trị, bệnh Alzheimer, chứng suy giảm nhận thức mức độ nhẹ (MCI), chứng suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực, rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, hội chứng Rett, hội chứng Prader-Willi, chứng động kinh, rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), rối loạn nhiễm sắc thể X dễ gãy, cụ thể hơn là rối loạn phổ tự kỷ (ASD), hội chứng Angelman, bệnh Alzheimer, triệu chứng tiêu cực và/hoặc nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD), trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này.

Ngoài ra, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) nêu trong bản mô tả này, được điều chế theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả.

Quy trình thử nghiệm

Chuẩn bị màng và thử nghiệm gắn kết

Ái lực của hợp chất với các kiểu phụ của thụ thể GABA_A được xác định bằng thử nghiệm cạnh tranh để gắn kết [³H]flumazenil (85 Ci/mmol; Roche) vào các tế bào

HEK293 biểu hiện các thụ thể có thành phần $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ và $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ của chuột đuôi dài (được chuyển nhiễm ổn định) hoặc của người (được chuyển nhiễm tạm thời).

Lớp tế bào lắng kết được tạo huyền phù trong đệm Krebs-tris (KCl 4,8 mM, CaCl_2 1,2 mM, MgCl_2 1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM; độ pH=7,5; đệm thử nghiệm gắn kết), được làm đồng nhất bằng thiết bị Polytron trong khoảng 20 giây trên nước đá và được ly tâm trong 60 phút ở 4°C (tốc độ 500000 m/s²; Sorvall, rôto: SM24 = 20000 vòng/phút). Lớp tế bào lắng kết được tái tạo huyền phù trong đệm Krebs-tris và được làm đồng nhất bằng thiết bị Polytron trong khoảng 15 giây trên nước đá. Protein được xác định (phương pháp Bradford, Bio-Rad) và các lượng nhỏ có thể tích là 1 mL được chuẩn bị và được bảo quản ở -80°C.

Các thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ được thực hiện với thể tích là 200 mL (đĩa loại 96 lỗ) chứa 100 mL màng tế bào, [³H]-Flumazenil với nồng độ là 1 nM đối với các cấu trúc siêu phân tử $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ và 0,5 nM đối với các cấu trúc siêu phân tử $\alpha 5$ và hợp chất thử nghiệm với nồng độ nằm trong khoảng $10 \cdot 10^{-3} \times 10^{-6}$ M. Sự gắn kết không đặc hiệu được xác định bằng diazepam 10^{-5} M và thường chiếm nhỏ hơn 5% của toàn bộ gắn kết. Các thử nghiệm được ủ đến trạng thái cân bằng trong 1 giờ ở 4°C và được thu hoạch trên bộ lọc GF/C Uni-Filter (Packard) bằng cách lọc sử dụng thiết bị thu hoạch Packard và rửa bằng đệm rửa được giữ lạnh bằng nước đá (Tris 50 mM; độ pH=7,5). Sau khi làm khô, hoạt tính phóng xạ được giữ lại sau khi lọc được phát hiện bằng phương pháp đếm nhấp nháy lỏng. Giá trị K_i được tính toán bằng cách sử dụng Excel-Fit (Microsoft) và là giá trị trung bình của hai lần xác định.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ dưới đây được thử nghiệm trong các thử nghiệm nêu trên, và các hợp chất được ưu tiên được thấy là có giá trị K_i đối với việc đẩy [³H]-Flumazenil ra khỏi các cấu trúc siêu phân tử $\alpha 5$ của thụ thể GABA_A của người là 100 nM hoặc nhỏ hơn. Được ưu tiên nhất là hợp chất có K_i (nM) < 35. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế gắn kết chọn lọc với cấu trúc siêu phân tử $\alpha 5$ so với các cấu trúc siêu phân tử $\alpha 1$, $\alpha 2$ và $\alpha 3$. Kết quả thử nghiệm tiêu biểu, thu được bằng thử nghiệm nhằm xác định ái lực gắn kết vào tế bào HEK293 biểu hiện thụ thể của người (h) được mô tả ở trên, được thể hiện trong bảng dưới đây.

Sự biểu hiện chức năng của thụ thể GABA_A:

Chuẩn bị tế bào trứng *Xenopus*

Các tế bào trứng *Xenopus laevis* ở giai đoạn trưởng thành V-VI được sử dụng để biểu hiện mARN đã tách dòng nuôi cấy mã hóa các cấu trúc siêu phân tử của thụ thể GABA_A. Các tế bào trứng sẵn sàng để vi tiêm ARN được mua từ Ecocyte, Castrop-Rauxel, Đức và được bảo quản trong môi trường Barth biến đổi (thành phần tính theo đơn vị mM: NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 2,4, HEPES 10, MgSO₄ 0,82, CaNO₃ 0,33, CaCl₂ 0,33, độ pH = 7,5) ở 20°C cho đến khi thí nghiệm.

Vi tiêm tế bào trứng *Xenopus*

Các tế bào trứng được đặt vào các đĩa loại 96 lỗ để sử dụng trong thiết bị tự động (Robo-ocyte, MultiChannelSystems, Reutlingen, Đức) để vi tiêm và ghi điện sinh lý. Khoảng 50 nL dung dịch nước chứa các sản phẩm phiên mã ARN đối với các cấu trúc siêu phân tử của thụ thể GABA_A mong muốn được tiêm vào mỗi tế bào trứng. Nồng độ của ARN nằm trong khoảng từ 0,3 đến 16 ng/μL/cấu trúc siêu phân tử và được điều chỉnh trong các thí nghiệm thí điểm để thu được đáp ứng GABA với kích cỡ thích hợp và hiệu quả tối đa của tác nhân điều biến tham chiếu, Beta-CCM (β-CCM), là tác nhân điều biến biến cấu âm tính (NAM) betacarbolin tại vị trí gắn kết benzodiazepin (BZD) của thụ thể GABA_A, hoặc Midazolam, là chất điều biến dị lập thể dương (PAM) benzodiazepin tại vị trí gắn kết benzodiazepin (BZD) của thụ thể GABA_A. Nồng độ của ARN mã hóa cấu trúc siêu phân tử γ2 thường cao hơn 5 đến 10 lần so với các ARN mã hóa các cấu trúc siêu phân tử còn lại. Các tế bào trứng được giữ trong môi trường Barth biến đổi (thành phần tính theo đơn vị mM: NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 4, HEPES 10, MgSO₄ 0,82, CaNO₃ 0,33, CaCl₂ 0,33, độ pH = 7,5) ở 20°C cho đến khi thí nghiệm.

Điện sinh lý học

Các thí nghiệm điện sinh lý được thực hiện vào các ngày 3 đến 5 sau khi vi tiêm mARN. Trong quá trình thí nghiệm, các tế bào trứng được xối (superfuse) ổn định bằng dung dịch chứa (tính theo mM) NaCl 90 mM, KCl 1 mM, HEPES 5 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM (độ pH=7,4). Các tế bào trứng được đâm xuyên bằng hai vi điện cực thủy tinh (điện trở: 0,4 MΩ) được nạp dung dịch chứa KCl 1 M + K-axetat 1,5 M và được kẹp điện áp đến -80 mV. Việc ghi kết quả được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng bằng

cách sử dụng hệ kẹp điện áp hai điện cực Roboocyte (Multichannelsystem). Sau một khoảng thời gian cân bằng ban đầu là 1,5 phút, GABA được thêm vào trong 1,5 phút với nồng độ gây ra khoảng 20% đáp ứng dòng cực đại (EC_{20}). Sau khoảng thời gian nghỉ khác trong 2,5 phút, GABA lại được thêm vào để gây ra đáp ứng có biên độ và hình dạng tương tự. 0,5 phút sau khi bắt đầu thêm lượng GABA thứ hai này, hợp chất thử nghiệm, với nồng độ tương đương với khoảng 30 lần K_i của nó, được thêm vào trong khi GABA vẫn có mặt. Quỹ đạo dòng được ghi lại với tốc độ số hóa là 10 Hz trong khi và ngay trước khi và sau khi thêm GABA.

Mỗi hợp chất và nồng độ được thử nghiệm trên ít nhất 3 tế bào trứng. Các tế bào trứng khác nhau được sử dụng cho các nồng độ hợp chất khác nhau. β -CCM, là tác nhân điều biến biến cấu âm tính, hoặc Midazolam, là chất điều biến dị lập thể dương, được thử nghiệm trên một số (3-6) tế bào trứng trên mỗi đĩa loại 96 lỗ để có đối chứng dương với hiệu quả tối đa. β -CCM ức chế dòng gây ra bởi GABA khoảng 50% (mức tăng $\sim 0,5$), trong khi Midazolam tăng cường dòng gây ra bởi GABA khoảng 150% (mức tăng $\sim 2,5$).

Phân tích dữ liệu

Để phân tích, quỹ đạo dòng đã được số hóa của đáp ứng GABA thứ nhất và thứ hai được chồng lên nhau, và, nếu cần, được thay đổi tỷ lệ đến biên độ cực đại ngang bằng nhau. Tỷ lệ giữa hai đáp ứng này trong khoảng thời gian thêm hợp chất thử nghiệm được tính theo từng điểm. Cực trị của “quỹ đạo tỷ lệ” thu được được lấy làm hiệu quả (“mức tăng”) của hợp chất, được biểu diễn dưới dạng “% điều biến của EC_{20} của GABA” ($100 * (\text{mức tăng} - 1)$). Kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ	K_i h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μM)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
1	0,0048	1,42	42
2	0,0083	1,63	63
3	0,0014	1,41	41
4	0,0073	2,5	150
5	0,0586	3,45	245
6	0,0541	2,67	167

Ví dụ	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
7	0,0256	2,02	102
8	0,0087	1,97	97
9	0,0137	1,62	62
10	0,0189	1,8	80
11	0,0112	1,55	55
12	0,0163	1,74	74
13	0,0144	2,58	158
14	0,0745	2,6	160
15	0,0198	1,55	55
16	0,0192	1,85	85
17	0,0098	1,6	60
18	0,0102	1,59	59
19	0,0052	1,77	77
20	0,0118	1,95	95
21	0,0054	2,19	119
22	0,0108	1,44	44
23	0,0204	1,89	89
24	0,0416	1,63	63
25	0,0094	1,59	59
26	0,0052	1,8	80
27	0,0123	1,54	54
28	0,008	1,52	52
29	0,008	1,81	81
30	0,0124	1,94	94
31	0,0142	2,02	102
32	0,0085	1,79	79
33	0,0116	1,76	76
34	0,0132	1,84	84
35	0,0044	1,82	82
36	0,0058	1,65	65
37	0,0076	1,73	73
38	0,0075	1,84	84
39	0,0146	1,89	89
40	0,0106	1,91	91
41	0,0194	2,04	104
42	0,0089	1,81	81
43	0,0164	1,82	82
44	0,0761	1,54	54
45	0,0066	1,84	84
46	0,0035	1,63	63

Ví dụ	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
47	0,013	1,68	68
48	0,0316	1,74	74
49	0,0136	1,7	70
50	0,0076	1,72	72
51	0,0108	1,57	57
52	0,0289	1,67	67
53	0,0958	1,8	80
54	0,0199	1,86	86
55	0,0086	1,57	57
56	0,0079	1,64	64
57	0,0072	1,64	64
58	0,0161	1,71	71
59	0,0104	1,93	93
60	0,0934	1,99	99
61	0,0071	1,58	58
62	0,0208	1,42	42
63	0,0046	1,79	79
64	0,0176	1,86	86
65	0,0072	1,62	62
66	0,0058	1,69	69
67	0,0118	1,59	59
68	0,0562	1,72	72
69	0,0077	1,86	86
70	0,0012	1,54	54
71	0,0024	1,61	61
72	0,0114	2,3	130
73	0,0528	1,45	45
74	0,0092	1,28	28
75	0,0174	1,89	89
76	0,009	1,92	92
77	0,0052	1,11	11
78	0,0243	1,42	42
79	0,0113	1,96	96
80	0,0132	2,08	108
81	0,0104	1,8	80
82	0,0124	2,01	101
83	0,005	1,96	96
84	0,019	1,54	54
85	0,0063	1,76	76
86	0,017	2,2	120

Ví dụ	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
87	0,0081	1,8	80
88	0,0409	1,68	68
89	0,0131	1,31	31
90	0,0167	1,37	37
91	0,0055	2,4	140
92	0,0132	1,67	67
93	0,0062	1,35	35
94	0,01	1,92	92
95	0,0134	1,67	67
96	0,0072	1,88	88
97	0,0136	1,71	71
98	0,0622	1,76	76
99	0,0068	1,73	73
100	0,0085	1,7	70
101	0,0506	1,82	82
102	0,0207	1,21	21
103	0,079	1,81	81
104	0,0663	1,43	43
105	0,0227	2,01	101
106	0,0603	1,64	64
107	0,0096	1,69	69
108	0,0004	1,2	20
109	0,0008	1,42	42
110	0,0155	1,65	65
111	0,0046	1,89	89
112	0,0065	1,43	43
113	0,0338	1,28	28
114	0,0281	1,74	74
115	0,0516	2,39	139
116	0,0049	1,59	59
117	0,0156	1,99	99
118	0,0123	1,88	88
119	0,031	2,02	102
120	0,0521	2,6	160
121	0,0403	2,09	109
122	0,0264	2,26	126
123	0,0221	2,06	106
124	0,0366	1,47	47
125	0,059	2,42	142
126	0,0498	1,49	49

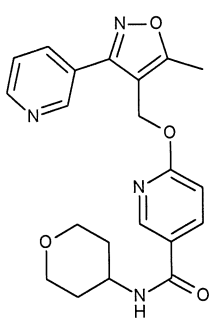
Ví dụ	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
127	0,0228	1,5	50
128	0,0061	2,07	107
129	0,0256	2,56	156
130	0,0304	2,28	128
131	0,026	1,51	51
132	0,0377	1,64	64
133	0,0431	1,95	95
134	0,0208	1,66	66
135	0,0304	1,92	92
136	0,0148	1,54	54
137	0,0254	1,55	55
138	0,0938	1,46	46
139	0,0194	2,52	152
140	0,056	1,13	13
141	0,0495	3,43	243
142	0,0047	1,44	44
143	0,0145	1,2	20
144	0,0136	1,15	15
145	0,029	2,44	144
146	0,01	1,78	78
147	0,0096	1,48	48
148	0,0138	1,77	77
149	0,005	1,37	37
150	0,0167	1,69	69
151	0,0458	1,68	68
152	0,0053	1,85	85
153	0,0055	1,84	84
154	0,01	1,97	97
155	0,0154	1,46	46
156	0,0078	1,98	98
157	0,006	1,76	76
158	0,0182	1,79	79
159	0,0237	1,55	55
160	0,0093	1,42	42
161	0,008	1,6	60
162	0,0112	1,37	37
163	0,0086	1,98	98
164	0,0115	1,95	95
165	0,0026	2,74	174
166	0,0076	1,7	70

Ví dụ	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
167	0,0191	1,64	64
168	0,0324	2,02	102
169	0,0189	1,66	66
170	0,0088	1,6	60
171	0,0181	1,72	72
172	0,0088	1,65	65
173	0,0156	1,68	68
174	0,0088	1,55	55
175	0,0101	1,82	82
176	0,0127	1,64	64
177	0,0397	2,09	109
178	0,0429	1,73	73
179	0,043	1,82	82
180	0,0326	2,73	173
181	0,068	2,47	147
182	0,0596	2,41	141
183	0,0567	3,13	213
184	0,0512	1,96	96
185	0,0707	2,24	124
186	0,0166	1,72	72
187	0,0148	1,88	88
188	0,0207	1,71	71
189	0,0188	1,86	86
190	0,0127	1,63	63
191	0,0112	1,6	60
192	0,003	1,56	56
193	0,001	1,64	64
194	0,0133	1,84	84
195	0,0173	1,78	78

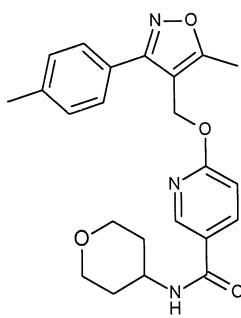
WO2009/071476 mô tả hợp chất tham chiếu RO-159 với vai trò là ví dụ 159, RO-251 với vai trò là ví dụ 251, RO-272 với vai trò là ví dụ 272 và RO-301 với vai trò là ví dụ 301.

WO2009/071477 mô tả hợp chất tham chiếu RO-094 với vai trò là ví dụ 94.

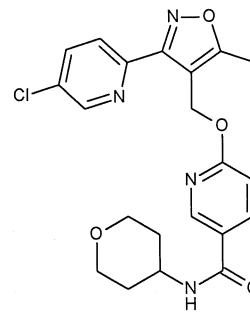
Các ví dụ tham chiếu RE-A và RE-B được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này.



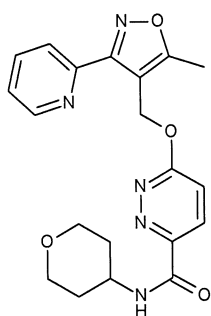
RO-159



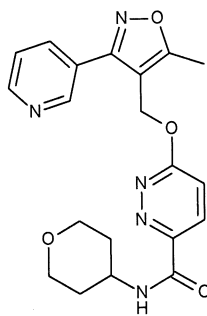
RO-251



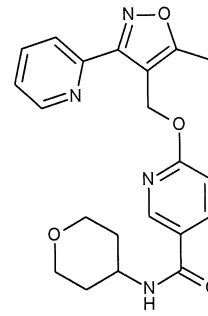
RO-301



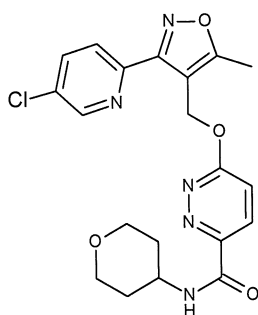
RO-094



RE-A



RO-272



RE-B

Các hợp chất tham chiếu cũng được thử nghiệm về ái lực của chúng đối với thụ thể GABA_A kiểu phụ $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ cũng như về hiệu quả của chúng ở các tế bào trứng biểu hiện quá mức GABA_A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ	Ki $\alpha 5$ của người (μM)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
RO-159	0,028	0,88	- 12%
RO-251	0,001	0,82	- 18%
RO-272	0,001	0,68	- 32%
RO-301	0,0002	0,82	- 18%

Ví dụ	Ki $\alpha 5$ của người (μM)	Mức tăng h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ tế bào trứng	Hiệu quả (GABA) %
RO-094	0,0029	0,82	- 18%
RE-A	0,065	0,97	- 3%
RE-B	0,0004	1,03	+ 3%

Hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc (ví dụ, ở dạng chế phẩm được). Chế phẩm được này có thể được sử dụng bên trong, như qua đường miệng (ví dụ, ở dạng viên nén, viên nén có lớp bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và viên nang gelatin mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc hỗn dịch), qua đường mũi (ví dụ, ở dạng thuốc xịt mũi), qua đường trực tràng (ví dụ, ở dạng thuốc đạn) hoặc dùng cục bộ trong mắt (ví dụ, ở dạng dung dịch, thuốc mỡ, gel hoặc thuốc đặt dạng polyme tan trong nước). Tuy nhiên, việc sử dụng cũng có thể được thực hiện ngoài đường tiêu hóa, như trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong mắt (ví dụ, ở dạng dung dịch tiêm vô trùng).

Hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó có thể được phối chế với chất hỗ trợ vô cơ hoặc hữu cơ trợ về mặt dược lý để tạo ra viên nén, viên nén có lớp bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng, dung dịch tiêm hoặc chế phẩm dùng cục bộ. Lactose, tinh bột ngô hoặc dẫn xuất của nó, đá talc, axit stearic hoặc muối của nó v.v. có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất hỗ trợ như vậy cho viên nén, viên bao đường và viên nang gelatin cứng.

Các chất hỗ trợ thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, chất bán rắn và rượu polyhydric lỏng, v.v..

Các chất hỗ trợ thích hợp để tạo ra dung dịch và xi rô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, saccharose, đường nghịch chuyển, glucoza, v.v..

Các chất hỗ trợ thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, rượu, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật, v.v..

Các chất hỗ trợ thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc dầu hóa rắn, sáp, chất béo, chất bán rắn hoặc rượu polyhydric lỏng, v.v..

Các chất bổ trợ thích hợp cho chế phẩm dùng cục bộ trong mắt là, ví dụ, xyclodextrin, manitol hoặc các chất mang hoặc tá dược khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài ra, chế phẩm dược này có thể chứa chất bảo quản, chất làm tan, chất làm tăng độ nhớt, chất làm ổn định, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương, muối làm thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất che hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa cả các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn phạm vi rộng và tất nhiên sẽ được điều chỉnh phù hợp với các yêu cầu cụ thể trong từng trường hợp cụ thể. Thông thường, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến 20 mg tính theo mỗi kg thể trọng, tốt hơn là từ khoảng 0,5 mg đến 4 mg tính theo mỗi kg thể trọng (ví dụ, khoảng 300 mg mỗi người), tốt hơn là được chia thành 1-3 liều riêng biệt, ví dụ, có thể chứa cùng một lượng như nhau, nếu thích hợp. Trong trường hợp sử dụng cục bộ, chế phẩm có thể chứa thuốc với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 15% khối lượng và liều cần thiết, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 mg, có thể được sử dụng theo một liều đơn mỗi ngày hoặc mỗi tuần, hoặc theo nhiều liều (2 đến 4) mỗi ngày, hoặc theo nhiều liều mỗi tuần. Tuy nhiên, rõ ràng là có thể vượt ra ngoài giới hạn trên hoặc giới hạn dưới nêu trong bản mô tả này khi được chỉ định.

Bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế:

Viên nén có thành phần nêu dưới đây được sản xuất theo cách thông thường:

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức (I)	5	25	100	500
Lactoza khan DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie stearat	1	1	1	1
Tổng	167	167	167	831

Quy trình bào chế

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước đã được tinh chế.
2. Làm khô các hạt ở 50°C.

3. Cho các hạt đi qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Thêm thành phần 5 vào và trộn trong ba phút; nén trên thiết bị nén thích hợp.

Viên nang có thành phần nêu dưới đây được sản xuất:

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức (I)	5	25	100	500
Lactosa ngâm nước	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70
Đá talc	10	15	10	25
Magie Stearat	1	2	2	5
Tổng	200	200	300	600

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Thêm các thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nhồi vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactosa và tinh bột ngô trước tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó là trong thiết bị tán. Hỗn hợp này được đưa trở lại thiết bị trộn; đá talc được thêm vào đó và được trộn đều. Hỗn hợp này được nhồi bằng máy vào các viên nang thích hợp, ví dụ, viên nang gelatin cứng.

Dung dịch tiêm có thành phần nêu dưới đây được sản xuất:

Thành phần	mg/dung dịch tiêm
Hợp chất có công thức (I)	3
Polyetylen Glycol 400	150
Axit axetic	Bổ sung lượng vừa đủ đến độ pH=5,0
Nước dùng cho dung dịch tiêm	Bổ sung đến 1,0 mL

Sáng chế được minh họa dưới đây bằng các ví dụ, nhưng các ví dụ này không nhằm làm giới hạn sáng chế.

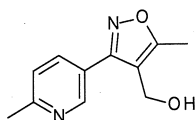
Trong trường hợp các ví dụ điều chế được thu nhận dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh, thì các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể được thu nhận bằng các phương pháp nêu trong bản mô tả này hoặc bằng các phương pháp đã biết đối

với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, sắc ký không đối xứng hoặc kết tinh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Khối kết cấu A

(5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol



a) (3*E*)-6-metylpyridin-3-carbaldehyt oxim

Hydroxylamin (50% khối lượng trong nước, 5,93 mL, 101 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 6-metylnicotinaldehyt (9,86 g, 77,3 mmol) trong metanol (35 mL) trong môi trường nitơ. Huyền phù thu được được khuấy trong 3 giờ ở 40°C và trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Việc cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (10,89 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 137,0 ([M+H]⁺).

b) Etyl 5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

N-closuxinimit (11,7 g, 88,0 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (*E*)-6-metylnicotinaldehyt oxim (10,89 g, 80,0 mmol) trong DMF (95 mL) ở 6°C. Sau khi thêm, màu của hỗn hợp phản ứng thay đổi từ màu vàng sang màu cam và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được làm nóng đến 50°C trong 2 giờ. Huyền phù màu nâu thu được được làm lạnh lại xuống 6°C, sau đó (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat (17,6 g, 96,0 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước (95 mL) được thêm từng giọt vào và huyền phù màu nâu thu được được lọc qua phễu thiêu kết. Phần cặn được rửa bằng nước, sau đó được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (11,80 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): 247,1 ([M+H]⁺).

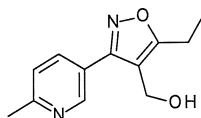
c) (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol

LiAlH₄ (2,55 g, 67,1 mmol) được thêm vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat (11,8 g, 47,9 mmol) trong THF (160 mL) ở

2°C trong môi trường nitơ trong thời gian 20 phút. Sau khi khuấy ở 4°C trong 1,5 giờ, nước (2,61 mL) được thêm cẩn thận vào và hỗn hợp này được khuấy trong 50 phút nữa trước khi được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NaOH (15% khối lượng, 2,61 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi thêm nước (7,8 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, huyền phù thu được được lọc qua phễu thiêu kết, và phần cặn được rửa bằng THF (20 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (9,08 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): 205,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu B

(5-etyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol



a) Etyl 5-etyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

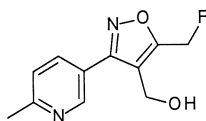
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-6-metylnicotinaldehyt oxim, bằng việc sử dụng etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)pent-2-enoat thay vì (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,81 g, 63%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng. MS (ESI): 261,3 ($[M+H]^+$).

b) (5-etyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A c, etyl 5-etyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat thay vì etyl 5-metyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,44 g, 95%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): 219,2 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu C

(5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol



a) Etyl 4-flo-3-oxo-butanoat

LDA (dung dịch 2,0 M trong xyclohexan/etylbenzen/THF, 59 mL, 118 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa etyl axetat (9,59 g, 10,7 mL, 109 mmol) trong

Et₂O khan (100 mL) trong môi trường argon ở -78°C (bể CO₂-axeton) trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C, sau đó etyl 2-floaxetat (10,5 g, 9,62 mmol) được thêm vào trong 15 phút. Bể CO₂-axeton được bỏ đi và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào dung dịch nước HCl lạnh (10% khối lượng, 100 mL) và được chiết bằng Et₂O (3 x 50 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và được làm bay hơi ở 35°C bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm (650 mbar-200 mbar). Dịch lỏng không màu thu được được tinh chế bằng cách chưng cất ở áp suất giảm bằng cách sử dụng cột Vigreux 30 cm. Các phân đoạn được thu tại 13 mbar ở 71°C (nhiệt độ hơi) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12,67 g, 86,4%) dưới dạng dịch lỏng không màu. MS (ESI): 149,1 ([M+H]⁺).

b) Ethyl 5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

N-closuxinimit (1,10 g, 8,08 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (*E*)-6-methylnicotinaldehyt oxim (1,00 g, 7,34 mmol) trong THF khan (6,7 mL) ở 6°C. Sau 30 phút, hỗn hợp này được làm nóng đến 50°C trong 1 giờ, sau đó tất cả dung môi đều được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được (clo-oxim) được hòa tan trong EtOH (6,7 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Trong một bình khác, Et₃N (2,05 mL, 14,7 mmol) được thêm vào dung dịch chứa etyl 4-flo-3-oxobutanoat (1,65 g, 7,34 mmol) trong THF (6,6 mL) và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, huyền phù này được làm lạnh xuống 0°C và huyền phù chứa clo-oxim trong EtOH đã được điều chế trước đó được thêm từ từ vào thông qua ống thông. Huyền phù màu vàng thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1 g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 265,2 ([M+H]⁺).

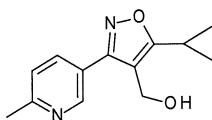
c) (5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol

DIBAL-H (1,0 M trong toluen, 1,84 mL, 1,84 mmol) được thêm từng giọt vào huyền phù đã khuấy chứa etyl 5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat (404 mg, 1,53 mmol) trong toluen khan (4 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở -78°C trong 30 phút trước khi được làm dừng bằng cách thêm EtOAc (0,5 mL). Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C , và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (5 mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 20 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (30 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (193 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 223,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Khối kết cấu D

(5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol



a) Ethyl 5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

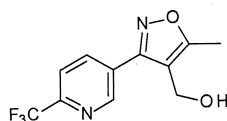
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-6-metylnicotinaldehyt oxim, bằng việc sử dụng (*Z*)-ethyl 3-xyclopropyl-3-(pyrolidin-1-yl)acrylat thay vì (*E*)-ethyl 3-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (0,215 g, 43%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng. MS (ESI): 273,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A c, ethyl 5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat thay vì ethyl 5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (0,52 g, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 231,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Khối kết cấu E

(5-metyl-3-(6-(triflometyl)-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol



a) (3*E*)-6-(triflometyl)pyridin-3-carbaldehyt oxim

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A a, 6-(triflometyl)pyridin-3-carboxaldehyt thay vì 6-metylnicotinaldehyt được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (10,94 g, 96%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 191,1 ($[M+H]^+$).

b) Etyl 5-metyl-3-(6-(triflometyl)-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat, bằng việc sử dụng (3*E*)-6-(triflometyl)pyridin-3-carbaldehyt oxim thay vì (*E*)-6-metylnicotinaldehyt oxim, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (7,95 g, 96%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 301,1 ($[M+H]^+$).

c) Axit 5-metyl-3-(6-(triflometyl)-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylic

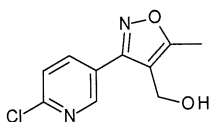
LiOH·H₂O monohydrat (2,03 g, 48,4 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa etyl 5-metyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat (5,91 g, 19,7 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (21 mL), MeOH (21 mL) và nước (21 mL) ở 0°C. Bể nước đá được bỏ đi và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại xuống 0°C, sau đó được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric (5% khối lượng) đến độ pH~5 (tạo thành chất kết tủa). Các dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm. Huyền phù nước thu được được làm lạnh xuống 0°C, sau đó được lọc trên phễu thiêu kết. Chất rắn thu được được rửa bằng nước lạnh như đá (50 mL) và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (4,88 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 273,1 ($[M+H]^+$).

d) (5-metyl-3-(6-(triflometyl)-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu H c, axit 5-metyl-3-(6-(triflometyl)-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylic thay vì axit 3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (3,87 g, 84%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 259,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu F

(3-(6-clo-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol



a) (*E*)-6-clonicotinaldehyt oxim

Hydroxylamin hydroclorua (73,6 mg, 1,06 mmol) và triaxit kali phosphat (75 mg, 0,353 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 6-clonicotinaldehyt (100 mg, 0,706 mmol) trong axetonitril (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi thêm nước (0,2 mL). Sau 1 giờ, huyền phù thu được được pha loãng bằng nước (5 mL) và chất rắn được thu lại bằng cách lọc trên phễu thiêu kết, sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (57 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 157,0 ($[M+H]^+$).

b) Ethyl 3-(6-clopyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-carboxylat

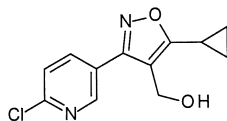
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-ethyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat, bằng việc sử dụng (*E*)-6-clonicotinaldehyt oxim thay vì (*E*)-6-metylnicotinaldehyt oxim, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (92 mg, 78%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 267,1 ($[M+H]^+$).

c) (3-(6-clopyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)metanol

DIBAL-H (1,0 M trong hexan, 0,924 mL, 0,924 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 3-(6-clopyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-carboxylat (77 mg, 0,289 mmol) trong THF khan (2 mL) ở 0°C. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4,5 giờ trước khi được làm lạnh lại xuống 0°C (bể nước đá) và được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước Na/K tartrat (10% khối lượng, 7 mL). Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng (bể nước đá được bỏ đi) trong 30 phút, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Sau khi thêm dung dịch nước NH₄Cl (20% khối lượng, 3 mL) và dung dịch nước HCl (1,0 M, 1 mL), lớp nước được tách và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (48 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 225,0 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu G

(3-(6-clo-3-pyridyl)-5-xyclopropyl-isoxazol-4-yl)metanol



a) Etyl 3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-carboxylat

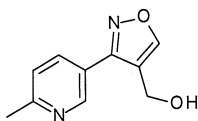
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-6-clonicotinaldehyt oxim, bằng việc sử dụng (*Z*)-etyl 3-xyclopropyl-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat thay vì (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (317 mg, 85%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 293,1 ($[M+H]^+$).

b) (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-xyclopropyl-isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu F c, etyl 3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-carboxylat thay vì etyl 3-(6-clopyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (177 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 251,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu H

(3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol



a) Etyl 3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-6-metylnicotinaldehyt oxim, bằng việc sử dụng etyl (*E*)-3-(dimethylamino)prop-2-enoat thay vì (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (2,45 g, 57%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): 233,1 ($[M+H]^+$).

b) Axit 3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylic

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu E c, etyl 3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylat thay vì etyl 5-metyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-

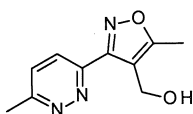
yl)isoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,48 g, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 205,0 ($[M+H]^+$).

c) (3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol

Trietylamin (1,1 mL, 7,9 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa axit 3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylic (1,48 g, 7,25 mmol) trong THF khan (24 mL). Dung dịch thu được được làm lạnh xuống -15°C (NaCl/bể nước đá) trước khi dung dịch chứa etyl clorofomat (0,73 mL, 7,6 mmol) trong THF (4 mL) được thêm từng giọt vào. Sau 2 giờ, chất kết tủa màu trắng tạo thành được lọc qua phễu thiêu kết và chất rắn thu được được rửa bằng lượng THF tối thiểu. Dịch lọc được làm lạnh lại xuống -15°C (NaCl/bể nước đá) và dung dịch chứa NaBH_4 (686 mg, 18,1 mmol) trong nước (16 mL) được thêm từng giọt vào. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Lượng bổ sung của NaBH_4 (137 mg, 3,62 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NaOH (2,0 M, 30 mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 160 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (606 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 191,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu I

(5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol



a) (*E*)-6-metylpyridazin-3-carbaldehyt oxim

Hydroxylamin hydroclorua (551 mg, 7,93 mmol), sau đó là dung dịch nước NaOH (2,0 M, 9,2 mL, 18,4 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa 6-metylpyridazin-3-carbaldehyt (880 mg, 7,21 mmol) trong EtOH (1,25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được xử lý bằng axit axetic đến độ pH~5. Chất kết tủa tạo thành được thu lại bằng cách lọc và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (943 mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 138,1 ($[M+H]^+$).

b) Ethyl 5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

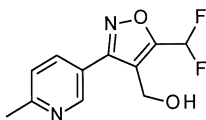
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (*E*)-6-methylpyridazin-3-carbaldehyt oxim thay vì (*E*)-6-methylnicotinaldehyt oxim được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,15 g, 67%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu nâu. MS (ESI): 248,1 ($[M+H]^+$).

c) (5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol

Ethyl 5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat (1,0 g, 4,04 mmol), sau đó là NaBH_4 (1,22 g, 32,4 mmol, thêm từng phần), được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa canxi clorua (1,8 g, 16,2 mmol) trong hỗn hợp gồm THF khan (50 mL) và EtOH (33 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại xuống 0°C và được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm và lớp nước thu được được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 20% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (407 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 206,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu J

(5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol

a) (*Z*)-4,4-diflo-3-pyrolidin-1-yl-but-2-enoat

Pyrolidin (1,4 mL, 16,9 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 4,4-diflo-3-oxobutanoat (1,6 mL, 15,5 mmol) trong cyclohexan (11 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 110°C qua đêm bằng cách sử dụng bể Dean-Stark trước khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc trực tiếp qua miếng Na_2SO_4 và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,49 g, 62%) dưới dạng chất dầu màu nâu. MS (ESI): 220,2 ($[M+H]^+$).

b) Ethyl 5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylat

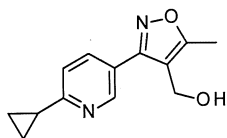
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (3*E*)-6-metylpyridin-3-carbaldehyt oxim, bằng việc sử dụng ethyl (*Z*)-4,4-diflo-3-pyrolidin-1-yl-but-2-enoat thay vì (*E*)-ethyl 3-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (362 mg, 58%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu cam. MS (ESI): 283,2 ($[M+H]^+$).

c) (5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol

DIBAL-H (1,0 M trong toluen, 3,2 mL, 3,2 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 5-(diflometyl)-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat (0,490 g, 1,56 mmol) trong toluen khan (16 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 3,5 giờ trước khi thêm lượng bổ sung của DIBAL-H (1,0 M trong toluen, 0,78 mL, 0,78 mmol) vào. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng cẩn thận bằng cách thêm dung dịch nước Na/K tartrat (10% khối lượng, 10 mL). Hỗn hợp hai pha này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy mạnh trong 1 giờ trước khi được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (5 mL) và nước muối (5 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 70% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (165 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 241,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu K

(3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol

a) (*Z*)-*N*-((6-bromopyridin-3-yl)metylidene)hydroxylamin

Triethylamin (33,0 mL, 242 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa hydroxylamin hydroclorua (11,0 g, 161 mmol) trong EtOH (300mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi thêm 6-bromo-pyridin-3-carbaldehyt (15,0 g, 80,6 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 1 giờ, sau đó tất cả các chất dễ bay hơi đều được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới

áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (2 x 200 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, 10% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12,5 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 201,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) Ethyl 3-(6-bromo-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, (Z)-N-((6-bromopyridin-3-yl)methyliden)hydroxylamin thay vì (E)-6-metylnicotinaldehyt oxim được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (16 g, 86%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu nâu. MS (ESI): 311,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) Ethyl 3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat

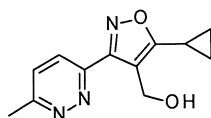
Ethyl 3-(6-bromo-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat (8,00 g, 25,7 mmol), axit xyclopropyl boronic (8,80 g, 102 mmol), K_3PO_4 (19,0 g, 90 mmol), trixyclohexylphosphin (2,89 g, 10,2 mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,16 g, 5,14 mmol) được cho vào bình đáy tròn. Bình này được loại khí bằng cách luân phiên tháo xả và nạp đầy argon lại. Dung dịch chứa toluen/nước với tỷ lệ 10:1 đã được loại khí trước đó (264 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được được súc rửa bằng argon trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ trước khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc trực tiếp qua miếng xelit. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, 10% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5,5 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 272,7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

d) (3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol

LiAlH_4 (1,0 M trong THF, 13,7 mL, 13,7 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat (2,7 g, 11,4 mmol) trong THF khan (20 mL) ở -10°C . Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C trước khi được làm dừng bằng cách thêm natri sulfat decahydrat. Hỗn hợp phản ứng được lọc trực tiếp qua miếng xelit. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,8 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 236,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Khối kết cấu L

(5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol



Etyl 5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu A b, 6-metylpyridazin-3-carbaldehyt oxim, bằng việc sử dụng etyl 3-xyclopropyl-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylat thay vì (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (352 mg, 42%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu cam. MS (ESI): 274,1 ($[M+H]^+$).

Axit 5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylic

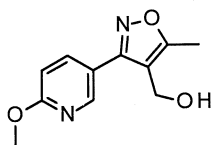
Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu E c, etyl 5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat thay vì etyl 5-metyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (260 mg, 95%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): 246,1 ($[M+H]^+$).

(5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu H c, axit 5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylic thay vì axit 3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (85 mg, 47%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu cam. MS (ESI): 232,1 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu M

(3-(6-metoxi-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol

a) (3*E*)-6-metoxypyridin-3-carbaldehyt oxim

Nước lạnh như đá (11 mL) và hydroxylamin hydroclorua (836 mg, 12 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa 6-metoxypyridin-3-carbaldehyt (1,50 g, 10,9 mmol) trong etanol (2 mL) trong môi trường argon. Sau 10 phút, dung dịch nước NaOH (2,0 M, 13,9 mL, 27,9 mmol) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch không màu thu được được xử lý bằng axit axetic đến độ pH~5 (tạo thành chất kết tủa màu trắng). Chất kết tủa tạo thành được thu lại bằng cách lọc và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,47 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 153,1 ($[M+H]^+$).

b) Ethyl 3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxylat

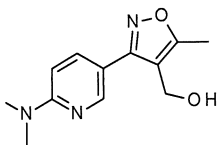
N-closuxinimit (1,4 g, 10,5 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (3*E*)-6-metoxypyridin-3-carbaldehyt oxim (1,45 g, 9,53 mmol) trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ trước khi thêm (*E*)-ethyl 3-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoat (2,1 g, 11,4 mmol). Hỗn hợp này được làm nóng đến 50°C qua đêm để thu được dung dịch màu nâu trong suốt, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (75 mL) và được rửa bằng nước (75 mL) và nước muối (75 mL), được làm khô ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 30% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,31 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 263,1 ($[M+H]^+$).

c) (3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)metanol

$LiAlH_4$ (466 mg, 12,3 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxylat (2,3 g, 8,77 mmol) trong THF khan (30 mL) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi được làm lạnh lại xuống 0°C và được làm dừng cẩn thận bằng cách thêm nước (0,5 mL). Sau khi sự tạo khí kết thúc, dung dịch nước NaOH (4,0 M, 0,5 mL) được thêm vào, sau đó là nước (1,5 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Huyền phù màu vàng nhạt thu được được lọc trên phễu thiêu kết và phần cặn được rửa bằng THF. Dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,44 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 221,2 ($[M+H]^+$).

Khối kết cấu N

(3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)metanol



a) (3*E*)-6-(dimethylamino)pyridin-3-carbaldehyt oxim

Nước lạnh như đá (11 mL) và hydroxylamin hydroclorua (871 mg, 12,5 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa 6-(dimethylamino)pyridin-3-carbaldehyt (1,71 g, 11,4 mmol) trong etanol (2 mL) trong môi trường argon. Sau 10 phút, dung dịch nước NaOH (2,0 M, 14,5 mL, 29,1 mmol) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch không màu thu được được xử lý bằng axit axetic đến độ pH~5 (tạo thành chất kết tủa màu trắng), sau đó được pha loãng bằng nước (15 mL). Sau khi khuấy trong 15 phút, chất kết tủa được thu lại bằng cách lọc trên phễu thiêu kết, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không cao. Chất rắn thu được được nghiền trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ và heptan với tỷ lệ 1:1 (30 mL), sau đó được lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,54 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 166,2 ([M+H]⁺).

b) Etyl 3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat

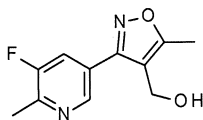
N-closuxinimit (0,967 g, 7,24 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (3*E*)-6-(dimethylamino)pyridin-3-carbaldehyt oxim (1,09 g, 6,58 mmol) trong DMF (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 50°C trong 3 giờ trước khi được làm nguội lại xuống nhiệt độ trong phòng, và (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat (1,45 g, 7,9 mmol) được thêm theo một phần vào. Hỗn hợp này được làm nóng lại đến 50°C qua đêm để thu được dung dịch màu nâu trong suốt. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,632 g, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 276,2 ([M+H]⁺).

c) (3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol

LiAlH₄ (42,5 mg, 1,12 mmol) được thêm cẩn thận vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxylat (220 mg, 0,799 mmol) trong THF khan (5 mL) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ trước khi được làm dừng cẩn thận bằng cách thêm nước (0,05 mL). Sau khi sự tạo khí kết thúc, dung dịch nước NaOH (4,0 M, 0,05 mL) được thêm vào, sau đó là nước (0,150 mL), và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù đặc màu vàng nhạt thu được được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng THF. Dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (140 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 234,2 ([M+H]⁺).

Khối kết cấu O

(3-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl)metanol



a) (3*E*)-5-flo-6-metyl-pyridin-3-carbaldehyt oxim

Nước lạnh như đá (4,3 mL) và hydroxylamin hydroclorua (247 mg, 3,56 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa 5-flo-6-metyl-pyridin-3-carbaldehyt (450 mg, 3,23 mmol) trong etanol (0,7 mL) trong môi trường argon. Sau 10 phút, dung dịch nước NaOH (2,0 M, 4,12 mL, 8,25 mmol) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch không màu thu được được xử lý bằng axit axetic đến độ pH~5 (tạo thành chất kết tủa màu trắng). Sau khi khuấy trong 15 phút, chất kết tủa được thu lại bằng cách lọc trên phễu thiêu kết, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (383 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI):155,1 ([M+H]⁺).

b) Ethyl 3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat

N-closuxinimit (329 mg, 2,47 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (3*E*)-5-flo-6-metyl-pyridin-3-carbaldehyt oxim (380 mg, 2,47 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5

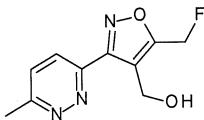
giờ trước khi thêm (*E*)-ethyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat (452 mg, 2,47 mmol) vào. Hỗn hợp này được làm nóng đến 50°C qua đêm để thu được dung dịch màu nâu trong suốt. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 30% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (475 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 265,2 ([M+H]⁺).

c) (3-(5-fluor-6-methylpyridin-3-yl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl)metanol

LiAlH₄ (94,5 mg, 2,49 mmol) được thêm cẩn thận vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 3-(5-fluor-6-methyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxylat (470 mg, 1,78 mmol) trong THF khan (10 mL) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi được làm lạnh lại xuống 0°C và được làm dừng cẩn thận bằng cách thêm nước (0,1 mL). Sau khi sự tạo khí kết thúc, dung dịch nước NaOH (4,0 M, 0,1 mL) được thêm vào, sau đó là nước (0,35 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Huyền phù màu vàng nhạt thu được được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng THF. Dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 5% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (221 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 223,2 ([M+H]⁺).

Khối kết cấu P

(5-(flometyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol



a) Ethyl (*E*)-4-fluor-3-pyrrolidin-1-yl-but-2-enoat

Pyrrolidin (0,60 mL, 7,22 mmol), sau đó là lượng chất xúc tác của axit p-toluensulfonic monohydrat (64,2 mg, 0,338 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đã khuấy chứa ethyl 4-fluor-3-oxo-butanoat (1,0 g, 6,75 mmol) trong xyclohexan (10 mL) (thận trọng: tỏa nhiệt). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó bình đáy được trang bị bể Dean-Stark và được đun hồi lưu qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó tất cả các chất dễ bay hơi đều được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm. Phần cặn thô thu được (chất dầu màu cam) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) Ethyl 5-(flometyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat

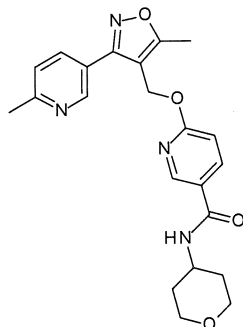
N-closuxinimit (375 mg, 2,81 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa (*E*)-6-methylpyridazin-3-carbaldehyt oxim (350 mg, 2,55 mmol) trong DMF (5 mL) ở 6°C. Sau khi thêm, màu của hỗn hợp phản ứng thay đổi từ màu vàng sang màu cam và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được làm nóng đến 50°C trong 2 giờ. Huyền phù màu nâu thu được được làm lạnh lại xuống 6°C, sau đó dung dịch chứa ethyl (*E*)-4-flo-3-pyrolidin-1-yl-but-2-enoat (685 mg, 3,06 mmol, độ tinh khiết 90%) trong DMF (1,0 mL) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 40 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (498 mg, 74%) dưới dạng chất dầu màu cam. MS (ESI): 266,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) (5-(flometyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol

DIBAL-H (1,0 M trong toluen, 5,63 mL, 5,63 mmol) được thêm từng giọt vào huyền phù đã khuấy chứa ethyl 5-(flometyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-carboxylat (498 mg, 1,88 mmol) trong toluen khan (16 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, sau đó được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NaOH (1,0 M, 15 mL), sau đó là EtOAc (20 mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 40 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (105 mg, 25%) dưới dạng chất bột màu vàng nhạt. MS (ESI): 224,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 1

6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat

NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 286 mg, 7,15 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A, 1,39 g, 6,81 mmol) trong THF khan (30 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút trước khi được làm lạnh lại xuống 0°C. Metyl 6-clonicotinat (1,28 g, 7,49 mmol) được thêm vào trong khoảng thời gian 5 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp gồm dung dịch nước axit xitric (5% khối lượng, 30 mL) và nước đá, sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 30% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,07 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 340,2 ([M+H]⁺).

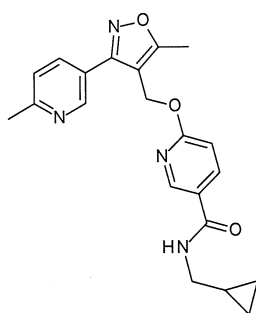
b) 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit

Trimetyl nhôm (dung dịch 2,0 M trong heptan, 0,60 mL, 1,2 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch đã khuấy chứa tetrahydropyran-4-amin (119 mg, 1,18 mmol) trong 1,4-dioxan khan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dung dịch chứa metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat (100 mg, 0,295 mmol) trong 1,4-dioxan khan (5 mL) được thêm từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90°C trong 2 giờ trước khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào hỗn hợp gồm nước đá và dung dịch nước Na/K tartrat (10% khối

lượng, 20 mL). Sau khi khuấy mạnh 20 phút, hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 30 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 3% MeOH trong CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (89 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng MS (ESI): 409,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 2

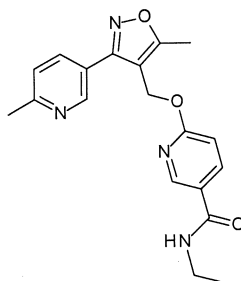
N-(xyclopropylmetyl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1b, methyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat, bằng việc sử dụng xyclopropylmetanamin thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (60 mg, 54%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 379,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 3

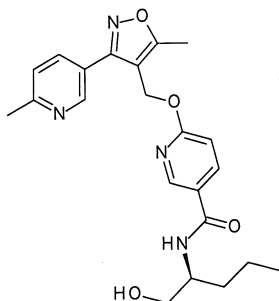
N-etyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1b, methyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat, bằng việc sử dụng etylamin thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (62 mg, 60%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 353,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 4

(*S*)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamit



a) Axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

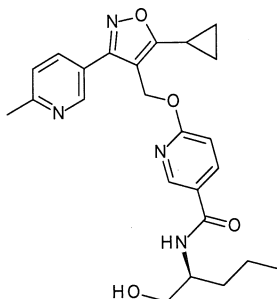
LiOH (335 mg, 14,0 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat (1,43 g, 3,49 mmol, độ tinh khiết 83%) trong hỗn hợp gồm THF (10 mL), MeOH (10 mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước axit xitric (5% khối lượng, 20 mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 mL) và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Huyền phù thu được được lọc trên phễu thiêu kết và chất rắn thu được được rửa bằng nước lạnh như đá (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,08 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 326,1 ([M+H]⁺).

b) (*S*)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamit

N,N-diisopropyletylamin (0,248 mL, 1,42 mmol), sau đó là TBTU (109 mg, 0,341 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic (92 mg, 0,284 mmol) và (*S*)-2-aminopentan-1-ol (44 mg, 0,426 mmol) trong DMF khan (3 mL). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 95% đến 100% EtOAc trong heptan, sau đó là 5% MeOH trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (67 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 411,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 5

6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1a, (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (632 mg, 71%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 366,2 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

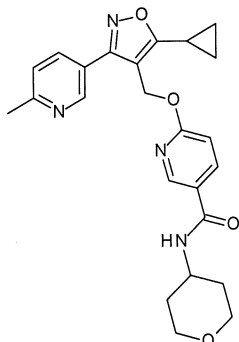
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4a, metyl 6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (632 mg, 71%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 352,2 ($[M+H]^+$).

c) 6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*)-1-(hydroxylmetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (96 mg, 96%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 437,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 6

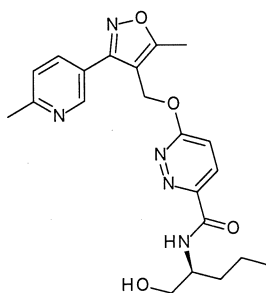
6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (64 mg, 63%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 435,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 7

(*S*)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat

NaH (55% trong dầu khoáng, 40,0 mg, 0,999 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A, 170 mg, 0,832 mmol) trong THF khan (6 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, metyl 6-

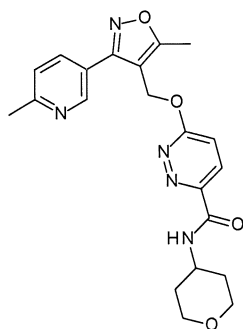
clopyridazin-3-carboxylat (187 mg, 1,08 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được giữ ở 0°C qua đêm bằng cách sử dụng bể nước đá đang tan băng. Sau khi thêm lượng bổ sung của metyl 6-clopyridazin-3-carboxylat (187 mg, 1,08 mmol) và NaH (55% trong dầu khoáng, 40,0 mg, 0,999 mmol), hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội lại xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước và nước đá và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 5% đến 100% EtOAc trong heptan, sau đó là 5% MeOH trong EtOAc), để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (132 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 341,1 ([M+H]⁺).

b) (S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid

(S)-2-aminopentan-1-ol (25,5 mg, 0,247 mmol) và 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-en (17,2 mg, 0,123 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat (70 mg, 0,206 mmol) trong toluen (0,5 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ trước khi thêm lượng bổ sung của (S)-2-aminopentan-1-ol (25,5 mg, 0,247 mmol) vào. Sau 16 giờ, dung dịch thu được được cô trong chân không để tạo ra chất dầu màu nâu, chất này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 412,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 8

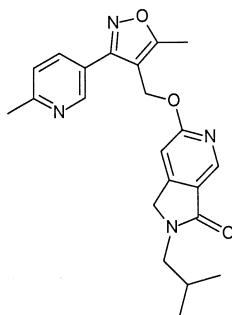
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, methyl 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì axit 6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (6 mg, 8%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 9

2-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on

Isobutylamin (0,323 mL, 3,22 mmol), axit clohydric (dung dịch 4,0 M trong 1,4-dioxan, 0,771 mL, 3,08 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (891 mg, 4,2 mmol) được thêm vào huyền phù chứa axit 6-clo-4-formylnicotinic (520 mg, 2,8 mmol) trong axit axetic (1,12 mL, 19,6 mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó được làm nóng đến 60°C trong 5 giờ. Sau thời gian này, phần thứ hai của isobutylamin (0,225 mL, 2,24 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (475 mg, 2,24 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ nữa. Hỗn hợp này được pha loãng bằng

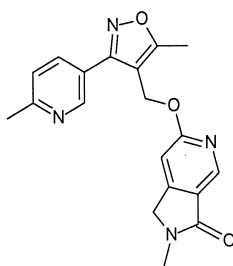
EtOAc (30 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 (dung dịch 1,0 M, 30 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (438 mg, 70%). MS (ESI): 410,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) 2-isobutyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

(5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A, 107 mg, 0,524 mmol), 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (177 mg, 0,786 mmol), Cs_2CO_3 (333 mg, 1,02 mmol), *rac*-2-(di-tert-butylphosphino)-1,1'-binaphtyl (20,9 mg, 52,4 μmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9,41 mg, 41,9 μmol) được cho vào bình đáy tròn. Bình này được loại khí bằng cách luân phiên tháo xả và nạp đầy argon lại trước khi thêm toluen khan (2,0 mL) vào. Hỗn hợp này được súc rửa bằng argon trong 15 phút, sau đó được khuấy ở 90°C trong 18 giờ trước khi được cô trong chân không. Phần cặn dầu thô màu nâu thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 30% đến 100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (166 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 393,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 10

2-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-metyl-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3-on

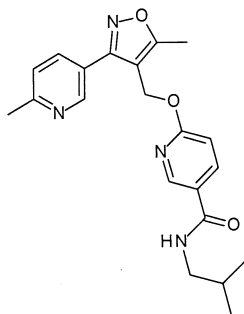
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng metylamin thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (408 mg, 69%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 183,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) 2-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol, bằng việc sử dụng 6-clo-2-metyl-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (89 mg, 78%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 351,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 11

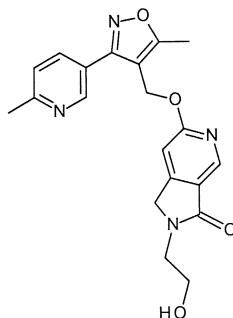
N-isobutyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)nicotinamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng isobutylamin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (67 mg, 74%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 381,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 12

2-(2-hydroxyetyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng 2-aminoethanol thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (466 mg, 81%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 213,1 ($[M+H]^+$).

b) 2-(6-clo-3-oxo-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2-yl)ethyl axetat

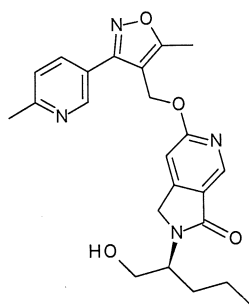
Axetic anhydrit (0,360 mL, 3,81 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa 6-clo-2-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on (270 mg, 1,28 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60°C trong 2 giờ trước khi được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (369 mg, 100%, độ tinh khiết 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 255,0 ($[M+H]^+$).

c) 2-(2-hydroxyethyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 2-(6-clo-3-oxo-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2-yl)ethyl axetat thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (12 mg, 12%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 381,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 13

(S)-2-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-((1S)-1-(hydroxymetyl)butyl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng (S)-2-aminopentan-1-ol thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất

nêu ở tiêu đề (693 mg, 100%, độ tinh khiết 50%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu nâu nhạt. MS (ESI): 253,1 ($[M+H]^+$).

b) ((2*S*)-2-(6-clo-3-oxo-1*H*-pyrolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)pentyl) axetat

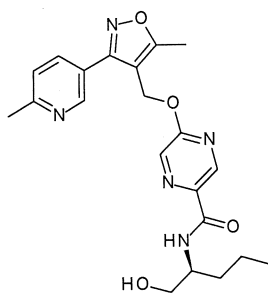
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 12b, 6-clo-2-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)-1*H*-pyrolo[3,4-*c*]pyridin-3-on thay vì 6-clo-2-(2-hydroxyetyl)-1*H*-pyrolo[3,4-*c*]pyridin-3-on được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (560 mg, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 297,1 ($[M+H]^+$).

c) (*S*)-2-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1*H*-pyrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng ((2*S*)-2-(6-clo-3-oxo-1*H*-pyrolo[3,4-*c*]pyridin-2-yl)pentyl) axetat thay vì 6-clo-2-isobutyl-1*H*-pyrolo[3,4-*c*]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (140 mg, 73%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 423,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 14

N-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



a) Metyl 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylat

Cs_2CO_3 (491 mg, 1,51 mmol), sau đó là metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (195 mg, 1,13 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A, 154 mg, 0,754 mmol) trong axetonitril (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi được pha loãng bằng EtOAc (15 mL) và được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 (1,0 M, 15 mL), nước (15 mL) và nước muối (15 mL). Các lớp nước được chiết bằng EtOAc 15

mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silicagel, 30% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (199 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng MS (ESI): 341,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) Axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic

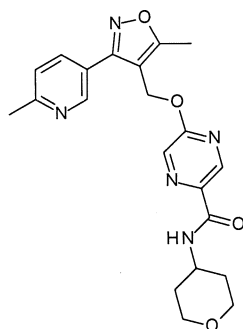
LiOH monohydrat (773 mg, 18,4 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa methyl 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylat (2,09 g, 6,14 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (17 mL), MeOH (17 mL) và nước (17 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút trước khi được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước axit xitric (5% khối lượng, 20 mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 mL) và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Huyền phù thu được được lọc trên phễu thiêu kết và chất rắn thu được được rửa bằng nước lạnh như đá (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,47 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 327,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) *N*-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid

N,N-diisopropyletylamin (136 μL , 0,78 mmol), sau đó là TBTU (60 mg, 0,19 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic (51 mg, 0,16 mmol) và (*S*)-2-aminopentan-1-ol (24 mg, 0,23 mmol) trong DMF (1 mL). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 80% đến 100% EtOAc trong heptan, sau đó là 5% MeOH trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (60 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 412,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 15

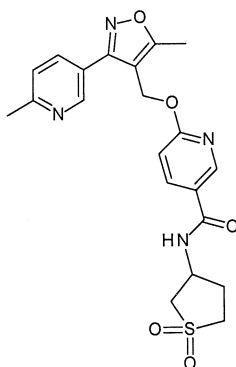
5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (52 mg, 92%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 16

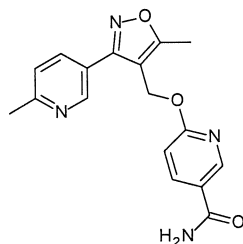
N-(1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1,1-dioxothiolan-3-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (66 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 443,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 17

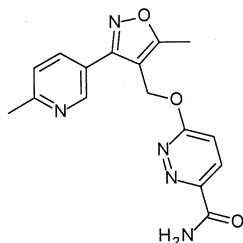
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamit



1,1'-carbonyldiimidazol (56,2 mg, 0,347 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic (86,8 mg, 0,267 mmol) trong DMF khan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60°C trong 1 giờ trước khi được làm nguội lại xuống nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, amoni hydroxit (25% khối lượng, 0,416 mL, 2,67 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, Isolute® được thêm vào và huyền phù rắn thu được được làm khô trong chân không, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (70 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 325,1 ([M+H]⁺).

Ví dụ 18

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit

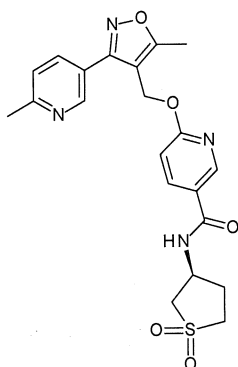


NaH (60% trong dầu khoáng, 12,7 mg, 0,317 mmol) được thêm vào huyền phù chứa (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A, 54 mg, 0,226 mmol) và 6-clopyridazin-3-carbonitril (44,3 mg, 0,317 mmol) trong THF (2 mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, DMF (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ nữa. Dung dịch nước NaOH (1,0 M, 0,529 mL, 0,529 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước axit xitric (5% khối lượng, 2 mL) vào, sau đó thêm dung dịch nước NaHCO₃ 1,0 M để điều chỉnh độ pH đến ~7. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL) và các chiết phẩm hữu cơ

gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 5% MeOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (17 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 326,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 19

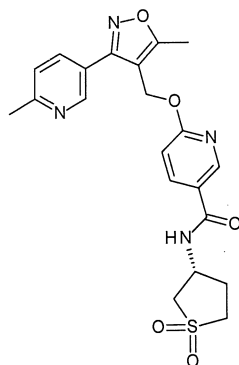
N-(((3*S*)-1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-(((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-(((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1,1-dioxothiolan-3-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triệt quang (66 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 443,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Việc tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Chiralcel OD) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng (+) (16 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 443,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 20

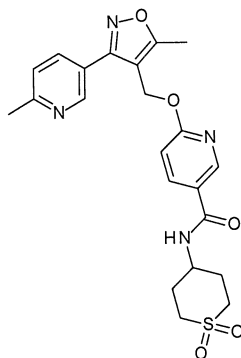
N-(((3*R*)-1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-(((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 19, việc tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Chiralcel OD) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng (-) (16 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 443,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 21

N-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



a) 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydrothiopyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit

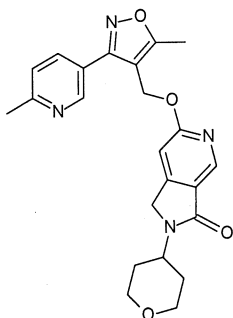
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydrothiopyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (136 mg, 91%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 425,2 ($[M+H]^+$).

b) *N*-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit

Oxone® (353 mg, 0,575 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydrothiopyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit (122 mg, 0,287 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (3 mL) và nước (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, huyền phù được bazơ hóa bằng cách thêm dung dịch nước Na₂CO₃ (0,5 M, 4 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Huyền phù này được lọc qua phễu thiêu kết và chất rắn thu được được rửa bằng nước (5 mL) và TBME (2 mL), sau đó được làm khô trong chân không cao, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (118 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 457,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 22

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrololo[3,4-*c*]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-tetrahydropyran-4-yl-1H-pyrololo[3,4-*c*]pyridin-3-on

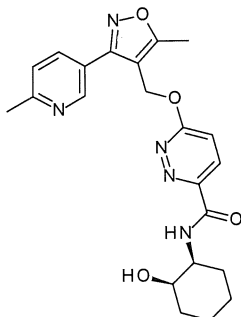
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (544 mg, 75%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 253,1 ([M+H]⁺).

b) 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrololo[3,4-*c*]pyridin-3(2H)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 6-clo-2-tetrahydropyran-4-yl-1H-pyrololo[3,4-*c*]pyridin-3-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrololo[3,4-*c*]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (99 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 421,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 23

N-((1*S*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) 4-((6-clopyridazin-3-yloxy)metyl)-5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol

NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 4,05 g, 101 mmol) được thêm vào dung dịch chứa (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A, 15,9 g, 77,8 mmol) trong THF khan (500 mL) ở 0°C. Dung dịch thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút trước khi được làm lạnh xuống 0°C. 3,6-diclopyridazin (13,9 g, 93,4 mmol) được thêm vào trong khoảng thời gian 5 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và nước đá và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 10% đến 20% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18,7 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 317,1 ([M+H]⁺).

b) Etyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat

Na₂CO₃ (6,25 g, 59,0 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (3,27 g, 5,9 mmol) và Pd(OAc)₂ (1,33 g, 5,94 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 4-((6-clopyridazin-3-yloxy)metyl)-5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol (18,7 g, 56,0 mmol) trong EtOH (280 mL). Huyền phù màu đen thu được được rửa bằng cách tháo xả và sau đó nạp đầy lại bằng dòng CO_(g) (bong bóng, 1,3 L) ba lần trước khi được làm nóng đến 50°C qua đêm trong môi trường khí CO_(g). Hỗn hợp phản ứng được lọc trực tiếp qua miếng dicalit và bánh lọc được rửa bằng EtOH (200 mL), sau đó là EtOAc

(200 mL). Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 20% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14,8 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 355,2 ($[M+H]^+$).

c) Axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic

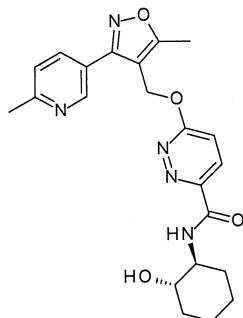
LiOH·H₂O (782 mg, 18,6 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa etyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat (2,20 g, 6,21 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (7 mL) và MeOH (7 mL) và nước (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Độ pH được điều chỉnh đến ~5 bằng cách thêm dung dịch nước axit xitric (5% khối lượng), sau đó lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (~20 mL) và nước muối (~20 mL) và chất rắn tạo thành kết tủa trong quá trình xử lý được thu lại bằng cách lọc trên phễu thiêu kết. Chất rắn này được gộp lại với các lớp hữu cơ và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với EtOAc, sau đó được lọc và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,51 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 327,1 ($[M+H]^+$).

d) *N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

N,N-diisopropyletylamin (95 μ L, 0,544 mmol), sau đó là TBTU (38 mg, 0,118 mmol), được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic (35 mg, 0,107 mmol) và (1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexanol hydroclorua (30 mg, 0,198 mmol) trong DMF (0,6 mL). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước (3 mL) và được chiết bằng TBME (3 x 10 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (3 x 3 mL), nước muối (~3 mL), được làm khô (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Chất kết tủa tạo thành được nghiền với TBME và EtOAc, sau đó được lọc và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (39 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 24

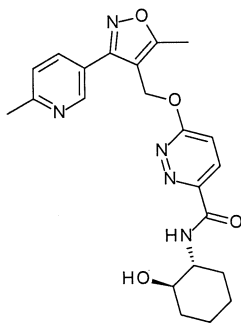
N-((1*S*,2*S*)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*S*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (29 mg, 64%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 424,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 25

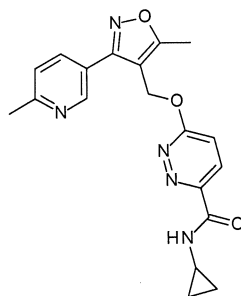
N-((1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R*,2*R*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (37 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 424,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 26

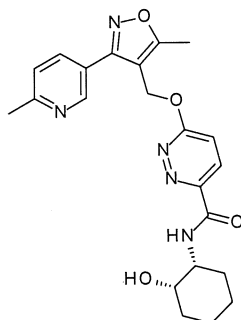
N-xyclopropyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng xyclopropylamin thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (51 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 366,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 27

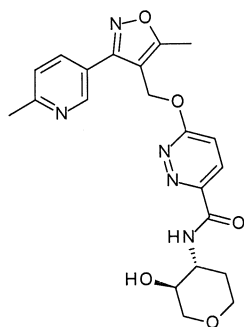
N-((1R,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1S,2R)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (31 mg, 68%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 424,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 28

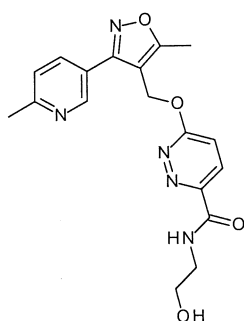
N-((3S,4R)-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (3*S*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2H-pyran-3-ol hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (19 mg, 42%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 426,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 29

N-(2-hydroxyetyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

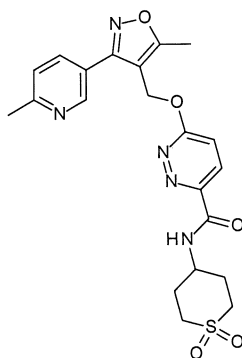


1,1'-carbonyldiimidazol (23 mg, 0,142 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic (35 mg, 0,107 mmol) trong DMF (0,75 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, etanolamin (65 μ L, 0,107 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (~3 mL) và được chiết bằng TBME (2 x 10 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (3 x 3 mL), nước muối (3 x 3 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Các lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) và các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế các phần cặn gộp lại bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit,

gradien: 0% đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (25 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 370,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 30

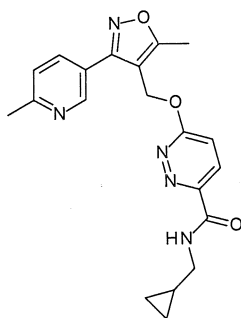
N-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Triethylamin (100 μ L, 0,717 mmol), sau đó là dung dịch chứa anhydrit vòng của axit 1-propylphosphonic trong EtOAc (50% khối lượng, 160 mg, 150 μ L, 0,252 mmol), được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic (40 mg, 0,123 mmol) và (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua (37 mg, 0,199 mmol) trong EtOAc (2,2 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 50°C qua đêm trước khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (~50 mL) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2 x 10 mL). Các lớp nước được chiết bằng EtOAc (~50 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (~5 mL) và nước muối (~5 mL), được làm khô (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 458,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 31

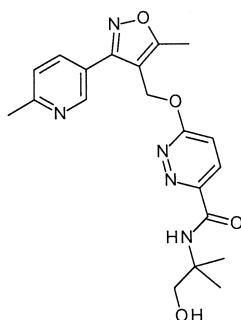
N-(xyclopropylmetyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (aminometyl)-xyclopropan thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (39 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 32

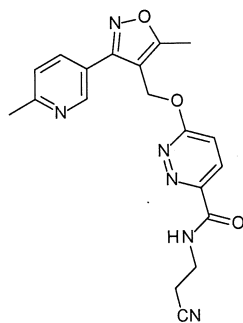
N-(xyclopropylmetyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-amino-2-metylpropan-1-ol thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (35 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 398,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 33

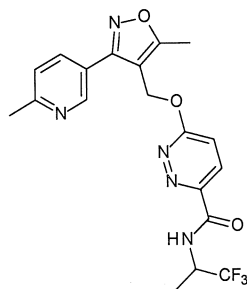
N-(2-xyanoetyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-aminopropionitril thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (34 mg, 84%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 379,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 34

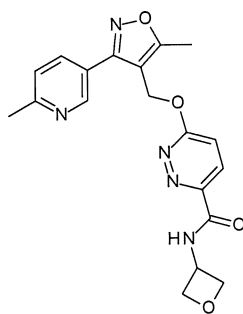
(*RS*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(1,1,1-triflopropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*RS*)-1,1,1-triflopropan-2-amin hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (19 mg, 42%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 422,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 35

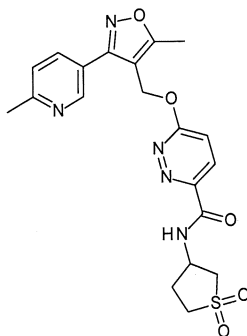
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(oxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng oxetan-3-amin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (36 mg, 57%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 36

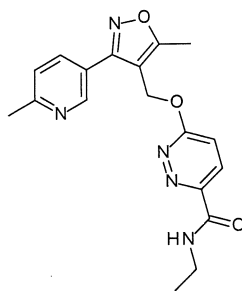
(*RS*)-*N*-(1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*RS*)-1,1-dioxothiolan-3-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (89 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 444,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 37

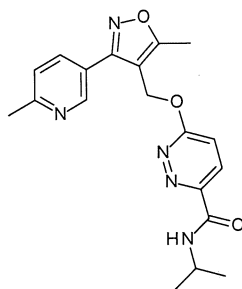
N-etyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng etylamin (2,0 M trong THF) thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (42 mg, 86%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 354,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 38

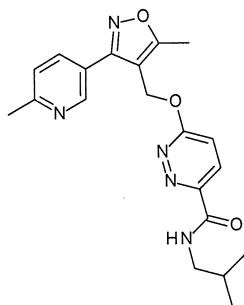
N-isopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng isopropylamin thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (44 mg, 87%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 368,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 39

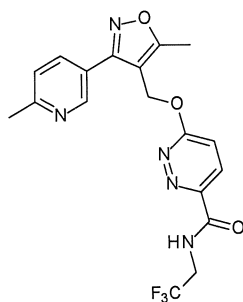
N-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng isobutylamin thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (46 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 40

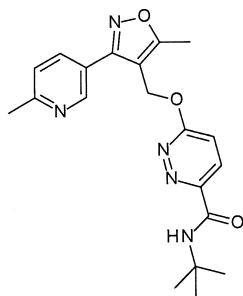
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2,2,2-trifloetanamin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (34 mg, 61%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 41

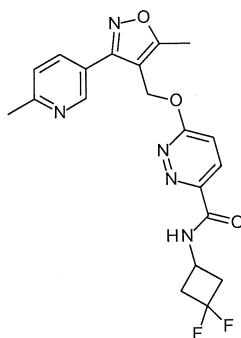
N-tert-butyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tert-butylamin thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (46 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 42

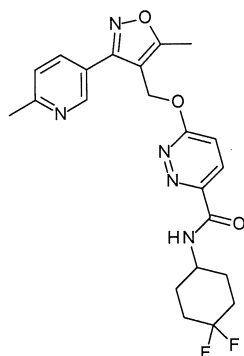
N-(3,3-difloxylobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3,3-difloxylobutanamin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (36 mg, 63%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 416,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 43

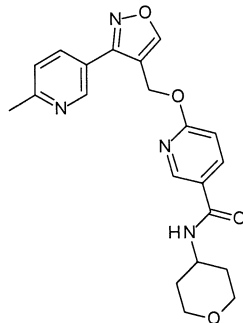
N-(4,4-difloxylohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (51 mg, 79%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 444,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 44

6-((3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1a, (3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu H) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (821 mg, 48%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 326,1 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4a, metyl 6-((3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành

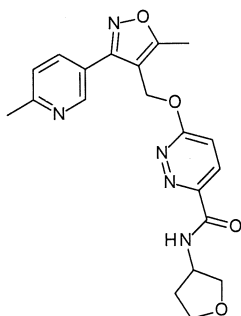
hợp chất nêu ở tiêu đề (837 mg, 88%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 312,1 ($[M+H]^+$).

c) 6-((3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (65 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 395,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 45

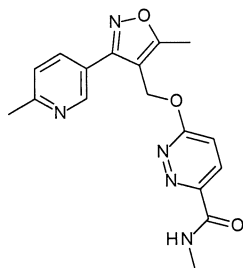
(*RS*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*RS*)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (33 mg, 58%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 396,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 46

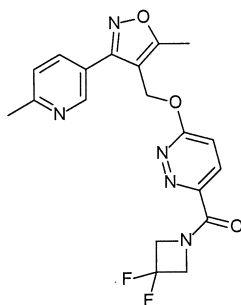
N-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng metylamin (dung dịch 2,0 M trong THF) thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (38 mg, 73%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 340,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 47

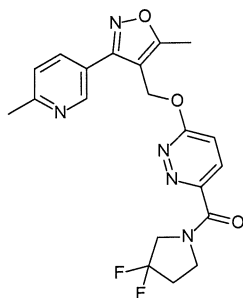
(3,3-difloazetidin-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3,3-difloazetidin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (53 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 402,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 48

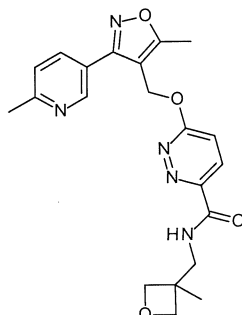
(3,3-diflopyrolidin-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3,3-diflopyrolidin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (46 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 416,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 49

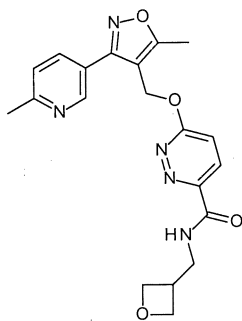
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (3-metyloxetan-3-yl)metanamin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 71%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 50

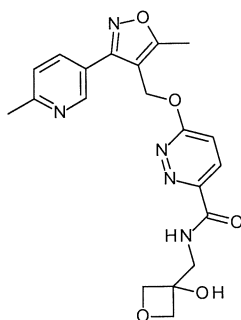
6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-aminometyloxetan thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (33 mg, 58%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 51

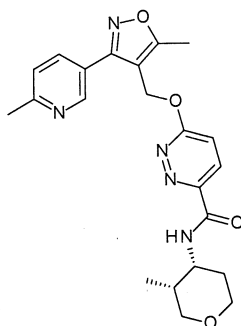
N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)metyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-(aminometyl)oxetan-3-ol thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (44 mg, 74%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 412,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 52

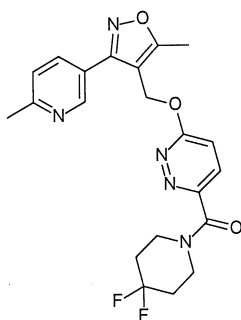
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((3*R*,4*R*)-3-metyltetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (44 mg, 75%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 53

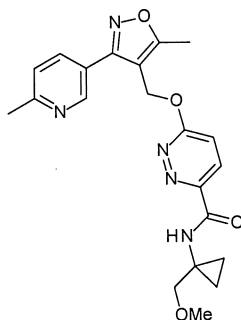
(4,4-diflopipepidin-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4,4-diflopipepidin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 59%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 430,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 54

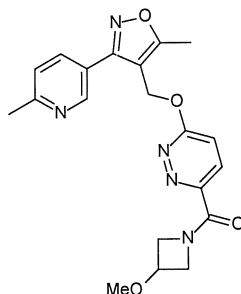
N-(1-(methoxymetyl)xyclopropyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-(methoxymetyl)xyclopropanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 59%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 55

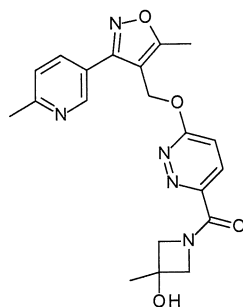
(3-metoxiazetidín-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-metoxiazetidín hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 74%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 56

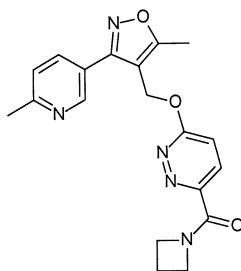
(3-hydroxy-3-metylazetidín-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-metylazetidin-3-ol hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (27 mg, 45%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 57

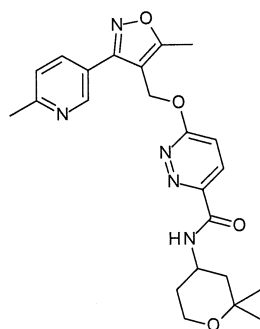
Azetidin-1-yl(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng azetidin thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (26 mg, 44%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 366,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 58

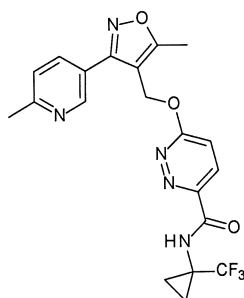
(*RS*)-*N*-(2,2-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (RS)-2,2-dimetyltetrahydropyran-4-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (52 mg, 78%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 438,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 59

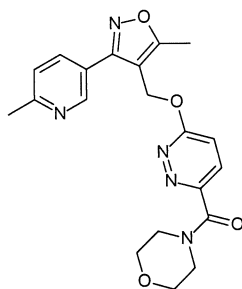
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-(triflometyl)xyclopropanamin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (46 mg, 69%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 434,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 60

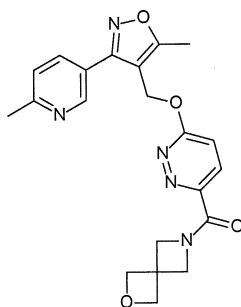
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl(morpholino)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng morpholin thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 68%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 396,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 61

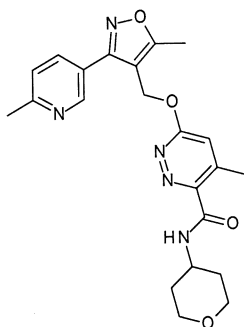
(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 30%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 62

4-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



a) 4-((6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23a, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 3,6-diclo-4-metylpyridazin thay vì 3,6-diclopyridazin, được chuyển hóa thành hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở tiêu đề và 4-((6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol dạng đồng phân với tỷ lệ 1:1 (1,45 g, 89%), hỗn hợp này được thu nhận dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): 331,1 ($[M+H]^+$).

b) Etyl 4-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23b, 4-((6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol và 4-((6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol thay vì 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)metyl)-5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (310 mg, 21%) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt, sau khi tách các chất đồng phân vị trí bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 80% EtOAc trong heptan). MS (ESI): 369,2 ($[M+H]^+$).

c) Axit 4-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic

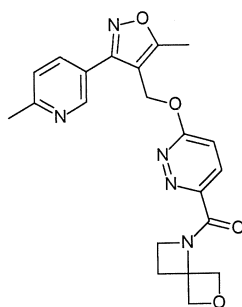
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23c, etyl 4-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì etyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (213 mg, 72%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 341,1 ($[M+H]^+$).

d) 4-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 4-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (49 mg, 89%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 424,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 63

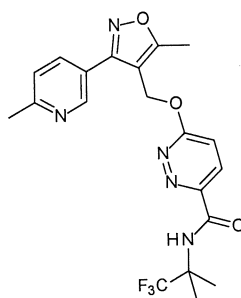
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan oxalat thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (43 mg, 62%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 64

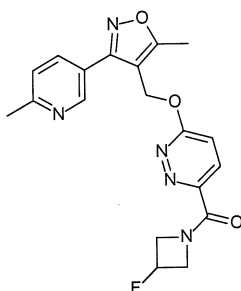
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 62%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 436,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 65

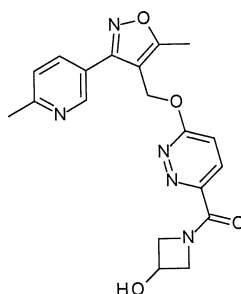
(3-floazetidin-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-floazetidin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (52 mg, 89%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 384,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 66

(3-hydroxyazetidin-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon

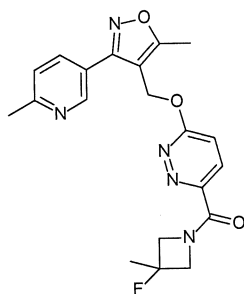


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-hydroxyazetidin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được

chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (19 mg, 31%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 67

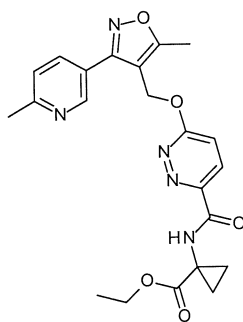
(3-flo-3-metylazetidin-1-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-flo-3-metylazetidin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (51 mg, 84%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 398,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 68

Etyl 1-(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamido)xyclopropanecarboxylat

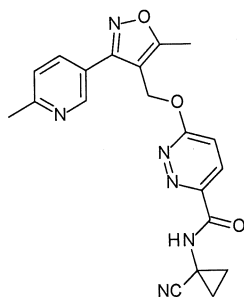


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng etyl 1-aminocyclopropanecarboxylat hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (99 mg,

92%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 438,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 69

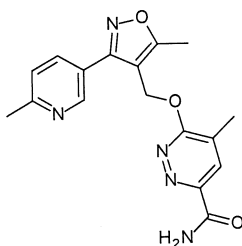
N-(1-xyanoxyclopropyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-aminocyclopropanecarbonitril hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (44 mg, 74%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 391,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 70

5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) 4-((6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23a, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 3,6-diclo-4-metylpyridazin thay vì 3,6-diclopyridazin, được chuyển hóa thành hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở tiêu đề và 4-((6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-

3-pyridyl)isoxazol dạng đồng phân với tỷ lệ 1:1 (1,45 g, 89%), hỗn hợp này được thu nhận dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): 331,1 ($[M+H]^+$).

b) Etyl 5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23b, 4-((6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol và 4-((6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol thay vì 4-((6-clopyridazin-3-yloxy)metyl)-5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (271 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng, sau khi tách các chất đồng phân vị trí bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 80% EtOAc trong heptan). MS (ESI): 369,2 ($[M+H]^+$).

c) Axit 5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic

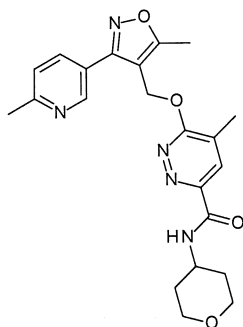
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23c, etyl 5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì etyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (372 mg, 72%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 341,2 ($[M+H]^+$).

d) 5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng dung dịch amoni hydroxit (~25% khối lượng) thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 31%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 340,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 71

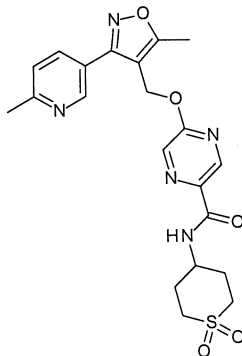
5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 5-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (43 mg, 86%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 72

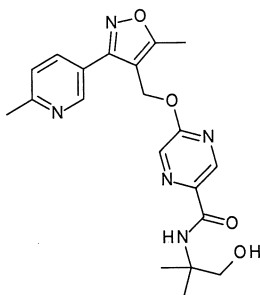
N-(1,1-dioxothian-4-yl)-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 64%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 458,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 73

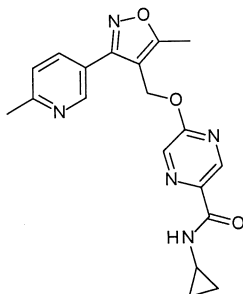
N-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-amino-2-metylpropan-1-ol thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (51 mg, 84%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 398,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 74

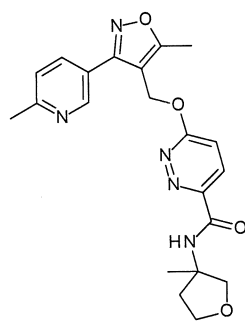
N-xyclopropyl-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, metyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng xyclopropanamin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (53 mg, 95%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 366,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 75

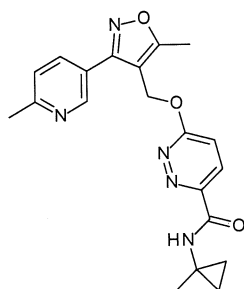
(*RS*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*RS*)-3-amino-3-metyloxolan thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 76%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 76

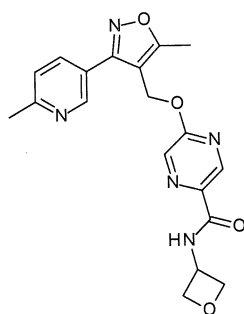
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(1-metylxyclopropyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-metylxyclopropanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (54 mg, 93%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 77

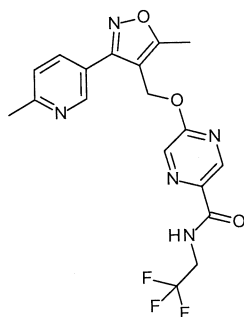
5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(oxetan-3-yl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng oxetan-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 86%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 78

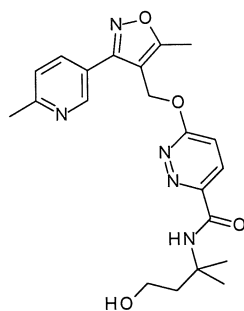
5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2,2,2-trifloetanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (54 mg, 87%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 79

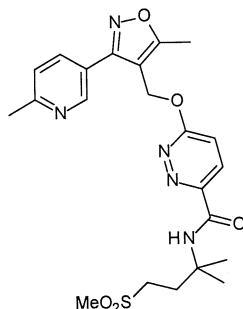
N-(4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-amino-3-metylbutan-1-ol thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 71%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 412,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 80

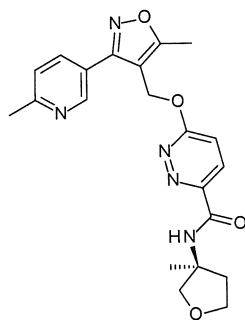
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(2-metyl-4-(metylsulfonyl)butan-2-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-metyl-4-metylsulfonyl-butan-2-amin thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (36 mg, 47%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 474,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 81

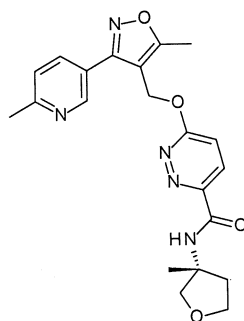
(*S*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit hoặc chất đồng phân đối ảnh



Việc tách các chất đồng phân đối ảnh của (*RS*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit (ví dụ 75) bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Chiralpak AD, 35 mL/phút, i-PrOH/heptan: 40/60; 18 bar; 220 nm) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng (+) (22 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 82

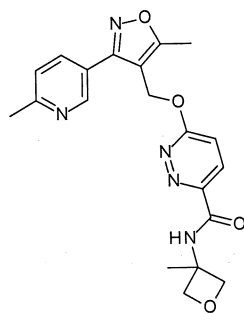
(*R*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit hoặc chất đồng phân đối ảnh



Việc tách các chất đồng phân đối ảnh của (*RS*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit (ví dụ 75) bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Chiralpak AD, 35 mL/phút, i-PrOH/heptan: 40/60; 18 bar; 220 nm) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng (-) (20 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 83

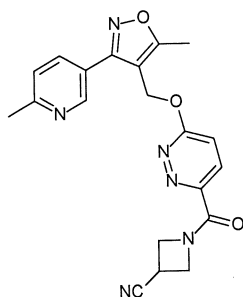
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-metyloxetan-3-amin hydroclorua thay vì (1R,2S)-2-aminocyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (61 mg, 84%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 84

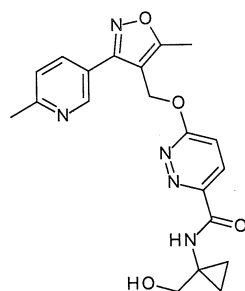
1-(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carbonyl)azetidin-3-carbonitril



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng azetidin-3-carbonitril hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (42 mg, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 391,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 85

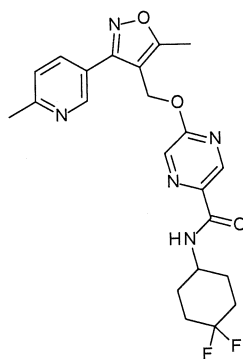
N-(1-(hydroxymetyl)cyclopropyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Triethylamin (30 μ L, 0,215 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic (78 mg, 0,191 mmol) trong THF khan (1,5 mL). Dung dịch thu được được làm lạnh xuống -16°C (NaCl/bể nước đá) trước khi dung dịch chứa etyl clorofomat (22,6 mg, 20 μ L, 0,208 mmol) trong THF (0,2 mL) được thêm từng giọt vào. Sau 30 phút, chất kết tủa màu trắng tạo thành được lọc qua phễu thiêu kết và chất rắn thu được được rửa bằng lượng THF khan tối thiểu. Dịch lọc được làm lạnh lại xuống -16°C (NaCl/bể nước đá) và dung dịch chứa NaBH_4 (18 mg, 0,476 mmol) trong nước (0,8 mL) được thêm từng giọt vào. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C trong 2 giờ, sau đó đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (5 mL), sau đó được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (21 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 396,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 86

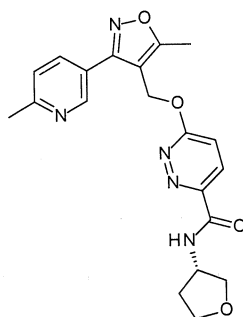
N-(4,4-difloxyclohexyl)-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4,4-difloxylohexanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 88%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 444,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 87

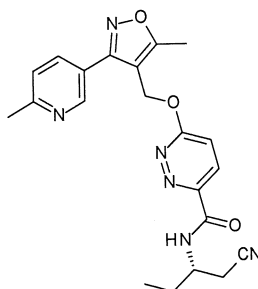
(*S*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*S*)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (52 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 88

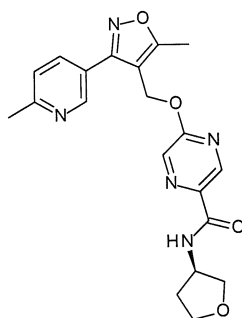
(*S*)-*N*-(1-xyanobutan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 29, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*S*)-3-aminopentannitril thay vì etanolamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (61 mg, 93%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 407,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 89

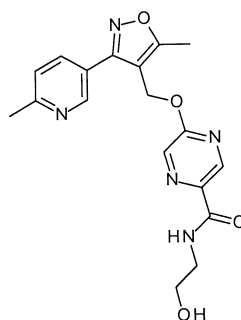
(*R*)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*R*)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 73%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 90

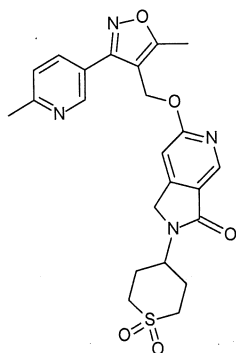
N-(2-hydroxyethyl)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 14c, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic, bằng việc sử dụng etanolamin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (39 mg, 77%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 370,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 91

2-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-3-on



a) 6-clo-2-(1,1-dioxothian-4-yl)-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-3-on

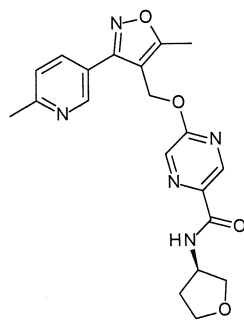
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (137 mg, 42%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 301,0 ([M+H]⁺).

b) 2-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-3-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 6-clo-2-(1,1-dioxothian-4-yl)-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-3-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 12%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 469,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 92

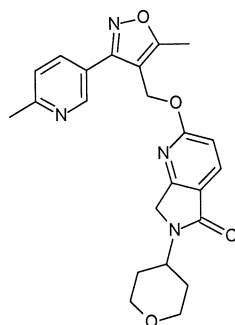
(*S*)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (S)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (37 mg, 76%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 93

2-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy]-6-tetrahydropyran-4-yl-7H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



a) Etyl 2-(bromometyl)-6-clo-pyridin-3-carboxylat

N-bromosuxinimit (1,00 g, 5,62 mmol), sau đó là AIBN (33 mg, 0,201 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa etyl 6-clo-2-metylnicotinat (0,810 g, 4,06 mmol) trong CCl_4 (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu qua đêm trước khi tất cả các chất dễ bay hơi đều được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 15% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,04 g, 55%, độ tinh khiết khoảng 60%) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 278,1 ($[M+H]^+$).

b) 2-clo-6-tetrahydropyran-4-yl-7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on

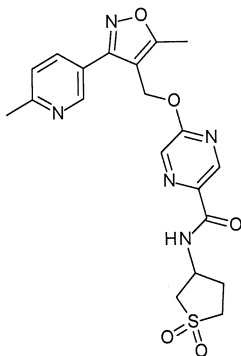
Tetrahydropyran-4-amin (0,34 mL, 3,28 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa etyl 2-(bromometyl)-6-clo-pyridin-3-carboxylat (0,380 g, 0,819 mmol, độ tinh khiết khoảng 60%) trong THF khan (3,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 50°C qua đêm trước khi được làm nguội lại xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp gồm nước (5 mL) và nước muối (5 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (40 mL) và các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% MeOH trong CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (192 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 253,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) 2-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-6-tetrahydropyran-4-yl-7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 2-clo-6-tetrahydropyran-4-yl-7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (77 mg, 75%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 421,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 94

N-(1,1-dioxothiolan-3-yl)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit

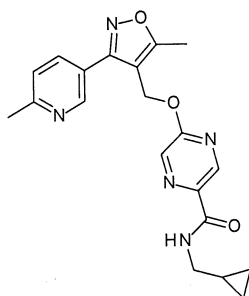


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-

methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-aminotetrahydrothiophen 1,1-dioxit thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 65%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 444,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 95

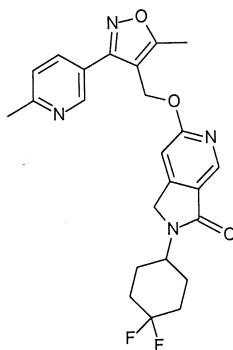
N-(xyclopropylmetyl)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng xyclopropylmetanamin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 86%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 96

2-(4,4-difloxylohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3-on

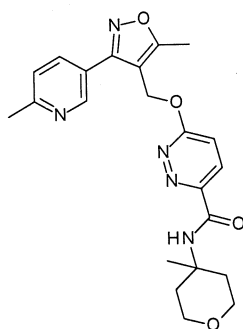
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng 4,4-difloxyclohexanamin hydroclorua thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (211 mg, 45%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 287,1 ($[M+H]^+$).

b) 2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 6-clo-2-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (90 mg, 81%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 455,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 97

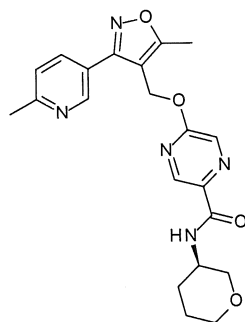
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-metyltetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4-metyltetrahydropyran-4-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (54 mg, 79%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 98

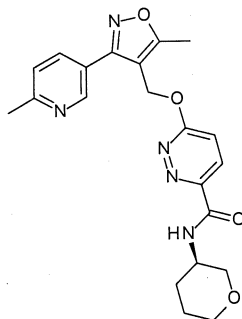
(R)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*R*)-tetrahydropyran-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (49 mg, 87%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 99

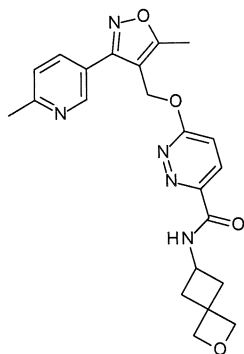
(*R*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*R*)-tetrahydropyran-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (51 mg, 90%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 100

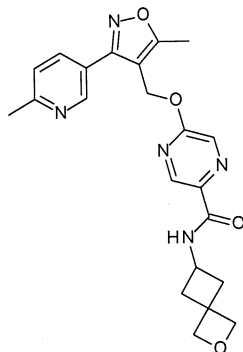
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (388 mg, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 422,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 101

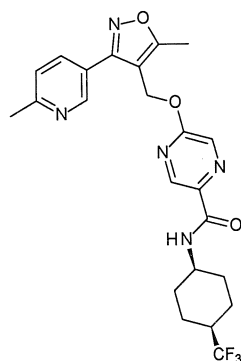
5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (355 mg, 72%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 422,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 102

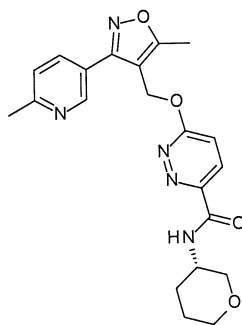
5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(*cis*-4-(triflometyl)xyclohexyl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4-(triflometyl)xyclohexanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 34%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 476,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 103

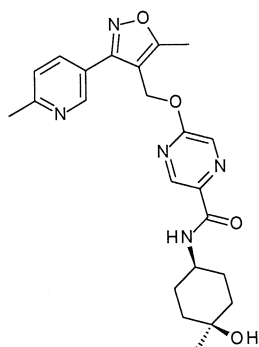
(*S*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*S*)-tetrahydropyran-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (43 mg, 76%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 104

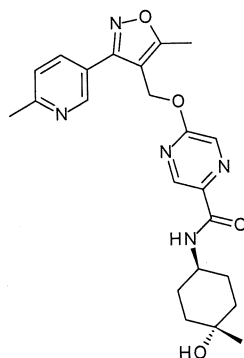
N-(*cis*-4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 14c, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-4-amino-1-metylcyclohexanol 2,2,2-trifloaxetat thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (18 mg, 13%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 438,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 105

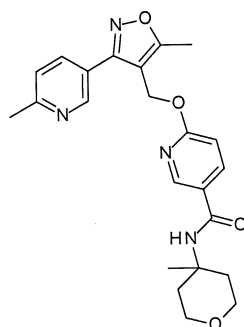
N-(*trans*-4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 14c, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-4-amino-1-metylcyclohexanol 2,2,2-trifloaxetat thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 37%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 438,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 106

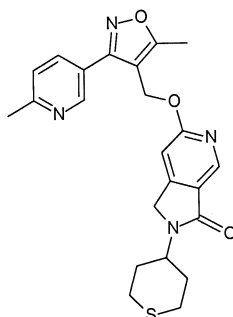
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(4-metyltetrahydropyran-4-yl)nicotinamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4-metyltetrahydropyran-4-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (48 mg, 75%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu không màu. MS (ESI): 423,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 107

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-tetrahydrothiopyran-4-yl-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng tetrahydrothiopyran-4-amin thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (585 mg, 45%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 269,1 ($[M+H]^+$).

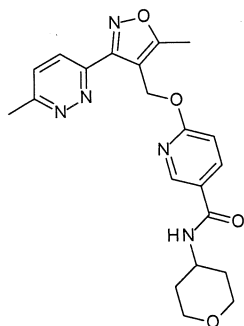
b) 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng 6-clo-2-

tetrahydrothiopyran-4-yl-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (379 mg, 59%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 437,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 108

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid



Metyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1a, (5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu I) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (751 mg, 60%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 341,1 ($[M+H]^+$).

Axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4a, metyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (400 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 327,0 ($[M+H]^+$).

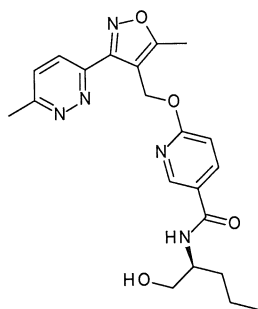
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-

pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (85 mg, 67%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 410,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 109

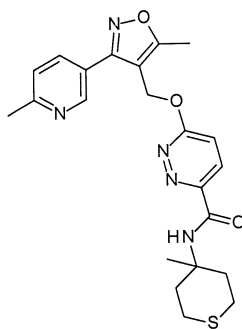
N-((1*S*)-1-(hydroxymethyl)butyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (151 mg, 79%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 412,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 110

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(4-methyltetrahydrothiopyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit

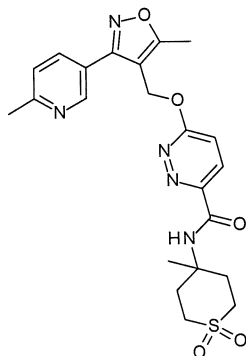


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 4-methyltetrahydrothiopyran-4-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-

thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (94 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 440,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 111

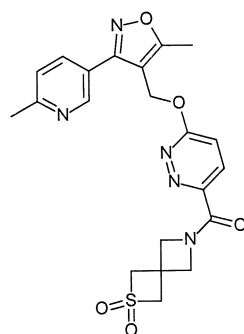
N-(4-metyl-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Oxone® (159 mg, 0,259 mmol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(4-metyltetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit (ví dụ 68, 60 mg, 0,130 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (1,4 mL) và nước (0,14 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Huyền phù được bazơ hóa bằng cách thêm dung dịch nước Na_2CO_3 (0,5 M, 3 mL) và được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (5 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 20% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 64%) dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 472,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 112

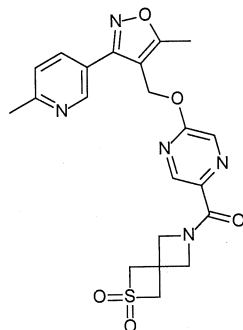
(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dioxit 2,2,2-trifloaxetat thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (53 mg, 90%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 456,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 113

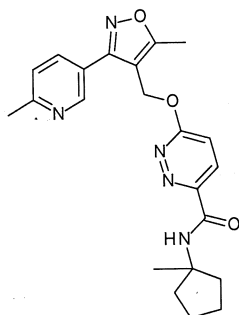
(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)(5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan 2,2-dioxit 2,2,2-trifloaxetat thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 456,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 114

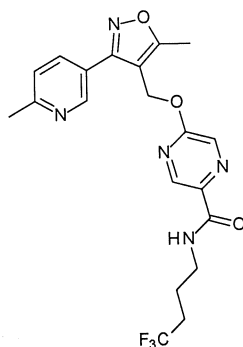
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(1-metylcyclopentyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-metylcyclopentanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (46 mg, 88%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 408,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 115

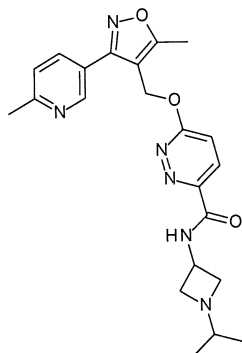
5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(4,4,4-triflobutyl)pyrazin-2-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 14c, axit 5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxylic, bằng việc sử dụng 4,4,4-triflobutan-1-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 94%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 436,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 116

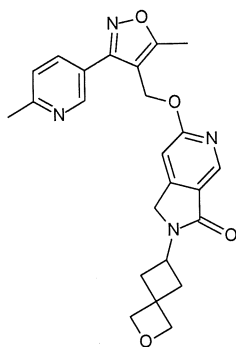
N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-isopropylazetidin-3-amin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (25 mg, 41%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 423,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 117

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on



a) 6-clo-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

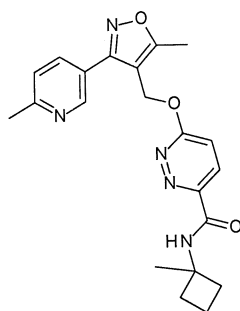
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9a, axit 6-clo-4-formylnicotinic, bằng việc sử dụng 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-amin hydroclorua thay vì isobutylamin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (96 mg, 37%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 265,2 ([M+H]⁺).

b) 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 9b, (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol, bằng việc sử dụng 6-clo-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on thay vì 6-clo-2-isobutyl-1H-pyrololo[3,4-c]pyridin-3-on, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (59 mg, 51%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 433,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 118

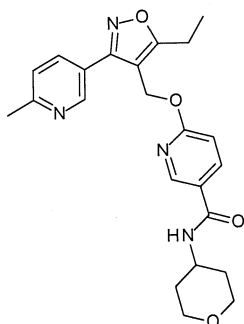
6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(1-metylxclobutyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-metylxclobutanamin hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (23 mg, 48%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 394,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 119

6-((5-etyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-ylpyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1a, (5-ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu B) thay vì (5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (743 mg, 77%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 354,3 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((5-ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic

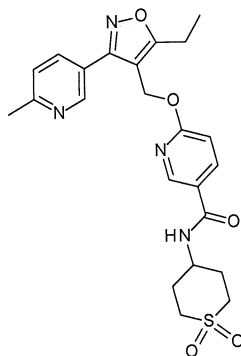
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4a, methyl 6-((5-ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì methyl 6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (591 mg, 87%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 340,2 ($[M+H]^+$).

c) 6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (56 mg, 90%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 423,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 120

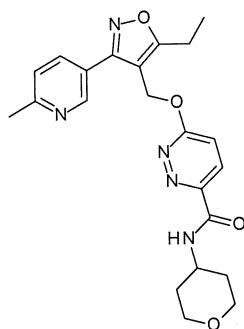
N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (44 mg, 64%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 471,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 121

6-((5-etyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



a) 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23a, (5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu B) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2 g, 91%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng. MS (ESI): 331,2 ($[M+H]^+$).

b) Etyl 6-((5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23b, 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol thay vì 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (272 mg, 21%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): 369,2 ($[M+H]^+$).

c) Axit 6-((5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23c, etyl 6-((5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì etyl 6-((5-metyl-3-(6-

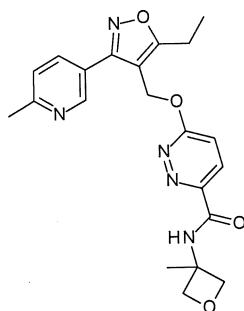
metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (192 mg, 91%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 341,2 ($[M+H]^+$).

d) 6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (38 mg, 87%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 122

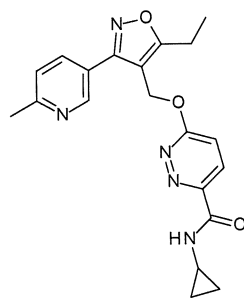
6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-ethyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-methyloxetan-3-amin hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (46 mg, 96%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 123

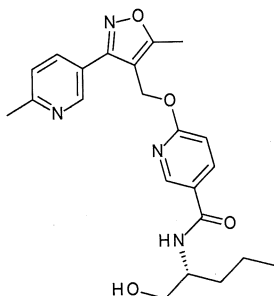
N-xyclopropyl-6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-etyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng xyclopropanamin thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (37 mg, 95%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 124

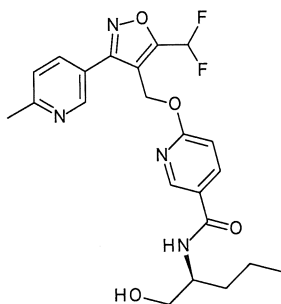
(*R*)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*R*)-2-aminopentan-1-ol thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (156 mg, 82%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 411,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 125

6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1a, (5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu J) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (146 mg, 58%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu không màu. MS (ESI): 376,2 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

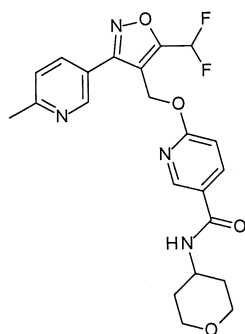
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4a, metyl 6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (23 mg, 97%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 362,2 ($[M+H]^+$).

c) 6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (13 mg, 50%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 447,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 126

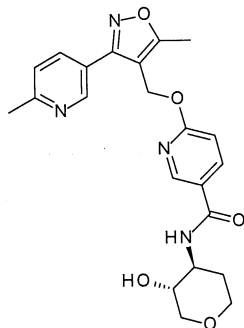
6-((5-(diflometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((5-(difluorometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (17 mg, 29%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 445,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 127

N-((3*R*,4*S*)-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit

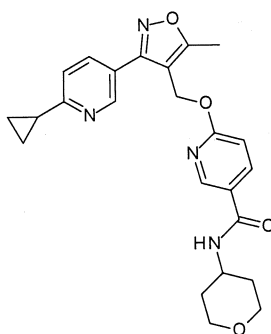


(3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2H-pyran-3-ol hydroclorua (28 mg, 0,184 mmol), HATU (70 mg, 0,184 mmol) và *N*-etyldiisopropylamin (131 μ L, 0,768 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic (50 mg, 0,154 mmol) trong DMF khan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch màu vàng trong suốt thu được được rót vào nước (10 mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật

sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (59 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 425,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 128

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1a, (3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu K) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A), bằng việc sử dụng metyl 6-flopyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-clonicotinat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (920 mg, 25%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu không màu. MS (ESI): 365,8 ([M+H]⁺).

b) Axit 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

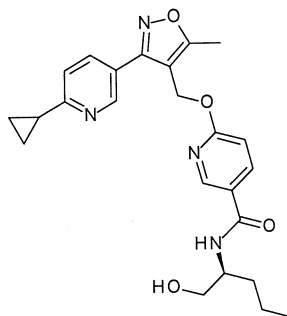
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4a, metyl 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (740 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 352,0 ([M+H]⁺).

c) 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 74%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 435,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 129

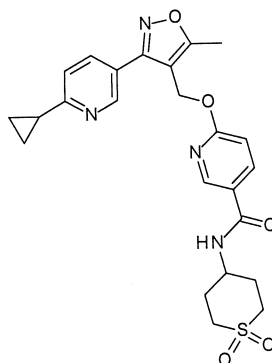
6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*)-1-(hydroxymetyl)butyl)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (140 mg, 59%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng. MS (ESI): 437,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 130

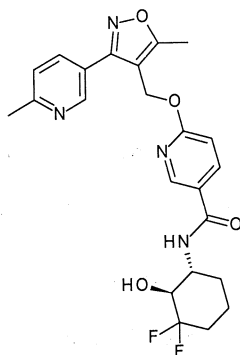
6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(1,1-dioxothian-4-yl)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 4b, axit 6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua thay vì (*S*)-2-aminopentan-1-ol, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (110 mg, 87%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 483,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 131

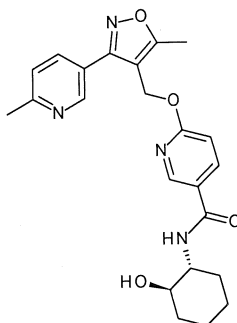
N-((1*R*,2*S*)-3,3-diflo-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 127, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*S*,6*R*)-6-amino-2,2-difloxycyclohexanol thay vì (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2H-pyran-3-ol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 459,5 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 132

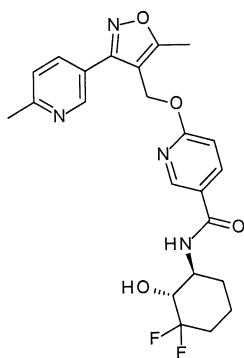
N-((1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 127, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R*,2*R*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua thay vì (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (39 mg, 60%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 423,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 133

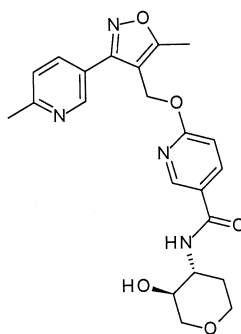
N-((1*S*,2*R*)-3,3-difluo-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 127, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R*,6*S*)-6-amino-2,2-difloxy-cyclohexanol thay vì (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (66 mg, 94%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 459,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 134

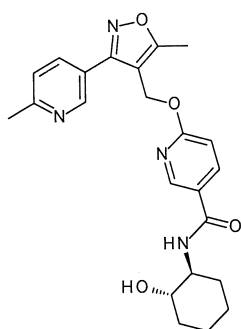
N-((3*S*,4*R*)-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 127, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (3*S*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua thay vì (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (51 mg, 78%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 425,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 135

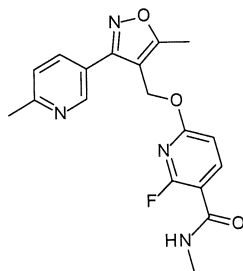
N-((1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 127, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexanol hydroclorua thay vì (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (30 mg, 46%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 423,4 ([M+H]⁺).

Ví dụ 136

2-fluoro-*N*-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid



a) Metyl 2-fluoro-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-pyridin-3-carboxylat

Metyl 2,6-diflopyridin-3-carboxylat (551 mg, 3,18 mmol), sau đó là NaH (thể phân tán 55% trong dầu khoáng, 139 mg, 3,18 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (0,5 g, 2,45 mmol) trong THF (12 mL) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi phần thứ hai của NaH (thể phân tán 55% trong dầu khoáng, 139 mg, 3,18 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi được rót vào nước (30 mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 40% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (323 mg, 37%, chất rắn màu trắng) dưới dạng hỗn hợp theo tỷ lệ 2:5 với chất đồng phân vị trí của nó là metyl 6-flo-2-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat. MS (ESI): 358,2 ([M+H]⁺).

b) Axit 2-flo-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic

Nước (0,9 mL), sau đó là dung dịch nước NaOH (1,0 M, 1,64 mmol, 1,64 mL), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 2-flo-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-pyridin-3-carboxylat và metyl 6-flo-2-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat (418 mg, 1,17 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (3 mL) và THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trước khi được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl (1,0 M, 1,64 mL). Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (546 mg, định lượng, chất rắn màu trắng) dưới dạng hỗn hợp 2:5 với chất đồng phân vị trí của nó là axit 6-flo-2-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-pyridin-3-carboxylic. MS (ESI): 344,1 ([M+H]⁺).

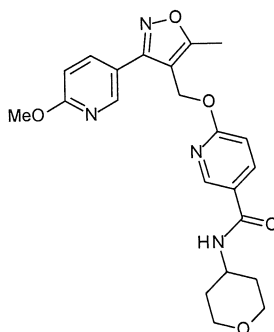
c) 2-flo-N-metyl-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 127, axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng metylamin hydroclorua thay vì (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ol hydroclorua, được

chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (35 mg, 7%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi loại bỏ chất đồng phân vị trí không mong muốn bằng kỹ thuật HPLC điều chế. MS (ESI): 357,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 137

6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Metyl 6-clopyridin-3-carboxylat (1,18 g, 6,87 mmol), sau đó là NaH (thể phân tán 55% trong dầu khoáng, 300 mg, 6,87 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu M, 1,44 g, 6,54 mmol) trong THF khan (30 mL) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi được rót vào nước (50 mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 30% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,51 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 356,1 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

Nước (3 mL), sau đó là dung dịch nước NaOH (1,0 M, 8,5 mL, 8,5 mmol), được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat (1,51 g, 4,25 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (11 mL) và THF (11 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được làm nóng đến 50°C trong 1,5 giờ cho đến khi tạo thành dung dịch. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong

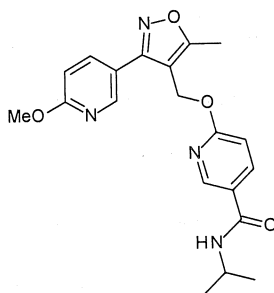
phòng, sau đó được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl (1,0 M, 8,5 mL). Huyền phù thu được được pha loãng bằng nước (10 mL) và được lọc trên phễu thiêu kết. Chất rắn thu được được rửa bằng nước (40 mL) và heptan (20 mL), sau đó được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,39 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 342,1 ($[M+H]^+$).

c) 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit

Tetrahydropyran-4-amin (72,8 μ L, 0,703 mmol), *N*-etylidiisopropylamin (512 μ L, 2,93 mmol) và HATU (267 mg, 0,703 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa axit 6-((3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic (200 mg, 586 μ mol) trong DMF khan (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi được rót vào nước (20 mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (230 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 425,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 138

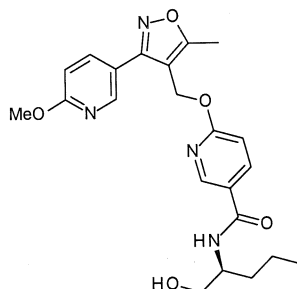
N-isopropyl-6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137, axit 6-((3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng isopropylamin thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (218 mg, 97%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 383,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 139

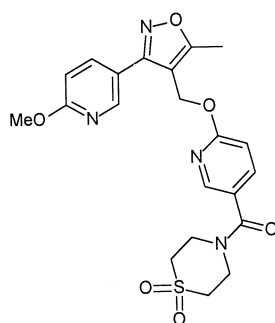
(*S*)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137, axit 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*S*)-2-aminopentan-1-ol thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (131 mg, 52%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 427,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 140

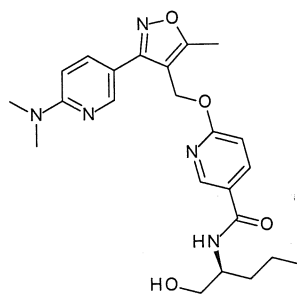
(1,1-dioxidothiomorpholino)(6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137, axit 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng thiomorpholin 1,1-dioxit thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (244 mg, 91%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 459,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 141

(*S*)-6-((3-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)nicotinamid



a) Metyl 6-((3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137a, (3-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu N) thay vì (3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu M) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (843 mg, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 369,2 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

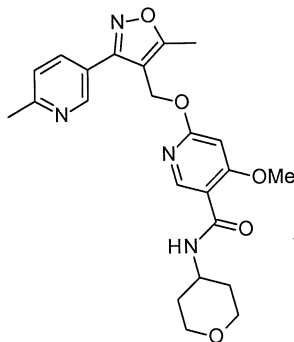
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137b, metyl 6-((3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (563 mg, 74%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 355,0 ($[M+H]^+$).

c) (S)-6-((3-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)nicotinamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137c, axit 6-((3-(6-(dimethylamino)-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (S)-2-aminopentan-1-ol thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (93 mg, 67%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 440,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 142

4-methoxy-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)nicotinamit



a) Metyl 4-methoxy-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137a, (5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu A) thay vì (3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu M), bằng việc sử dụng metyl 6-clo-4-metoxypyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-clopyridin-3-carboxylat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (67 mg, 27%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 370,1 ([M+H]⁺).

b) Axit 4-methoxy-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

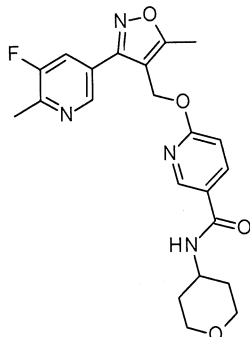
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137b, metyl 4-methoxy-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (70 mg, 99%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 356,2 ([M+H]⁺).

c) (*S*)-6-((3-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(1-hydroxypentan-2-yl)nicotinamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137c, axit 4-methoxy-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (29 mg, 46%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 439,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 143

6-(((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit



a) Metyl 6-(((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137a, (3-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu O) thay vì (3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu M), bằng việc sử dụng metyl 6-flopyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-clopyridin-3-carboxylat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (118 mg, 62%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 358,2 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-(((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137b, metyl 6-(((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat thay vì metyl 6-(((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 99%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 344,1 ($[M+H]^+$).

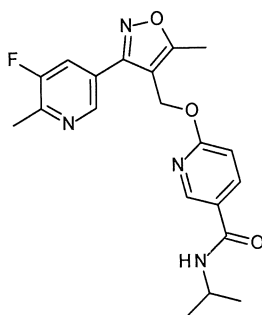
c) 6-(((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137c, axit 6-(((3-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-(((3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic được chuyển hóa thành

hợp chất nêu ở tiêu đề (28 mg, 38%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 427,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 144

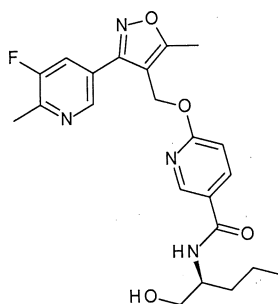
6-((3-(5-fluor-6-methyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-isopropyl-pyridin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137c, axit 6-((3-(5-fluor-6-methyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng isopropylamin thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 59%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI): 385,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 145

6-((3-(5-fluor-6-methyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid

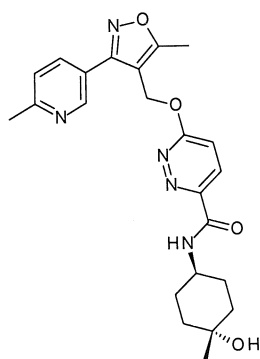


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 137c, axit 6-((3-(5-fluor-6-methyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic thay vì axit 6-((3-(6-methoxy-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*S*)-2-aminopentan-1-ol thay vì tetrahydropyran-4-amin, được chuyển hóa thành hợp chất nêu

ở tiêu đề (27 mg, 54%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 429,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 146

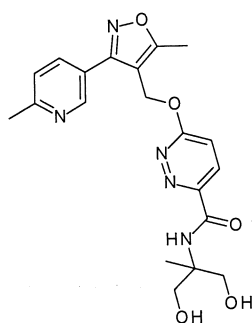
N-((1*r*,4*r*)-4-hydroxy-4-metylxclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-4-amino-1-metylxclohexanol thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (107 mg, 91%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhò. MS (ESI): 438,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 147

N-(1,3-dihydroxy-2-metylpropan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit

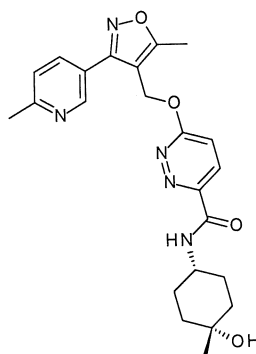


Dung dịch nước HCl (1,0 M, 82,2 μ L, 82,2 μ mol) được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit (ví dụ 83, 32,5 mg, 82,2 μ mol) trong nước (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, phần thứ hai của dung dịch nước HCl (1,0

M, 411 μ L, 411 μ mol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa. Cuối cùng, phần thứ ba của dung dịch nước HCl (1,0 M, 3,29 mL, 3,29 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NaHCO₃ (1,0 M, 9 mL) vào, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Các lớp được tách và sau đó pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 50% EtOAc trong heptan đến 10% MeOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (9 mg, 27%) dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt. MS (ESI): 414,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 148

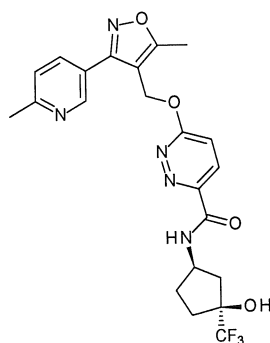
N-((1*s*,4*s*)-4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-4-amino-1-methylxyclohexanol 2,2,2-trifloaxetat thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (64 mg, 64%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 438,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 149

N-((1*R*,3*S*)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclopentyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid hoặc chất đồng phân đối ảnh

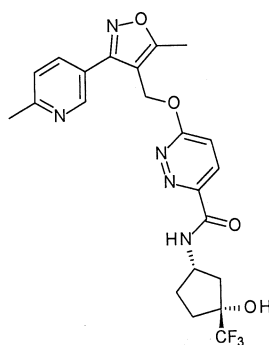


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-amino-1-(triflometyl)xyclopentanol hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triệt quang (161 mg, 47%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 478,2 ($[M+H]^+$).

Việc tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Chiralpak AD) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (65 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 478,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 150

N-((1*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit hoặc chất đồng phân đối ảnh

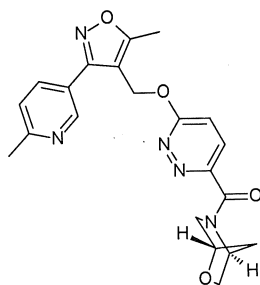


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-amino-1-(triflometyl)xyclopentanol hydroclorua thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triệt quang (161 mg, 47%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 478,2 ($[M+H]^+$).

Việc tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Chiralpak AD) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (82 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 478,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 151

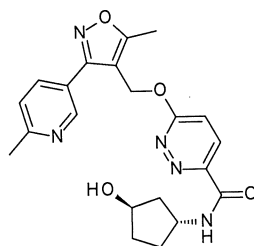
(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (26 mg, 69%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu nâu nhạt. MS (ESI): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 152

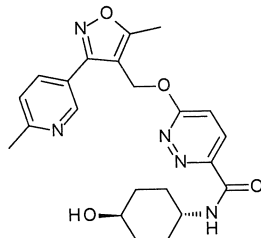
N-((1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-(1*R*,3*R*)-3-aminoxyclopentanol hydroclorua dạng triệt quang thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (21 mg, 56%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu nâu nhạt. MS (ESI): 410,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 153

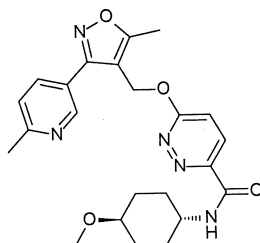
trans-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-4-aminocyclohexanol thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (23 mg, 59%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 424,2 ([*M*+*H*]⁺).

Ví dụ 154

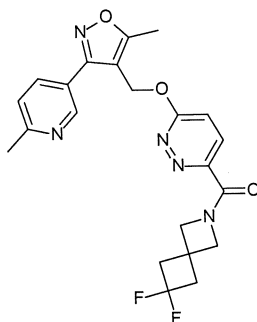
trans-*N*-(4-methoxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-4-methoxycyclohexanamin hydroclorua thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (22 mg, 55%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu nâu nhạt. MS (ESI): 438,3 ([*M*+*H*]⁺).

Ví dụ 155

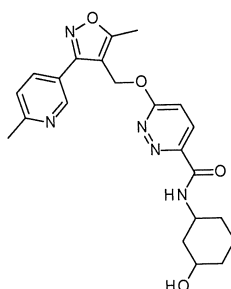
(6,6-diflo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 6,6-diflo-2-azaspiro[3.3]heptan 2,2,2-trifloaxetat thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (12 mg, 30%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 442,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 156

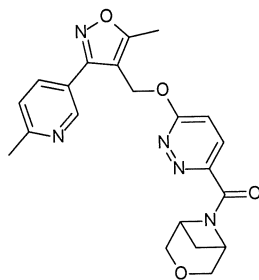
N-(3-hydroxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-aminoxyclohexanol thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (16 mg, 41%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 424,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 157

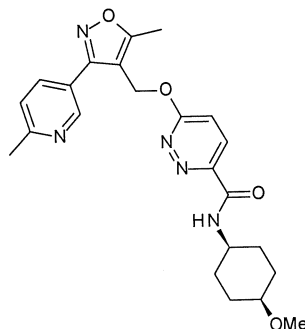
3-oxa-6-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan 2,2,2-trifloaxetat thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (21 mg, 56%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 408,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 158

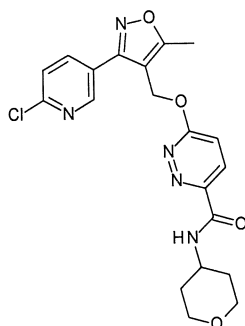
cis-N-(4-metoxycyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-4-metoxycyclohexanamin thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (18 mg, 45%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng nhờ. MS (ESI): 438,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 159

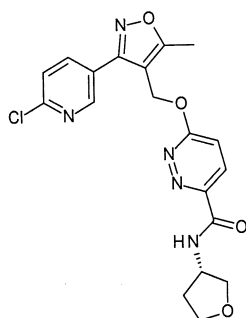
6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu F) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (32 mg, 33%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 430,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 160

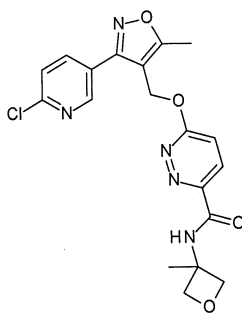
(*S*)-6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu F) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng (*S*)-6-clo-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (18 mg, 32%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 438,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 161

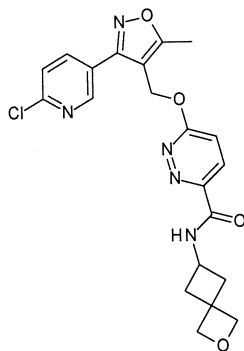
6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu F) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (18 mg, 32%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 416,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 162

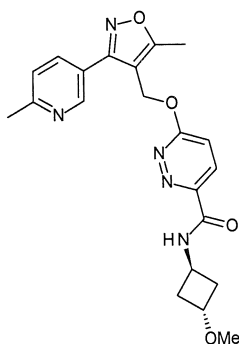
6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-metylisoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu F) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (17 mg, 29%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 442,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 163

trans-N-(3-metoxycyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl)carbamate

NaH (60% trong dầu khoáng, 32 mg, 0,801 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbamate (100 mg, 0,534 mmol) trong THF khan (2,0 mL) ở 0°C. Sau 30 phút, iodometan (43,4 μ L, 0,694 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Phân tích bằng kỹ thuật LC-MS cho thấy không còn nguyên liệu đầu mà chỉ có sản phẩm đã được mono-metyl hóa và di-metyl hóa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1 mL), được pha loãng bằng nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 15% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (32 mg, 30%) dưới dạng tinh thể màu trắng. MS (ESI): 146,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) *trans*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

TFA (130 μ L, 1,69 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl)carbamate (42 mg, 0,209 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) ở 0°C và dung dịch màu vàng thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi đều được loại bỏ bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (60 mg, định lượng) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 102,2 ([M+H]⁺).

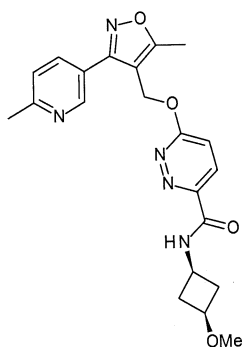
c) *trans*-*N*-(3-metoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit

Axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic (45 mg, 0,138 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (200 μ L, 1,15 mmol) và TBTU (66,4 mg, 0,207 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa *trans*-3-

metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat (45 mg, 0,209 mmol) trong DMF khan (0,8 mL) trong môi trường argon. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (cột: C-18, dung môi rửa giải: H₂O và CH₃CN với 0,05% HCO₂H) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18,2 mg, 32,3%) dưới dạng chất bột màu cam. MS (ESI): 410,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 164

cis-N-(3-metoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *cis*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl)carbammat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *cis*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (59 mg, 55%), hợp chất này thu được dưới dạng tinh thể màu trắng. MS (ESI): 146,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) *cis*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *cis*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl) carbamat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (62 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 102,2 ([M+H]⁺).

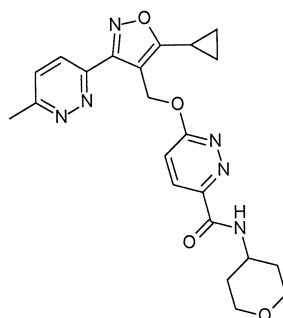
c) *cis-N*-(3-metoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-

trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (10,7 mg, 17%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu cam. MS (ESI): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 165

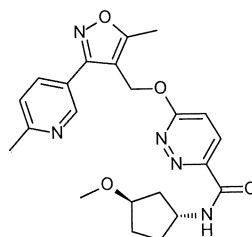
6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu L) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu D) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (10 mg, 19%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 437,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 166

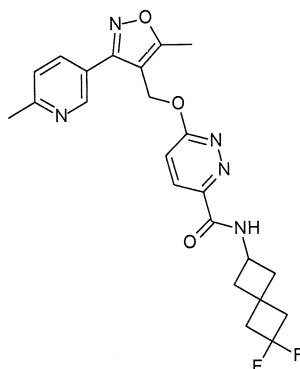
trans-N-((1*RS*,3*RS*)-3-metoxycyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-(1*RS*,3*RS*)-3-metoxycyclopentanamin bis-2,2,2-trifloaxetat dạng triệt quang thay vì (1*R*,2*S*)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (33 mg, 51%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 424,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 167

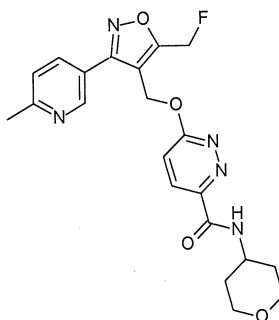
N-(6,6-diflospiro[3.3]heptan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 6,6-diflospiro[3.3]heptan-2-amin thay vì (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 47%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình màu nâu nhạt. MS (ESI): 456,5 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 168

6-((5-(flometyl)-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



a) Ethyl 6-((5-(flometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 7a, (5-(flometyl)-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu C) thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 19%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu cam. MS (ESI): 359,2 ($[M+H]^+$).

b) Axit 6-((5-(flometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic

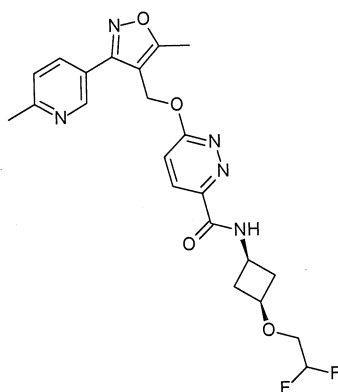
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23c, etyl 6-((5-(flometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì etyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (65 mg, 94%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 345,2 ($[M+H]^+$).

c) 6-((5-(flometyl)-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-(flometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng tetrahydropyran-4-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (81 mg, 50%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 428,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 169

cis-N-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *cis*-tert-butyl *N*-(3-(2,2-difloetoxy)xyclobutyl)carbammat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *cis*-tert-butyl *N*-(3-hydroxycyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxycyclobutyl)carbammat, bằng việc sử dụng 2,2-difloetyl triflometansulfonat thay vì iometan, được chuyển hóa

thành hợp chất nêu ở tiêu đề (109 mg, 81%), hợp chất này thu được dưới dạng tinh thể màu trắng. MS (ESI): 196,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *cis*-3-(2,2-difloetoxy)xyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

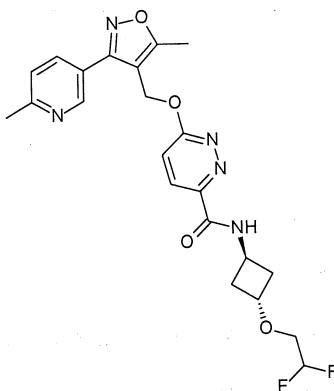
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *cis*-tert-butyl *N*-(3-(2,2-difloetoxy)xyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxycyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (81 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 152,2 ($[M+H]^+$).

c) *cis*-*N*-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-(2,2-difloetoxy)xyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (25 mg, 45%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình không màu. MS (ESI): 460,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 170

trans-*N*-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *trans*-tert-butyl *N*-(3-(2,2-difloetoxy)xyclobutyl)carbammat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxycyclobutyl)carbammat, bằng việc sử dụng 2,2-difloetyl triflometansulfonat thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (95 mg, 71%), hợp chất này thu được dưới dạng tinh thể màu trắng. MS (ESI): 196,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

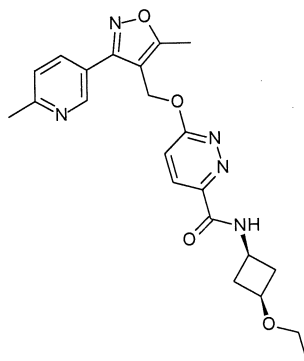
b) *trans*-3-(2,2-difloetoxy)xclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *trans*-tert-butyl *N*-(3-(2,2-difloetoxy)xclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxycyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (70 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 152,2 ($[M+H]^+$).

c) *trans*-*N*-3-((2,2-difloetoxy)xclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-3-(2,2-difloetoxy)xclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (34 mg, 60%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 460,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 171

cis-*N*-(3-etoxyxclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamita) *cis*-tert-butyl *N*-(3-etoxyxclobutyl)carbammat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *cis*-tert-butyl *N*-(3-hydroxycyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxycyclobutyl)carbammat, bằng việc sử dụng iodoetan thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (83 mg, 73%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 216,1 ($[M+H]^+$), 160,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *cis*-3-etoxyxclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

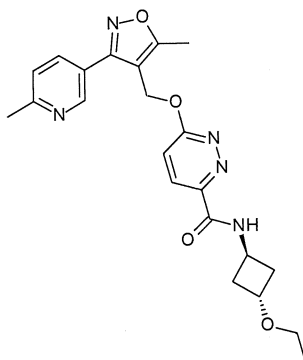
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *cis*-tert-butyl *N*-(3-etoxyxyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxixyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (90 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 116,1 ([M+H]⁺).

c) *cis*-*N*-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-etoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxixyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (54 mg, 61%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 424,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 172

trans-*N*-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *trans*-tert-butyl *N*-(3-etoxyxyclobutyl)carbammat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl) carbamat, bằng việc sử dụng iodoetan thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (72 mg, 63%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 160,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) *trans*-3-etoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *trans*-tert-butyl *N*-(3-etoxyxyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxixyclobutyl)carbammat

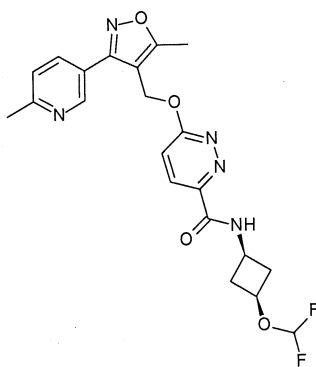
được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (88 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 116,1 ($[M+H]^+$).

c) *trans-N*-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-3-etoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-methoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (70 mg, 77%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 173

cis-N-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



a) *cis*-tert-butyl *N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)carbammat

CuI (20,3 mg, 0,107 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa *cis*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbammat (100 mg, 0,534 mmol) trong axetonitril (2 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh và được làm nóng đến 45°C trong 30 phút, trước khi dung dịch chứa axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (190 mg, 110 μ L, 1,07 mmol) trong axetonitril (2,0 mL) được thêm từng giọt vào trong khoảng thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 3 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được hấp thụ trên silic oxit và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 10% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (82,5 mg, 65,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 182,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

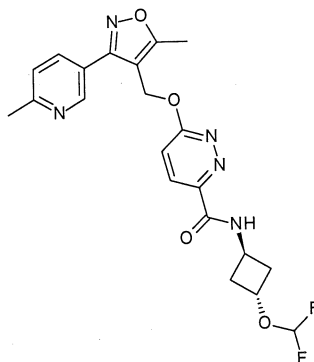
b) *cis*-3-(diflometoxy)xyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *cis*-tert-butyl *N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)carbammat thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (43 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 138,1 ([M+H]⁺).

c) *cis*-*N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-(diflometoxy)xyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (41 mg, 66%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình không màu. MS (ESI): 446,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 174

trans-*N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamita) *trans*-tert-butyl *N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)carbammat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 173a, *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbammat thay vì *cis*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxyclobutyl)carbammat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (97 mg, 77%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 182,0 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) *trans*-3-(diflometoxy)xyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

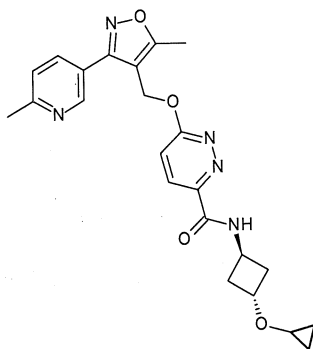
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *trans*-tert-butyl *N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)carbamate thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxycyclobutyl)carbamate được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (42 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 138,1 ($[M+H]^+$).

c) *trans*-*N*-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-3-(diflometoxy)xyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (37 mg, 60%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 446,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 175

trans-*N*-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *trans*-tert-butyl *N*-(3-(vinylloxy)xyclobutyl)carbamate

trans-tert-butyl *N*-(3-hydroxycyclobutyl)carbamate (150 mg, 0,801 mmol), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (2,70 mg, 8,12 μ mol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 13,4 μ mol), triethylamin (112 μ L, 0,801 mmol) và 1-(vinylloxy)butan (2,0 mL) được cho vào bình đáy tròn. Hỗn hợp thu được được loại khí trong 5 phút bằng cách sục khí argon qua môi trường phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 80°C và được khuấy qua đêm trước khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc trực tiếp qua miếng dicalit. Bánh lọc được rửa bằng Et₂O và dịch lọc được cô trong chân không. Phần cần thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến

7% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (113 mg, 66%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu vàng. MS (ESI): 158,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *trans*-tert-butyl *N*-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)carbamate

Dung dịch chứa TFA (80 μ L, 1,04 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1 mL) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa diethyl kẽm (dung dịch 1,0 M trong heptan, 1,04 mL, 1,04 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1 mL) trong môi trường argon ở 0°C trong thời gian 20 phút. Huyền phù màu trắng thu được được khuấy trong 20 phút ở 0°C, sau đó dung dịch chứa diiodometan (279 mg, 84 μ L, 1,04 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1 mL) được thêm từng giọt vào để tạo ra dung dịch không màu, dung dịch này được khuấy trong 20 phút nữa. Cuối cùng, dung dịch chứa *trans*-tert-butyl *N*-(3-(vinylxy)xyclobutyl)carbamate (110,5 mg, 0,518 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (1,50 mL) được thêm từng giọt vào và dung dịch màu đỏ nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại xuống 0°C, sau đó được làm dừng bằng cách thêm dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (0,6 mL). Sau 5 phút, triethylamin (144 μ L, 1,04 mmol) được thêm vào, sau đó là di-*tert*-butyl dicarbonat (226 mg, 1,04 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 9% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (91 mg, 77%) dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng. MS (ESI): 172,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

c) *trans*-3-xyclopropoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

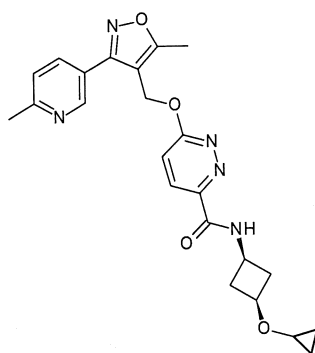
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *trans*-tert-butyl *N*-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)carbamate thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxycyclobutyl)carbamate được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (43 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất màu trắng nhò. MS (ESI): 128,1 ($[M+H]^+$).

d) *trans*-*N*-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-3-xyclopropoxyxycclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-methoxyxycclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (42 mg, 70%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình không màu. MS (ESI): 436,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 176

cis-*N*-(3-xyclopropoxyxycclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



a) *cis*-tert-butyl *N*-(3-(vinylloxy)xycclobutyl)carbamate

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 175a, *cis*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxycclobutyl)carbamate thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-hydroxyxycclobutyl)carbamate được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (107 mg, 63%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn kết tinh màu vàng. MS (ESI): 158,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *cis*-tert-butyl *N*-(3-xyclopropoxyxycclobutyl)carbamate

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 175b, *cis*-tert-butyl *N*-(3-(vinylloxy)xycclobutyl)carbamate thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-(vinylloxy)xycclobutyl)carbamate được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (91 mg, 81%), hợp chất này thu được dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng. MS (ESI): 172,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

c) *cis*-3-xyclopropoxyxycclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *cis*-tert-butyl *N*-(3-xyclopropoxyxycclobutyl)carbamate thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-methoxyxycclobutyl)carbamate được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (44 mg, định

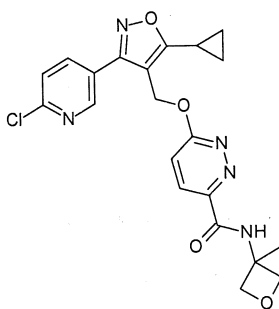
lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng nhò. MS (ESI): 128,1 ($[M+H]^+$).

d) *cis-N*-(3-xyclopropoxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *cis*-3-xyclopropoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (43 mg, 71%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 436,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 177

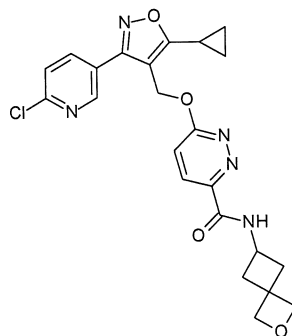
6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu G) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (8,5 mg, 16%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 442,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 178

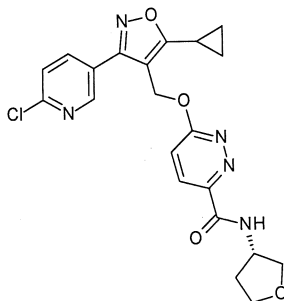
6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-xyclopropyl-isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu G) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (13 mg, 23%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu hồng. MS (ESI): 468,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 179

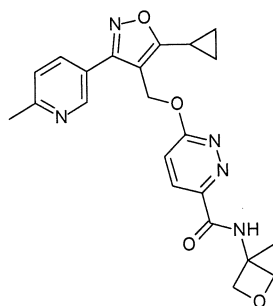
(*S*)-6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-xyclopropylisoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (3-(6-clo-3-pyridyl)-5-xyclopropyl-isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu G) thay vì (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng (*S*)-6-clo-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (14 mg, 27%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 442,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 180

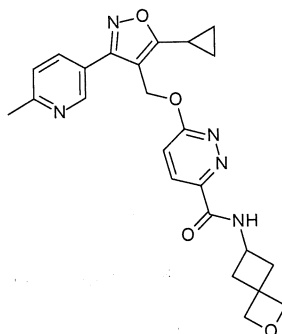
6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (27 mg, 49%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 422,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 181

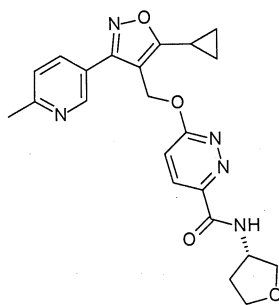
6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (6,5 mg, 11%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 448,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 182

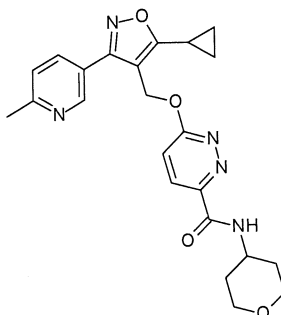
(*S*)-6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D), bằng việc sử dụng 6-clo-*N*-((3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit thay vì 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (10 mg, 21%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 422,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 183

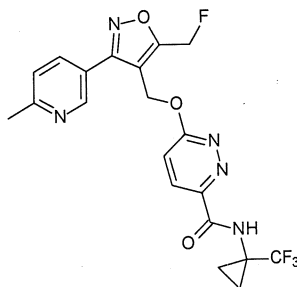
6-((5-xyclopropyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit



CS_2CO_3 (46,7 mg, 0,143 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (5-xyclopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D, 30 mg, 0,130 mmol) và 6-clo-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit (35 mg, 0,130 mmol) trong *N,N*-dimetylaxetamit khan (0,60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, sau đó được lọc và được tinh chế trực tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (cột: C-18, dung môi rửa giải: H_2O và CH_3CN với 0,05% HCO_2H) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (23 mg, 40%). MS (ESI): 436,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 184

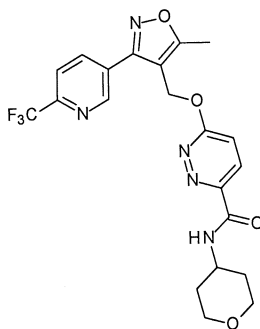
6-((5-(flometyl)-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-(triflometyl)xyclopropyl)pyridazin-3-carboxamit



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-(flometyl)-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng 1-(triflometyl)xyclopropanamin thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (10 mg, 51%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình không màu. MS (ESI): 452,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 185

6-((5-metyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit

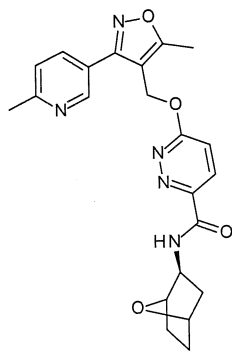


CS_2CO_3 (141 mg, 0,434 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy chứa (5-metyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu E, 56 mg, 0,217 mmol) và 6-clo-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit (62,9 mg, 260 μ mol) trong *N,N*-dimetylaxetamit khan (0,60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (15 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 (1,0 M, 10 mL), nước muối bán bão hòa (15 mL) và nước muối (15 mL). Các lớp nước được chiết bằng EtOAc (15 mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được làm khô ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh

(silic oxit, gradien: 15% đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (32 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 464,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 186

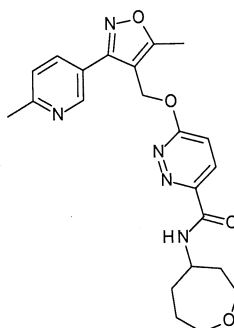
N-((2*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-amin thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triệt quang (48 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 422,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 187

(*RS*)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(oxepan-4-yl)pyridazin-3-carboxamid

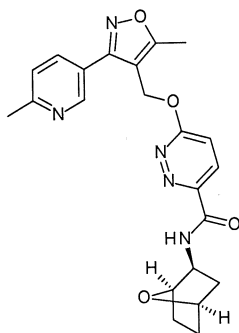


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (*RS*)-oxepan-4-amin dạng triệt quang thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)amin

hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triệt quang (48 mg, 72%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 424,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 188

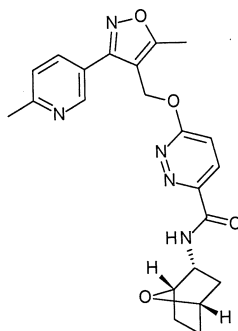
6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid hoặc chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R**,3*S**,4*R**)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amin dạng triệt quang thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triệt quang (48 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 422,2 ($[M+H]^+$). Việc tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Reprosil Chiral-NR) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng (+) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (17 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất gồm màu nâu nhạt. MS (ESI): 422,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 189

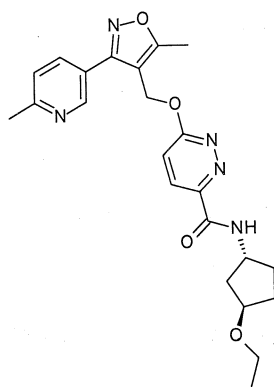
6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid hoặc chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 30, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*S**,3*R**,4*S**)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amin dạng triet quang thay vì (1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amin hydroclorua, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề dạng triet quang (48 mg, 80%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 422,2 ([M+H]⁺). Việc tách các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật HPLC không đối xứng (cột: Reprosil Chiral-NR) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng (-) tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (16 mg), hợp chất này thu được dưới dạng chất gồm màu nâu nhạt. MS (ESI): 422,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 190

N-((1*R*,3*R*)-3-ethoxycyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



a) *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-ethoxycyclopentyl)carbamate

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-ethoxycyclopentyl)carbamate, bằng việc sử dụng iodoetan thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (35 mg, 31%), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu không màu. MS (ESI): 174,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) (1*R*,3*R*)-3-ethoxycyclopentanamin 2,2,2-trifluoacetate

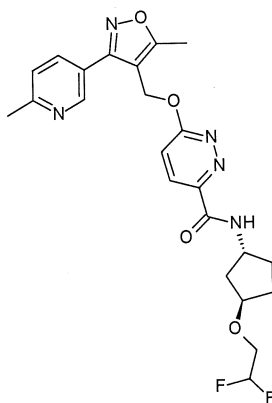
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-ethoxycyclopentyl)carbamate thay vì *trans*-*tert*-butyl *N*-(3-methoxycyclobutyl)carbamate được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (33 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 130,1 ([M+H]⁺).

c) *N*-((1*R*,3*R*)-3-etoxyxyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R*,3*R*)-3-etoxyxyclopentanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (39 mg, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình không màu. MS (ESI): 438,3 ([*M*+*H*]⁺).

Ví dụ 191

N-((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difloetoxi)xyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid



a) *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difloetoxi)xyclopentyl)carbamát

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclopentyl)carbamát, bằng việc sử dụng 2,2-difluetyl triflometansulfonat thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (88 mg, 67%), hợp chất này thu được dưới dạng tinh thể màu trắng. MS (ESI): 210,1 ([*M*-C₄H₈+*H*]⁺).

b) (1*R*,3*R*)-3-(2,2-difloetoxi)xyclopentanamin 2,2,2-trifloaxetat

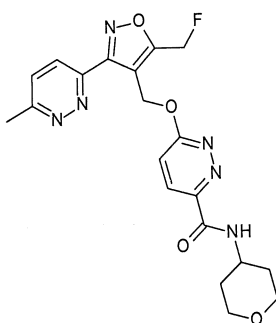
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difloetoxi)xyclopentyl)carbamát thay vì *trans*-*tert*-butyl *N*-(3-metoxycyclobutyl)carbamát được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (38 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 166,2 ([*M*+*H*]⁺).

c) *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difloetoxi)xyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng (1*R*,3*R*)-3-(2,2-difloetoxi)xylopentanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (37 mg, 73%), hợp chất này thu được dưới dạng chất vô định hình không màu: 474,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 192

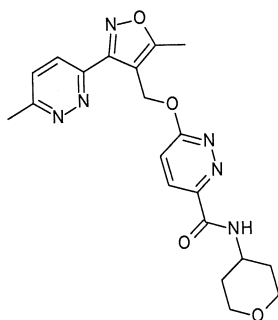
6-((5-(flometyl)-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid



Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (5-(flometyl)-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu P) thay vì (5-xylopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu D) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 31%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 429,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 193

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid

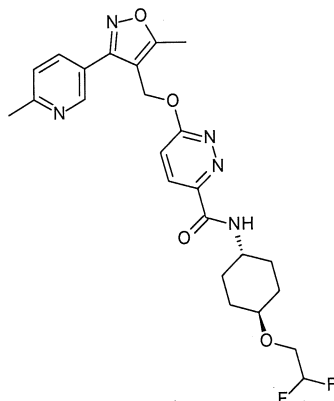


Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 183, (5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu I) thay vì (5-xylopropyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methanol (khối kết cấu D) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 31%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 429,2 ([M+H]⁺).

pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu D) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (8,8 mg, 15%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu vàng nhạt. MS (ESI): 411,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 194

trans-*N*-(4-(2,2-difloetoxy)xyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *trans*-*tert*-butyl *N*-(4-(2,2-difloetoxy)xyclohexyl)carbamat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *trans*-*tert*-butyl *N*-(4-hydroxycyclohexyl)carbamat, bằng việc sử dụng 2,2-difloetyl triflometansulfonat thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (69 mg, 53%), hợp chất này thu được dưới dạng tinh thể màu trắng. MS (ESI): 224,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *trans*-4-(2,2-difloetoxy)xyclohexanamin 2,2,2-trifloaxetat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *trans*-*tert*-butyl *N*-(4-(2,2-difloetoxy)xyclohexyl)carbamat thay vì *trans*-*tert*-butyl *N*-(3-metoxycyclobutyl)carbamat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (72 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 180,1 ($[M+H]^+$).

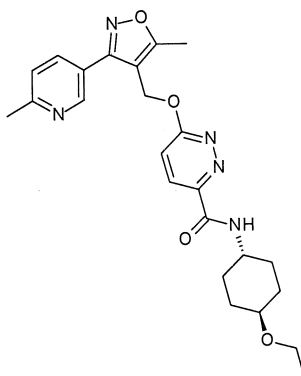
c) *trans*-*N*-4-((2,2-difloetoxy)xyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-4-(2,2-difloetoxy)xyclohexanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxycyclobutanamin

2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 17%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 488,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 195

N-(4-etoxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit



a) *trans*-tert-butyl *N*-(4-etoxyxyclohexyl)carbamát

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163a, *trans*-tert-butyl *N*-(4-hydroxyxyclohexyl)carbamát, bằng việc sử dụng iodoetan thay vì iodometan, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 18%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 188,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *trans*-4-etoxyxyclohexanamin 2,2,2-trifloaxetat

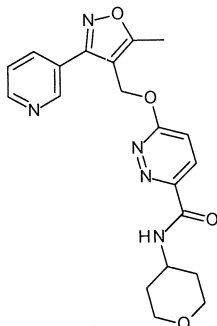
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163b, *trans*-tert-butyl *N*-(4-etoxyxyclohexyl)carbamát thay vì *trans*-tert-butyl *N*-(3-metoxyxyclobutyl)carbamát được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (21 mg, định lượng), hợp chất này thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 144,1 ($[M+H]^+$).

c) *trans*-*N*-(4-etoxyxyclohexyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 163c, axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic, bằng việc sử dụng *trans*-4-etoxyxyclohexanamin 2,2,2-trifloaxetat thay vì *trans*-3-metoxyxyclobutanamin 2,2,2-trifloaxetat, được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 55%), hợp chất này thu được dưới dạng chất bột màu trắng. MS (ESI): 452,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham chiếu A

6-((5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridazin-3-carboxamid



a) (3*Z*)-*N*-hydroxypyridin-3-carboximidoyl clorua

N-closuxinimit (27,34 g, 205 mmol) được thêm theo một phần nhỏ vào dung dịch đã khuấy chứa (3*E*)-pyridin-3-carbaldehyt oxim (25,0 g, 205 mmol) trong DMF (205 mL) ở nhiệt độ trong phòng (thận trọng: phản ứng tỏa nhiệt). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó được rót vào nước và nước đá (200 mL). Chất kết tủa màu nâu nhạt tạo thành được thu lại bằng cách lọc trên phễu thiêu kết, sau đó được rửa bằng nước (50 mL) và được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16,53 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 157,0 ([M+H]⁺).

b) Ethyl 5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylat

Etyl but-2-ynoat (13,9 mL, 119 mmol), sau đó là Et₃N (19,9 mL, 143 mmol), được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa (3*Z*)-*N*-hydroxypyridin-3-carboximidoyl clorua (18,6 g, 119 mmol) trong Et₂O (202 mL) ở 0°C. Sau 30 phút, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và huyền phù thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp gồm nước muối và nước với tỷ lệ 1:1 (150 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Pha hữu cơ được lọc ra qua phễu thiêu kết để loại bỏ chất kết tủa màu nâu không tan, sau đó dịch lọc được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 20% đến 80% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8,11 g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 233,1 ([M+H]⁺).

c) (5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu M c, etyl 5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-carboxylat thay vì etyl 3-(6-metoxi-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (4,32 mg, 66%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 191,2 ($[M+H]^+$).

d) 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23a, (5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metanol thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (2,53 g, 81%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 303,1 ($[M+H]^+$).

e) etyl 6-((5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat

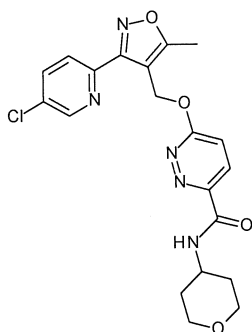
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23b, 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol thay vì 4-((6-clopyridazin-3-yloxy)metyl)-5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,91 g, 69%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ESI): 341,2 ($[M+H]^+$).

f) 6-((5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 1b, etyl 6-((5-metyl-3-(3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì metyl 6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (122 mg, 77%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ESI): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham chiếu RE-B

6-((3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridazin-3-carboxamit



a) (2*E*)-5-clopyridin-2-carbaldehyt oxim

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu I a, 5-clopyridin-2-carbaldehyt được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (6,74 g, 89%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 157,0 ($[M+H]^+$).

b) Etyl 3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa *N*-closuxinimit (853 mg, 6,40 mmol) trong $CHCl_3$ (20 mL), sau đó là lượng chất xúc tác của pyridin (51 mL, 0,64 mmol), được thêm vào huyền phù đã khuấy chứa (2*E*)-5-clopyridin-2-carbaldehyt oxim (1,00 g, 6,40 mmol) trong $CHCl_3$ (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được làm nóng đến 50°C trong 3 giờ. Huyền phù màu nâu thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trước khi thêm dung dịch chứa (*E*)-etyl 3-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoat (1,170 g, 6,40 mmol) trong $CHCl_3$ (0,8 mL) vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 50°C, sau đó thêm dung dịch chứa Et_3N (0,890 mL, 6,4 mmol) trong $CHCl_3$ (0,8 mL) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 30 phút trước khi được rót vào nước đá và nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50mL). Các chiết phẩm hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silic oxit, gradien: 0% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,35 g, 79%) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): 267,1 ($[M+H]^+$).

c) (3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol

Tương tự như thí nghiệm đối với khối kết cấu M c, etyl 3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat thay vì etyl 3-(6-metoxi-3-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (773 mg, 73%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ESI): 225,0 ($[M+H]^+$).

d) 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23a, (3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metanol thay vì (5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metanol (khối kết cấu A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (2,47 g, 83%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (ESI): 337,0 ($[M+H]^+$).

e) Etyl 6-((3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23b, 4-((6-clopyridazin-3-yl)oxymetyl)-3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol thay vì 4-((6-clopyridazin-3-yloxy)metyl)-5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,89 g, 72%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 375,1 ($[M+H]^+$).

f) Axit 6-((3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic

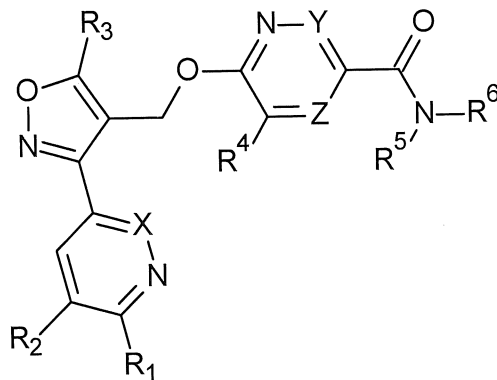
Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23c, etyl 6-((3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat thay vì etyl 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (1,57 g, 93%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 347,1 ($[M+H]^+$).

g) 6-((3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)-*N*-tetrahydropyran-4-yl-pyridazin-3-carboxamit

Tương tự như thí nghiệm đối với ví dụ 23d, axit 6-((3-(5-clo-2-pyridyl)-5-metyl-isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic thay vì axit 6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở tiêu đề (69 mg, 64%), hợp chất này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): 430,1 ($[M+H]^+$).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- iii) N, và
- iv) CR¹⁰;

Z được chọn từ:

- v) N, và
- vi) CR¹¹;

R¹ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,
- ii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) halo-C₁₋₆-alkoxy,
- v) hydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- vi) C₃₋₈-xycloalkyl,

vii) halogen, và

viii) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl, và
- c. C₃₋₈-xycloalkyl;

R² được chọn từ:

- i) H, và
- ii) halogen;

R³ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₃₋₈-xycloalkyl,
- iv) hydroxy-C₁₋₆-alkyl, và
- v) halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- v) halogen;

R⁵ là H;

R⁶ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,

- iii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹,
- v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,
- vi) xyano-C₁₋₆-alkyl,
- vii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- viii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,
- ix) halo-C₁₋₆-alkyl,
- x) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, và
- xi) heteroxycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹;

R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- v) C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- vi) xyano,
- vii) C₃₋₈-xycloalkoxy,
- viii) C₃₋₈-xycloalkyl,
- ix) halo-C₁₋₆-alkoxy,
- x) halo-C₁₋₆-alkyl,
- xi) halogen,
- xii) hydroxy,
- xiii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl, và
- xiv) oxo;

R¹⁰ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- v) halogen;

R¹¹ được chọn từ:

- i) H,
- ii) C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl, và
- v) halogen;

hoặc R⁵ và R¹⁰ cùng nhau tạo thành -(CH₂)_n;

hoặc R⁵ và R¹¹ cùng nhau tạo thành -(CH₂)_n;

hoặc R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹;

n được chọn từ 1 và 2;

hoặc muối được dụng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR¹⁰;

Z được chọn từ:

i) N, và

ii) CR¹¹;

R¹ được chọn từ:

i) C₁₋₆-alkyl,

ii) halo-C₁₋₆-alkyl,

iii) C₁₋₆-alkoxy,

iv) C₃₋₈-xycloalkyl,

v) halogen, và

vi) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai C₁₋₆-alkyl được chọn độc lập;

R² được chọn từ:

i) H,

ii) halogen;

R³ được chọn từ:

i) H,

ii) C₁₋₆-alkyl,

iii) C₃₋₈-xycloalkyl, và

iv) halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ:

i) H, và

ii) C₁₋₆-alkyl;

R⁵ là H;

R⁶ được chọn từ:

i) H,

ii) C₁₋₆-alkyl,

iii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. C₁₋₆-alkoxy,
- d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C₃₋₈-xycloalkoxy,
- h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
- i. halo-C₁₋₆-alkyl,
- j. halogen,
- k. hydroxy, và
- l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C₁₋₆-alkyl,
- c. C₁₋₆-alkoxy,
- d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,
- e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C₃₋₈-xycloalkoxy,
- h. halo-C₁₋₆-alkoxy,
- i. halo-C₁₋₆-alkyl,
- j. halogen,

k. hydroxy, và

l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,

vi) cyano-C₁₋₆-alkyl,

vii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,

viii) halo-C₁₋₆-alkyl,

ix) heterocycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

a. H,

b. C₁₋₆-alkyl,

c. hydroxy, và

d. oxo;

và trong đó heterocycloalkyl được chọn từ:

a. oxetanyl,

b. tetrahydrofuranyl,

c. tetrahydropyranyl,

d. oxepanyl,

e. oxabicyclo[2.2.1]heptanyl,

f. oxaspiro[3.3]heptanyl,

g. azetidinyl,

h. tetrahydrothiophenyl, và

i. tetrahydrothiopyranyl; và

x) oxetanyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

a. H,

b. hydroxy;

R^{10} được chọn từ:

- i) H, và
- ii) halogen;

R^{11} được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) C_{1-6} -alkoxy;

hoặc R^5 và R^{10} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_n-$;

hoặc R^5 và R^{11} cùng nhau tạo thành $-(CH_2)_n-$;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. C_{1-6} -alkyl,
- c. C_{1-6} -alkoxy,
- d. xyano,
- e. halogen,
- f. hydroxy, và
- g. oxo;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. azetidinyl,
- b. pyrrolidinyl,
- c. piperidinyl,
- d. morpholinyl,
- e. thiomorpholinyl,
- f. oxaazabixyclo[3.1.1]heptanyl,

- g. oxaazabicyclo[2.2.1]heptanyl,
- h. azaspiro[3.3]heptanyl,
- i. oxaazaspiro[3.3]heptanyl,
- j. thiaazaspiro[3.3]heptanyl;

n là 1;

hoặc muối được dùng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CH;

Y được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR¹⁰;

Z được chọn từ:

- i) N, và
- ii) CR¹¹;

R¹ được chọn từ:

- i) C₁₋₆-alkyl,
- ii) halo-C₁₋₆-alkyl,
- iii) C₁₋₆-alkoxy,
- iv) C₃₋₈-xycloalkyl,
- v) halogen, và
- vi) amino được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai C₁₋₆-alkyl được chọn độc lập;

R² được chọn từ:

- i) H,

ii) halogen;

R^3 được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{3-8} -xycloalkyl, và
- iv) halo- C_{1-6} -alkyl;

R^4 được chọn từ:

- i) H, và
- ii) C_{1-6} -alkyl;

R^5 là H;

R^6 được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl,
- iii) C_{3-8} -xycloalkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập

được chọn từ:

- a. H,
- b. C_{1-6} -alkyl,
- c. C_{1-6} -alkoxy,
- d. C_{1-6} -alkoxyalkyl,
- e. C_{1-6} -alkoxycarbonyl,
- f. xyano,
- g. C_{3-8} -xycloalkoxy,
- h. halo- C_{1-6} -alkoxy,
- i. halo- C_{1-6} -alkyl,
- j. halogen,

k. hydroxy, và

l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

iv) C₃₋₈-xycloalkyl-C₁₋₆-alkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹

độc lập được chọn từ:

a. H,

b. C₁₋₆-alkyl,

c. C₁₋₆-alkoxy,

d. C₁₋₆-alkoxyalkyl,

e. C₁₋₆-alkoxycarbonyl,

f. xyano,

g. C₃₋₈-xycloalkoxy,

h. halo-C₁₋₆-alkoxy,

i. halo-C₁₋₆-alkyl,

j. halogen,

k. hydroxy, và

l. hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

v) C₁₋₆-alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl,

vi) xyano-C₁₋₆-alkyl,

vii) dihydroxy-C₁₋₆-alkyl,

viii) halo-C₁₋₆-alkyl,

ix) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập

được chọn từ:

a. H,

b. C₁₋₆-alkyl,

c. hydroxy, và

d. oxo;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

- a. oxetanyl,
- b. tetrahydrofuranyl,
- c. tetrahydropyranyl,
- d. oxepanyl,
- e. oxabicyclo[2.2.1]heptanyl,
- f. oxaspiro[3.3]heptanyl,
- g. azetidiny,
- h. tetrahydrothiophenyl, và
- i. tetrahydrothiopyranyl; và

x) oxetanyl- C_{1-6} -alkyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 , trong đó R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ:

- a. H,
- b. hydroxy;

R^{10} được chọn từ:

- i) H, và
- ii) halogen;

R^{11} được chọn từ:

- i) H,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) C_{1-6} -alkoxy;

hoặc muối được dụng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X được chọn từ:

- i) N, và

ii) CH;

Y được chọn từ:

i) N, và

ii) CR¹⁰;

Z là CR¹¹;

R¹ là C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ:

i) H,

ii) halogen;

R³ được chọn từ:

i) C₁₋₆-alkyl,

ii) C₃₋₈-xycloalkyl, và

iii) halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ:

i) H, và

ii) C₁₋₆-alkyl;

R⁵ là H;

R⁶ được chọn từ:

i) C₁₋₆-alkyl,

ii) C₃₋₈-xycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập

được chọn từ:

a. H,

b. C₁₋₆-alkyl,

c. C₁₋₆-alkoxyalkyl, và

d. halo-C₁₋₆-alkyl;

iii) hydroxy-C₁₋₆-alkyl,

iv) halo-C₁₋₆-alkyl,

v) heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ:

a. H, và

b. C₁₋₆-alkyl;

và trong đó heteroxycloalkyl được chọn từ:

a. oxetanyl,

b. tetrahydrofuranyl,

c. tetrahydropyranyl,

d. oxepanyl, và

e. oxaspiro[3.3]heptanyl;

R¹⁰ là H;

R¹¹ là H;

hoặc muối được dụng.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là CH;

Y là N;

Z là CR¹¹;

R¹ là C₁₋₆-alkyl;

R² là H;

R³ là C₁₋₆-alkyl;

R⁴ là H;

R⁵ là H;

R⁶ là heteroxycloalkyl được thế bằng R⁷, R⁸ và R⁹;

R^7 , R^8 và R^9 là H;

R^{11} là H;

hoặc muối được dụng.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là CH;

Y là N;

Z là CR^{11} ;

R^1 là C_{1-6} -alkyl;

R^2 là H;

R^3 là C_{1-6} -alkyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^6 là tetrahydropyranyl được thế bằng R^7 , R^8 và R^9 ;

R^7 , R^8 và R^9 là H;

R^{11} là H;

hoặc muối được dụng.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

N-(cyclopropylmethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

N-ethyl-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-xylopropyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamide;

6-((5-xylopropyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamide;

(S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamide;

2-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-one;

2-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-one;

N-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

2-(2-hydroxyethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-one;

(S)-2-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-one;

(S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamide;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrazin-2-carboxamide;

N-(1,1-dioxathiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamide;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamide;

N-((3S)-1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

N-((3R)-1,1-dioxothiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

N-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

N-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-cyclopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((1R,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((3S,4R)-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(2-hydroxyethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(cyclopropylmethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(2-cyanoethyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-N-(1,1-dioxathiolan-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-ethyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-isopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-isobutyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2,2,2-trifluoethyl)pyridazin-3-carboxamid;

N-tert-butyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(3,3-difluorocyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-ylpyridin-3-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(3,3-difluoroazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3,3-diflopyrolidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxetan-3-ylmethyl)pyridazin-3-carboxamid;

N-((3-hydroxyoxetan-3-yl)methyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((3R,4R)-3-methyltetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(4,4-diflopiperidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

N-(1-(methoxymethyl)cyclopropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(3-methoxyazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3-hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

azetidin-1-yl(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(RS)-N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyridazin-3-carboxamid;

(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(morpholino)metanon;

(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon;

4-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)(6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl)metanon;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1,1,1-trifluor-2-methylpropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(3-floazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3-hydroxyazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(3-flo-3-methylazetidin-1-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

ethyl 1-(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamido)cyclopropanecarboxylat;

N-(1-cyanocyclopropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

5-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

5-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-(1,1-dioxothian-4-yl)-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-cyclopropyl-5-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1-metylxyclopropyl)pyridazin-3-carboxamit;

5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(oxetan-3-yl)pyrazin-2-carboxamit;

5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrazin-2-carboxamit;

N-(4-hydroxy-2-metylbutan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(2-metyl-4-(metylsulfonyl)butan-2-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(S)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(R)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

1-(6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carbonyl)azetidin-3-carbonitril;

N-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-(4,4-difloxylohexyl)-5-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyrazin-2-carboxamit;

(S)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

(S)-N-(1-xyanobutan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(R)-5-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit;

N-(2-hydroxyethyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

2-(1,1-dioxothian-4-yl)-6-[[5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]methoxy]-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3-on;

(S)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamid;

2-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-6-tetrahydropyran-4-yl-7H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on;

N-(1,1-dioxothiolan-3-yl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-(cyclopropylmethyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyrazin-2-carboxamid;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrazin-2-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((cis)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)pyrazin-2-carboxamid;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-((cis)-4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

N-((trans)-4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)-5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydrothiopyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-(4-methyl-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)metanon;

(2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)(5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)metanon;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylxyclopentyl)pyridazin-3-carboxamid;

5-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4,4,4-triflobutyl)pyrazin-2-carboxamid;

N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-3(2H)-on;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylxyclobutyl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamid;

N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamid;

6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-xyclopropyl-6-((5-ethyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamid;

6-((5-(diflomethyl)-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-(diflomethyl)-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

N-((3R,4S)-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-carboxamid;

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-yl-pyridin-3-carboxamid;

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid;

6-((3-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1,1-dioxothian-4-yl)pyridin-3-carboxamid;

N-((1R,2S)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamid;

N-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

N-((1S,2R)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

N-((3S,4R)-3-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

N-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

2-fluoro-N-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

6-((3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamide;

N-isopropyl-6-((3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

(S)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)-6-((3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)nicotinamide;

(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-((3-(6-methoxypyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)pyridin-3-ylmethanone;

(S)-6-((3-(6-(dimethylamino)pyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-hydroxypentan-2-yl)nicotinamide;

4-methoxy-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)nicotinamide;

6-((3-(5-fluoro-6-methyl-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-tetrahydropyran-4-ylpyridin-3-carboxamide;

6-((3-(5-fluoro-6-methyl-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-isopropylpyridin-3-carboxamide;

6-((3-(5-fluoro-6-methyl-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamide;

N-((1R,4R)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(1,3-dihydroxy-2-methylpropan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((1S,4S)-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((1R,3S)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)cyclopentyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-((1S,3R)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)cyclopentyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)methanon;

N-((1R,3R)-3-hydroxycyclopentyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(4-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(4-methoxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)methanon;

N-(3-hydroxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl(6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-yl)methanon;

cis-N-(4-methoxycyclohexyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-chloropyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-methylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(3-methoxyxyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-(3-methoxyxyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-((1RS,3RS)-3-methoxyxyclopentyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(6,6-diflospiro[3.3]heptan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-3-((2,2-difloetoxy)xyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(3-etoxyxyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-(3-(diflometoxy)xyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(3-(diflometoxy)cyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

trans-N-(3-cyclopropoxycyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

cis-N-(3-cyclopropoxycyclobutyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-cyclopropylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-cyclopropylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((3-(6-clopyridin-3-yl)-5-cyclopropylisoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-metyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-(triflometyl)cyclopropyl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

N-((2S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxepan-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-((1R,3S,4R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-((2R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1R,3R)-3-etoxyxyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

N-((1R,3R)-3-(2,2-difloetoxy)xyclopentyl)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-(flometyl)-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-[4-(2,2-difloetoxy)xyclohexyl]-6-[[5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]metoxy]pyridazin-3-carboxamit;

N-(4-etoxyxyclohexyl)-6-[[5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]metoxy]pyridazin-3-carboxamit;

hoặc muối được dụng.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-((1S)-1-(hydroxymetyl)butyl)-6-((5-metyl-3-(6-metyl-3-pyridyl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridin-3-carboxamit;

6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-xyclopropyl-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)pyridazin-3-carboxamit;

(RS)-6-((5-metyl-3-(6-metylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)metoxy)-N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)pyridazin-3-carboxamit;

N-isopropyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-tert-butyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

N-(1-(methoxymethyl)cyclopropyl)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyridazin-3-carboxamid;

5-methyl-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylcyclopropyl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyltetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(S)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(R)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(1-methylcyclobutyl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((3-(5-fluoro-6-methyl-3-pyridyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl)methoxy)-N-((1S)-1-(hydroxymethyl)butyl)pyridin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydropyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-cyclopropyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(3-methyloxetan-3-yl)pyridazin-3-carboxamid;

(RS)-6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(oxepan-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-(flometyl)-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

6-((5-methyl-3-(6-methylpyridazin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid;

hoặc muối được dùng.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất này là 6-((5-methyl-3-(6-methylpyridin-3-yl)isoxazol-4-yl)methoxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridazin-3-carboxamid hoặc muối được dùng.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang không có tác dụng trị liệu.