



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

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

(11)



1-0038832

(51)⁷ C07D 261/08; A61K 31/42

(13) B

(21) 1-2019-05615

(22) 12/04/2018

(86) PCT/KR2018/004277 12/04/2018

(87) WO 2018/190643 18/10/2018

(30) 10-2017-0047393 12/04/2017 KR; 10-2018-0042545 12/04/2018 KR

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/05/2020 386

(73) IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

2, Baumoe-ro 27-gil, Seocho-gu, Seoul 06752, Republic of Korea

(72) KANG, Jae-Hoon (KR); LEE, Hong-Sub (KR); LEE, Yoon-Suk (KR); JEONG, Jin-Ah (KR); KWON, Sung-Wook (KR); KIM, Jeong-Guen (KR); KIM, Kyung-Sun (KR); SONG, Dong-Keun (KR); PARK, Sun-Young (KR); KIM, Kyeo-Jin (KR); CHOI, Ji-Hye (KR); HWANG, Hey-Min (KR).

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

(54) HỢP CHẤT ISOXAZOL LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ HẠT NHÂN VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất isoxazol và dược phẩm chứa hợp chất này để hoạt hóa thụ thể Farnesoid X (FXR, NR1H4).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Đơn sáng chế xin hưởng quyền ưu tiên theo Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2017-0047393 nộp ngày 12/04/2017 và Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2018-0042545 nộp ngày 12/04/2018, nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu dụng làm chất chủ vận cho thụ thể Farnesoid X(FXR, NR1H4), được phẩm chứa hợp chất này và nghiên cứu nó để dùng làm thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể Farnesoid X(FXR, NR1H4) là thành viên của siêu họ thụ thể hạt nhân của nhân tố phiên mã hoạt hóa phối tử. FXR được biểu hiện cao trong gan, ruột, thận, tuyến thượng thận, mô mỡ trắng và gây ra trong quá trình biệt hóa tế bào mỡ *trong ống nghiệm*. (Cariu B. et al., J. Biol. Chem., 2006, 16, 11039-11049).

FXR không chỉ điều chỉnh nhiều quy trình sinh lý khác nhau như điều biến điều chỉnh của mật axit (BA), chuyển hóa lipid/glucosa, chứng viêm/chứng xơ hóa, mà gần đây nó còn được liên quan đến việc nghiên cứu chữa bệnh của thụ thể FXR.

Thụ thể hạt nhân này là axit mật nội bào “cảm biến” và vai trò sinh lý chính của nó là bảo vệ tế bào gan khỏi tác động có hại của sự quá tải axit mật (BA). Ruột là mô biểu hiện gen đích FXR thứ nhất được nhận diện. Thật vậy IBAB-p được biểu hiện trong các tế bào ruột và liên kết axit mật, do đó hạn chế nồng độ BA tự do nội bào và do đó độc tính của chúng. (Makishima M, et al., Science, 1999, 284(5418), 1362-1365). FXR được biểu hiện cao trong gan và điều chỉnh gen chính tham gia vào quá trình tổng hợp BA, chuyển hóa và vận chuyển bao gồm CYP7A1, UGT2B4, BSEP, MDR3, MRP2, ASBT, NTCP, OST α và OST β ở người. Một tác động của việc hoạt hóa FXR là giảm điều chỉnh CYP7A1 và do đó tổng hợp axit mật; điều này được thực hiện thông qua việc tạo ra SHP (đối tác dị vòng nhỏ) mà sau đó ngăn chặn sự phiên mã CYP7A1 (Claude T, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2005, 25, 2020-

2031). Biểu hiện thay đổi hoặc trục trặc của các gen này đã được mô tả ở bệnh nhân mắc bệnh gan ứ mật. Chất chủ vận FXR 6-ethyl-chenodeoxycholic axit (6EtCDCA) đã được thấy là đảo ngược hoàn toàn sự suy yếu của dòng mật và bảo vệ tế bào gan chống lại tổn thương tế bào gan gây ra bởi axit lithocholic gây độc tế bào. (Pellicciari R, et al., J. Med. Chem., 2002, 45(17), 3569-3572).

Trong ruột, FXR cũng tạo ra biểu hiện của SHP, mà ngăn chặn sự phiên mã của gen vận chuyển axit mật phụ thuộc natri ở đỉnh (ASBT, SLC10A2) mà mã hóa chất vận chuyển mật phụ thuộc natri ở đỉnh ái lực cao mà axit mật của chuột từ lumen ruột vào tế bào ruột là một phần của quy trình tái chế tuần hoàn ruột gan của axit mật. (Li H, et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2005, 288, G60-G66). Biểu hiện gen của protein liên kết với axit mật Ileal (IBABP) cũng gây ra bởi các chất chủ vận FXR trong tế bào ruột. (Grober J, et al., J. Biol. Chem., 1999, 274(42), 29759-29754). FXR dường như cũng tham gia vào sự truyền tín hiệu cận tiết và nội tiết bằng cách điều chỉnh tăng biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi xytokin 15 (động vật gặm nhấm) hoặc 19 (khỉ, người). (Holt J, et al., Genes Dev., 2003, 17(13), 1581-1591; Inagaki T, et al., Cell Metab., 2005, 2(4), 217-225).

Sự hoạt hóa FXR cũng đã được mô tả để điều hòa giảm các enzym tiền viêm iNOS và COX-2, cũng như sự di trú của quá trình di trú tế bào cơ trơn mạch máu. (Li YTY, et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2007, 27(12), 2606-2611). FXR cũng được thể hiện trong các tế bào sao gan (HSC) mà đóng vai trò trong việc lắng phủ ma trận ngoại bào trong quá trình xơ hóa. Việc điều trị HSC được nuôi cấy với chất chủ vận FXR 6-ethyl-chenodeoxycholic axit (6EtCDCA) tạo ra biểu hiện giảm chất đánh dấu xơ như α -actin cơ trơn và α 1(I)collagen. 6EtCDCA cũng đã được báo cáo để khởi xướng sự phát triển và thúc đẩy sự phân giải chứng xơ hóa gan ở nhiều mô hình động vật gặm nhấm mắc bệnh này. (Fiorucci S, et al., Gastroenterology, 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci S, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 314(2), 584-595).

Quá trình lưu thông ruột gan của axit mật cũng là một yếu tố điều hòa chính của sự cân bằng nội môi cholesterol trong huyết thanh. Sau khi sinh tổng hợp từ cholesterol trong gan, axit mật (BA) được bài tiết với mật vào lumen của ruột non để giúp tiêu hóa và hấp thụ

chất béo và vitamin tan trong chất béo, Tỷ lệ của BA khác nhau xác định tính ưa nước của hỗn hợp axit mật và khả năng hòa tan cholesterol của nó. Sự hoạt hóa FXR làm tăng tính ưa nước của hỗn hợp, làm giảm sự hòa tan của cholesterol trong ruột, ngăn chặn hiệu quả sự hấp thụ của nó. Báo cáo gần đây đã thể hiện rằng FXR chống lại hiệu ứng này một phần bằng cách trực tiếp ngăn chặn biểu hiện của HMGCoA reductaza thông qua con đường liên quan đến SHP (Đối tác dị dime nhỏ) 및 LRH1. (Datta S, et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(2), 807-812).

Theo các nghiên cứu tiếp theo, sự hoạt hóa FXR ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa Triglycerit (TG) thông qua một số con đường như yếu tố phiên mã liên kết yếu tố điều hòa Sterol 1 (SREBF1), apoC-III, apoC-II, syndecan-1 và thụ thể VLDL. Gần đây, hợp chất điều biến FXR mới thể hiện khả năng làm giảm cả mức triglycerit trong huyết tương (TG) và các mức cholesterol trong các mô hình động vật bình thường và máu nhiễm mỡ (WO2007070796).

Ngoài ra, việc điều trị bằng chất chủ vận FXR hoặc axit cholic làm giảm các mức glucoza huyết tương và cải thiện độ nhạy insulin ở ba mô hình bệnh tiểu đường (chuột db/db, ob/ob và KK-A (y)) (Cariu B, et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(16), 11039-11049 Zhang Y, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103(4), 1006-1011; Ma K, et al., J. Clin. Invest., 2006, 116, 1102-1109). Điều này chứng tỏ rằng FXR có liên quan đến chuyển hóa glucoza.

Do đó, hoạt tính FXR đã liên quan đến nhiều loại bệnh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở rối loạn cân bằng nội mô axit mật, chứng viêm/chứng xơ hóa và mức triglycerit (TG)/cholesterol trong huyết tương cao.

Các chất chủ vận FXR thông thường được biết đến INT-747(OCA) và EDP-305 làm thay đổi axit mật (BA), phát triển việc điều trị các bệnh do rối loạn cân bằng nội mô axit mật như bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), rối loạn do rượu, đường mật, xơ gan ứ mật nguyên phát (PBC), Viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (PSC) và gây ra tác dụng phụ lâm sàng cho sự tích tụ các chất trong cơ thể.

Sau đó, hợp chất phân tử nhỏ như chất chủ vận FXR có nguồn gốc từ GW4064, PX-102(GS-9674)/PX-104 và Global Pharmaceutical Company công bố nhiều sáng chế sáng

nhau với nhiều dẫn xuất khác nhau (WO2000037077, WO2003015771, WO2004048349, WO2009012125, WO2009149795, WO2011020615, WO2013037482 và WO2016097933).

Vì chất chủ vận FXR đã tiến bộ so với các tài liệu lâm sàng được công bố trước đó, có một cơ chế hoạt động mới để điều trị.

Chất chủ vận FXR là sự phát triển làm đích cho nhiều điều trị khác nhau của bệnh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở rối loạn cân bằng nội mô axit mật, chứng viêm/chứng xơ hóa và các mức triglycerit (TG)/ cholesterol trong huyết tương cao sao cho tập trung sự chú ý trên toàn thế giới.

Vì vậy, sáng chế kỳ vọng rằng các bệnh nhân mắc các bệnh chuyển hóa, bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh gan ứ mật, chứng xơ hóa nội tạng và chứng xơ hóa gan, sẽ có thể mở ra một lĩnh vực điều trị theo cơ chế mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Sáng chế liên quan đến hợp chất có hoạt tính tuyệt vời làm chất chủ vận FXR. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dẫn xuất và quy trình để điều chế chúng.

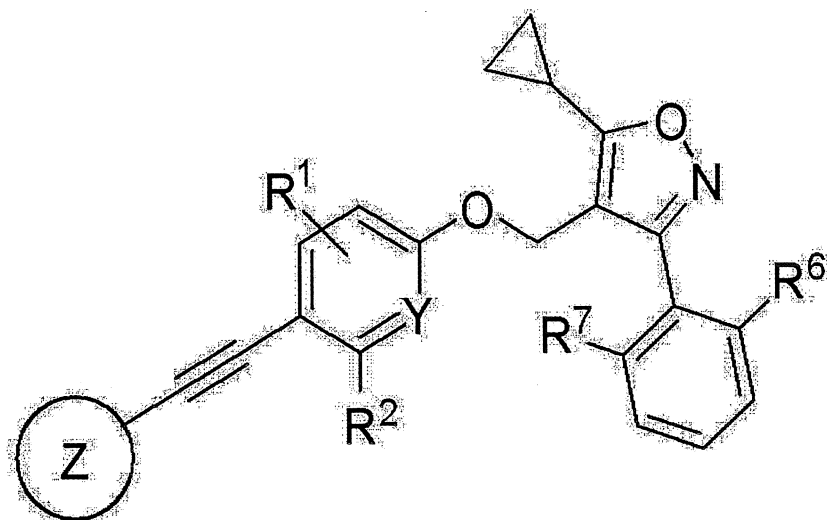
Ngoài ra, đối tượng của sáng chế là đề xuất việc sử dụng y tế để điều trị hữu dụng bệnh, để điều biến hoạt tính làm thụ thể FXR và để điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của thụ thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở tăng cholesterol máu, tăng lipoprotein máu, bệnh triglycerit cao, rối loạn mỡ máu, loạn dưỡng lipid, ứ mật/chứng xơ hóa, bệnh sỏi mật cholesterol, bệnh hoặc tình trạng liên quan đến đường tiêu hóa, tăng đường huyết, tiểu đường, kháng insulin, tính không linh động chuyển hóa, bệnh thận, bệnh gan, xơ vữa động mạch, ung thư, rối loạn viêm, chứng loãng xương và lão hóa da.

Tuy nhiên, đối tượng kỹ thuật đạt được theo sáng chế không giới hạn ở các đối tượng nêu trên và các đối tượng khác có thể được hiểu một cách rõ ràng đối với Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ phần mô tả sau đây.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề mô tả ở trên, sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bởi Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

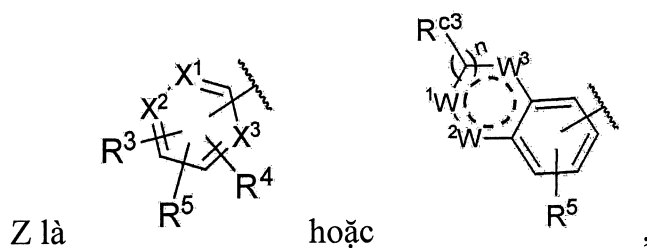
[Công thức I]



trong Công thức I theo sáng chế,

Y là cacbon hoặc nitơ,

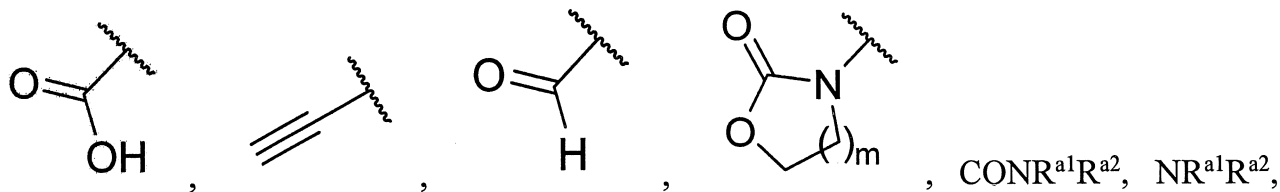
mỗi R¹ và R² độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

mỗi X¹, X² và X³ độc lập là cacbon hoặc nitơ,

mỗi R³ và R⁴ độc lập là hydro, halo, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, halo C₁₋₆ alkyl,

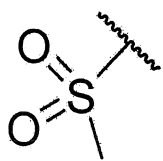


$\text{CH}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, CH_2R^{c3} , COR^{a3} , OR^{a3} , $\text{NR}^{a4}\text{COR}^{a3}$, $\text{NR}^{a4}\text{CO}_2\text{R}^{a3}$, NHCONHR^{a3} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{a3}$

hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

trong đó, m là 1 hoặc 2,

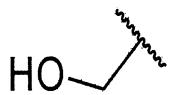
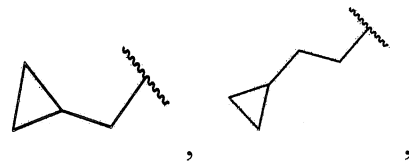
mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong

đó,

R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

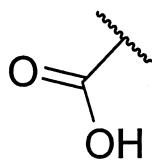


hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong

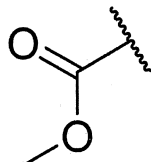
đó,

R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

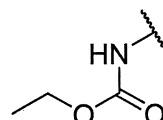
R^{a5} là hydro,



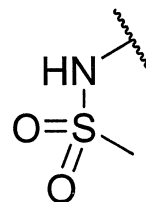
,



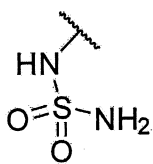
,



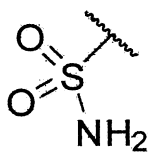
,



,



hoặc



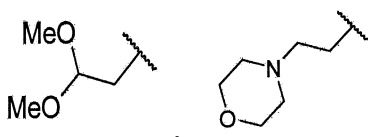
,

mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{c3} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,


 , $(CH_2)_p$ heteroaryl hoặc $(CH_2)_p$ aryl, trong đó, p là 1, 2 hoặc 3.

Sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bởi Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh chuyển hóa, bệnh gan ứ mật và chứng xơ hóa nội tạng chứa hợp chất được thể hiện bởi Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế mô tả việc sử dụng để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh chuyển hóa, bệnh gan ứ mật và chứng xơ hóa nội tạng chứa hợp chất được thể hiện bởi Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh chuyển hóa, bệnh gan ứ mật và chứng xơ hóa nội tạng ở đối tượng cần chúng, bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả của được phẩm được thể hiện bởi Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng cho đối tượng (bao gồm con người).

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính cao làm chất chủ vận FXR, và theo được phẩm của nó được kỳ vọng là hữu dụng để áp dụng chữa bệnh mà được cải thiện bởi chất chủ vận

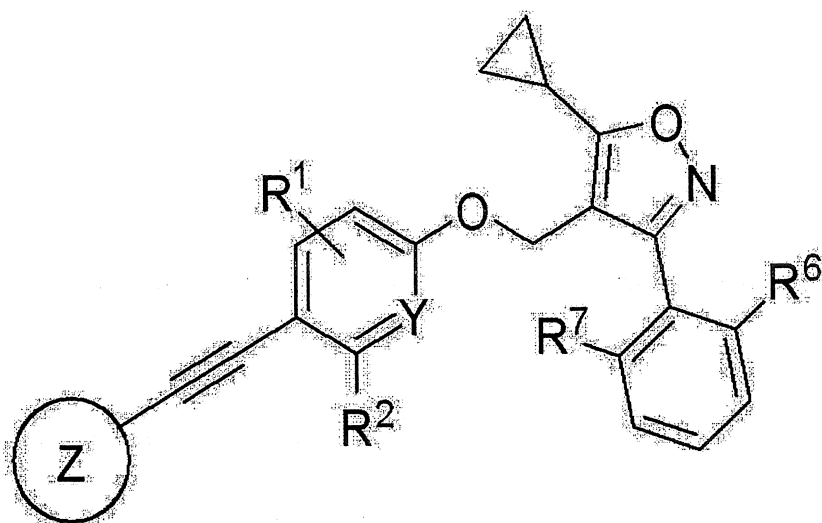
FXR, như các bệnh chuyển hóa, bệnh gan ú mật và chứng xơ hóa nội tạng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bởi Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.:

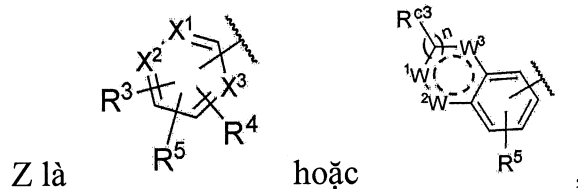
[Công thức I]



Trong Công thức I theo sáng chế,

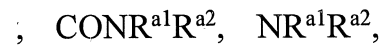
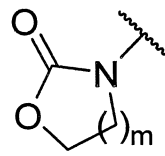
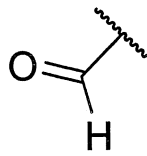
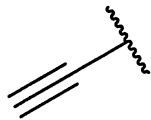
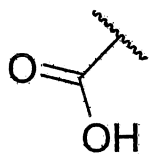
Y là cacbon hoặc nitơ,

mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

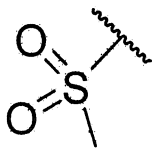
mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

trong đó, m là 1 hoặc 2,

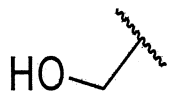
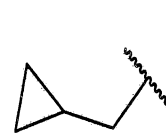
mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong

đó,

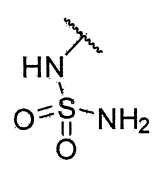
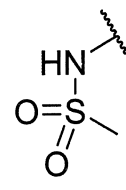
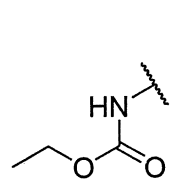
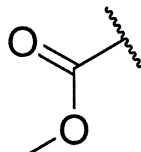
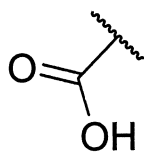
R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



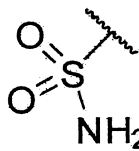
hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong

đó,

R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,



R^{a5} là hydro,



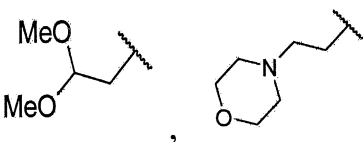
hoặc

mỗi R^{a6} và R^{a7} độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

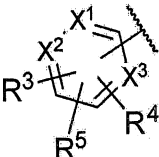
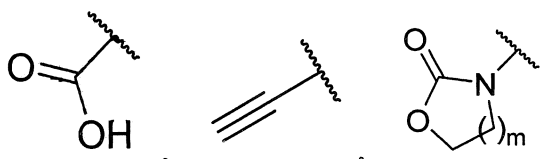
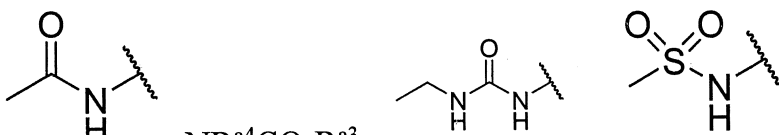
R^{c3} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

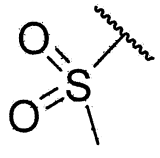
mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,

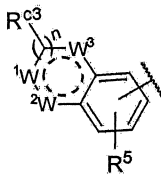

 rượu C_{1-6} alkyl, $(CH_2)_p$ heteroaryl hoặc $(CH_2)_p$ aryl, trong đó, p là 1, 2 hoặc 3.

Theo sáng chế, hợp chất có Công thức I tốt hơn là được chọn từ i) hoặc iv) được bộc lộ dưới đây:

i) Trong trường hợp, Z là , mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, triflometyl, , $NR^{a1}R^{a2}$, $CH_2NR^{a1}R^{a2}$, OR^{a3} ,  hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó, trong đó, m là 1 hoặc 2, mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, xyclopropyl, triflometyl,

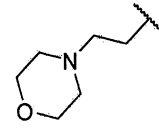
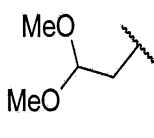
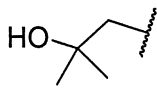
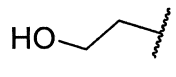
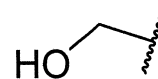
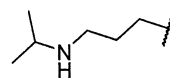
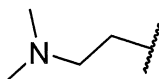
, azetidin hoặc piperidin, R^{a3} là hydro, metyl, etyl, propyl, tert-butyl, xyclopropyl, triflometyl, , azetidin, piperidin, piperazin hoặc

morpholin, R^{a4} là hydro hoặc metyl.

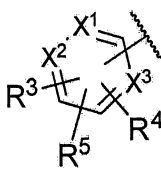
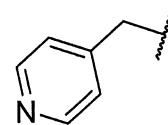


ii) Trong trường hợp, Z là , R^{c3} là hydro hoặc metyl, R^{w1} là hydro,

metyl, etyl, propyl, xyclopropyl,



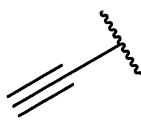
hoặc



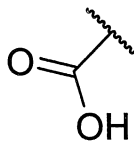
iii) Trong trường hợp, Z là

, mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, clo hoặc triflometyl, mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, clo, flo, iodo, xyano, metyl, etyl, isopropyl,

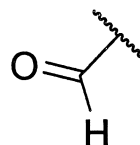
xyclopropyl, triflometyl,



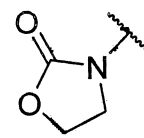
,



,



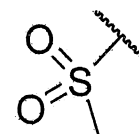
,



, $NR^{a1}R^{a2}$,

$CH_2NR^{a1}R^{a2}$, $NR^{a4}CO_2R^{a3}$, azetidin, piperazin hoặc pyrolidin, trong đó, mỗi R^{a1} và R^{a2} độc

lập là hydro, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, xyclopropyl, trifloetyl,



, azetidin,

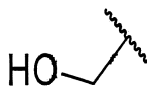
piperidin hoặc oxetan, R^{a3} là hydro, metyl, etyl, tert-butyl, xyclopropyl, triflometyl,



,

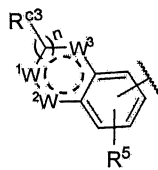


,

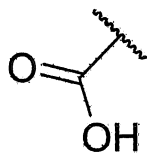


, azetidin, piperidin, piperazin hoặc morpholin, R^{a4} là

hydro, metyl hoặc etyl.

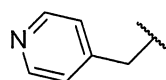
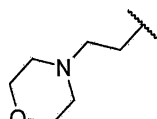
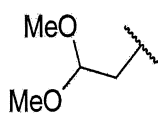
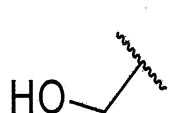


iv) Trong trường hợp, Z là , mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, clo hoặc flo,

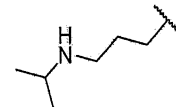
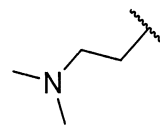


n là 0 hoặc 1, R^5 là , mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CR^{w1} hoặc NR^{w1} ,

trong đó, R^{w1} là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl,



hoặc



Các ví dụ được đặc biệt ưu tiên của hợp chất có Công thức I theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-1)

3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-2)

3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-3)

4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-4)

4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol; (I-5)

4-((3-clo-4-(phenyletynyl)phenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol; (I-6)

metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat; (I-7)

metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat; (I-8)

metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat; (I-9)

metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoat; (I-10)

etyl (3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)carbamit; (I-11)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzensulfonamit; (I-12)

N-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit; (I-13)

N-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)sulfamit; (I-14)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-15)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-16)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinic axit; (I-17)

2-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isonicotinic axit; (I-18)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)picolinic axit; (I-19)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinic axit; (I-20)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(dimethylamino)benzoic axit; (I-21)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-3-(dimethylamino)benzoic axit; (I-22)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(dimethylamino)benzoic axit; (I-23)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(diethylamino)benzoic axit; (I-24)

3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-25)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-(dimethylamino)benzoic axit; (I-26)

3-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-27)

4-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-28)

2-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-29)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-flobenzoic axit; (I-30)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometyl)benzoic axit; (I-31)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etynylbenzoic axit; (I-32)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyanobenzoic axit; (I-33)

3-((2,6-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-34)

2-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-35)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoic axit; (I-36)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoic axit; (I-37)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-flobenzoic axit; (I-38)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometoxy)benzoic axit; (I-39)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metoxybenzoic axit; (I-40)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoic axit; (I-41)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropylamino)metyl)benzoic axit; (I-42)

3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-43)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((metylamino)metyl)benzoic axit; (I-44)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((ethylamino)methyl)benzoic acid; (I-45)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2,2,2-trifluoroethyl)amino)methyl)benzoic acid; (I-46)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((isopropylamino)methyl)benzoic acid; (I-47)

3-((tert-butylamino)methyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic acid; (I-48)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((dimethylamino)methyl)benzoic acid; (I-49)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(morpholinomethyl)benzoic acid; (I-50)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((oxetan-3-ylamino)methyl)benzoic acid; (I-51)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(methylamino)benzoic acid; (I-52)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(ethylamino)benzoic acid; (I-53)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(isopropylamino)benzoic acid; (I-54)

3-(azetidin-1-yl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic acid; (I-55)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(pyrrolidin-1-yl)benzoic acid; (I-56)

3-(azetidin-3-ylamino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit hydroclorua; (I-57)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperidin-4-ylamino)benzoic axit hydroclorua; (I-58)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-yl)benzoic axit hydroclorua; (I-59)

3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metylbenzoic axit; (I-60)

3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxybenzoic axit; (I-61)

3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxybenzoic axit; (I-62)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metylbenzoic axit; (I-63)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyclopropylbenzoic axit; (I-64)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylbenzoic axit; (I-65)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-isopropylbenzoic axit; (I-66)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoic axit; (I-67)

3-((2,5-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-68)

3-((2,3-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-69)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-6-flophenyl)etynyl)benzoic axit; (I-70)

3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzoic axit; (I-71)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(3-etylureido)benzoic axit; (I-72)

3-axetamido-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-73)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoic axit; (I-74)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoic axit; (I-75)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropoxycarbonyl)amino)benzoic axit; (I-76)

3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-77)

3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-78)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((xyclopropylmetoxy)carbonyl)amino)benzoic axit; (I-79)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-xyclopropyletoxy)carbonyl)amino)benzoic axit; (I-80)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)benzoic axit; (I-81)

3-(((azetidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-

diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic acid; (I-82)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzoic acid; (I-83)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isophthalic acid; (I-84)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-carbonyl)benzoic acid hydrochloride; (I-85)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(methylsulfonamido)benzoic acid; (I-86)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic acid; (I-87)

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic acid; (I-88)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indazol-6-carboxylic acid; (I-89)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic acid; (I-90)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-6-carboxylic acid; (I-91)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-6-carboxylic acid; (I-92)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(3-(isopropylamino)propyl)-1H-indol-6-carboxylic acid; (I-93)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-indol-6-carboxylic acid; (I-94)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-morpholinoetyl)-1H-indol-6-carboxylic axit hydroclorua; (I-95)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2,2-dimetoxyetyl)-1H-indol-6-carboxylic axit; (I-96)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-6-carboxylic axit; (I-97)

4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-indol-6-carboxylic axit; (I-98)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indazol-4-carboxylic axit; (I-99)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic axit; (I-100)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-4-carboxylic axit; (I-101)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-102)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-103)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-104)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-105)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-106)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(hydroxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-107)

7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)quinoxalin-5-carboxylic axit; (I-108)

7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dimetylquinoxalin-5-carboxylic axit; (I-109)

5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-110)

2-butyl-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-111)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-112)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-113)

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-114) và

6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit. (I-115)

Theo sáng chế, "C₁₋₆ alkyl" là hydrocarbonyl amin bão hòa với mạch thẳng hoặc mạch nhánh của 1-6 nguyên tử cacbon. Alkyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, 1-metyletyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, 1-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1-metylpentyl hoặc 1,1-dimetylbutyl.

Theo sáng chế, "C₃₋₆ xycloalkyl" được dự tính là vòng hydrocarbonyl bão hòa với 3-6 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo sáng chế, "C₁₋₆ alkylamin là hydrocarbonyl amin bão hòa với mạch thẳng hoặc

mạch nhánh có 1~6 nguyên tử cacbon. Alkylamin ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở metylamin, etylamin, propylamin, butylamin, 1-metyletylamin, diethylamin hoặc dimethylamin.

Theo sáng chế, “rượu C₁₋₆ alkyl” là nhóm R-OH với R như được xác định ở trên. Rượu alkyl ví dụ với 1-6 nguyên tử cacbon bao gồm, nhưng không giới hạn, ở rượu metyl, rượu etyl, rượu propyl, rượu isopropyl hoặc rượu n-butyl.

Theo sáng chế, “halo” được dự tính là nguyên tử brom, flo, hoặc clo.

Theo sáng chế, “halo C₁₋₆ alkyl” được dự tính là gốc C₁₋₆ alkyl có một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen như được xác định ở trên. Haloalkyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở diflometyl hoặc triflometyl.

Theo sáng chế, “aryl” được dự tính là vòng thơm với vòng đơn và được thế halogen. Aryl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở phenyl hoặc halo phenyl.

Theo sáng chế, “heteroaryl” được dự tính là vòng đơn vòng với ít nhất một nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Heteroaryl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở pyridinyl, quinolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, indolyl, pyrazinyl hoặc indazolyl.

Theo sáng chế, “dị vòng” được dự tính là vòng hydrocarbonyl đơn-ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có ít nhất một nguyên tử nitơ. Dị vòng đơn ví dụ có 5-6 nguyên tử bao gồm, nhưng không giới hạn, ở pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl pyrrollyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc triazinyl. Tương tự, vòng thơm hai vòng ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoxazinon, benzoxadiazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuryl, benzopyrazinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, pyrolopyridanyl, furopyridinyl, hoặc imidazothiazolyl.

Thuật ngữ “được dụng,” như được sử dụng ở đây, khi đề cập đến thành phần của dược phẩm nghĩa là thành phần, khi dùng cho động vật, không có tác dụng phụ quá mức như độc tính quá mức, kích thích, hoặc phản ứng dị ứng tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng ở đây bao hàm sự điều trị bệnh bất kỳ ở động vật có vú, cụ thể là con người, và bao gồm ức chế bệnh, tức là, chặn sự phát triển của nó; hoặc làm giảm bệnh, tức là gây ra thoái trào bệnh và/hoặc triệu chứng hoặc tình trạng của nó và làm chậm sự tiến triển bệnh.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả chữa bệnh” nghĩa là lượng của hợp chất theo sáng chế mà cải thiện, làm nhẹ dần hoặc loại trừ bệnh hoặc tình trạng cụ thể hoặc phòng ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh hoặc tình trạng cụ thể.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm không đối xứng hoặc bất đối, và do đó tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự tính là tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối quang và đồng phân đối xứng trục, cũng như hỗn hợp của chúng như hỗn hợp chất triệt quang, phần hình dạng theo sáng chế. Một chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp của các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối quang. Hỗn hợp 50:50 của chất đồng phân đối quang được gọi là hỗn hợp chất triệt quang hoặc chất triệt quang.

“Chất đồng phân lập thể” đề cập đến chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng và các phân tử của chúng không phải là ảnh qua gương của nhau. Chất đồng phân lập thể có các đặc điểm vật lý khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, tính chất phổ, và tính phản ứng. Hỗn hợp của chất đồng phân lập thể có thể được tách ra dưới các quy trình phân tích độ phân giải cao như điện di và sắc ký.

“Chất đồng phân đối quang” đề cập đến hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà ảnh qua gương không thay thế của nhau.

Câu “muối được dụng” như được sử dụng ở đây, đề cập đến muối hữu cơ hoặc vô cơ được dụng của hợp chất theo sáng chế. Các muối ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ở muối sulfat, xitrat, axetat, oxalat, clorua, bromua, iodua, nitrat, bisulfat, phosphat, axit phosphat, isonicotinat, lactat, salixylat, xitrat, tartrat, oleat, tannat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, format, benzoat,

glutamat, metansulfonat “mesylat”, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, và pamoat (tức là, 1,1’-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)). Muối được dụng có thể liên quan đến việc bao gồm phân tử khác như ion axetat, ion succinat hoặc ion đối khác. Ion đối có thể là gốc hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ mà làm ổn định điện tích trên hợp chất gốc. Ngoài ra, muối được dụng có thể có nhiều hơn một nguyên tử tích điện trong cấu trúc của nó. Các trường hợp trong đó nhiều nguyên tử tích điện là một phần của muối được dụng có thể có nhiều ion đối. Do đó, muối được dụng có thể có một hoặc nhiều nguyên tử tích điện và/hoặc một hoặc nhiều ion đối.

Nếu hợp chất theo sáng chế là bazơ, muối được dụng mong muốn có thể được điều chế bởi phương pháp thích hợp bất kỳ có trong lĩnh vực, ví dụ, xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, hydrobromic axit, sulfuric axit, nitric axit, metansulfonic axit, phosphoric axit và tương tự, hoặc bằng axit hữu cơ, như axetic axit, maleic axit, succinic axit, mandelic axit, fumaric axit, malonic axit, pyruvic axit, oxalic axit, glycolic axit, salixylic axit, pyranosidyl axit, như glucuronic axit hoặc galacturonic axit, alpha hydroxy axit, như xitric axit hoặc tartaric axit, axit amin, như aspartic axit hoặc glutamic axit, axit thơm, như benzoic axit hoặc xinamic axit, sulfonic axit, như p-toluensulfonic axit hoặc etansulfonic axit, hoặc tương tự.

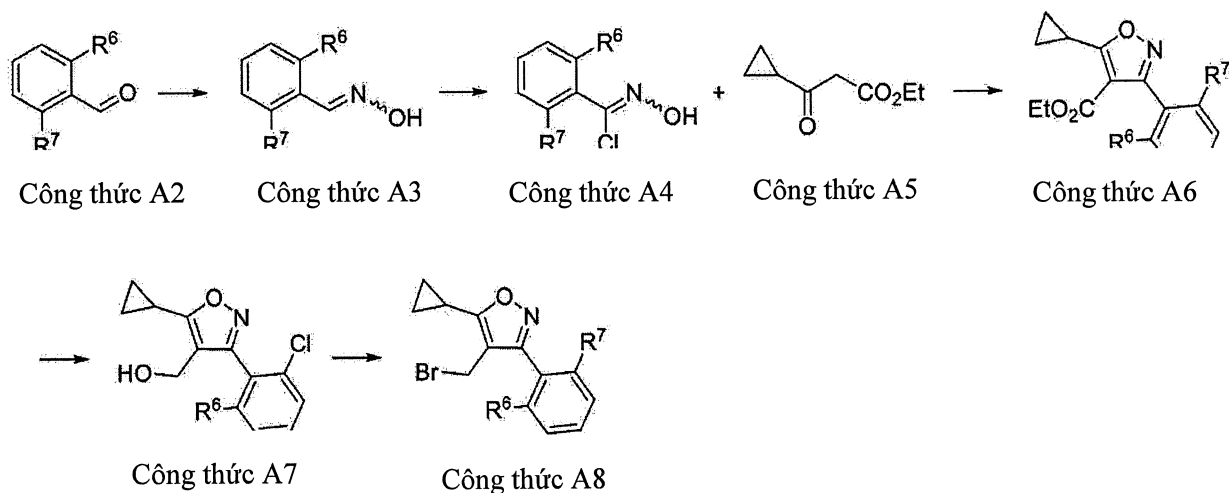
Nếu hợp chất theo sáng chế là axit, muối được dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin(bậc nhất, bậc hai hoặc bậc ba), hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc tương tự. Các ví dụ minh họa của muối thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối hữu cơ có nguồn gốc từ axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba, và amin mạch vòng, như piperidin, morpholin và piperazin, và muối vô cơ có nguồn gốc từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất được thể hiện bởi Công thức I hoặc muối được dụng của chúng.

Phương pháp điều chế hợp chất có Công thức A8 theo sáng chế được thể hiện trong

sơ đồ sau 1.

[Sơ đồ 1]



Hợp chất có Công thức A8, mà là hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng một loạt các bước từ hợp chất có Công thức A2 như được thể hiện trong Sơ đồ 1.

R^6 và R^7 có Công thức A8, A2 và A7, được minh họa trong Sơ đồ 1, được xác định như dưới đây.

trong đó,

mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy.

Phương pháp điều chế Công thức A8 theo sáng chế bao gồm:

Điều chế hợp chất có Công thức A3 bằng cách amin hóa khử Công thức A2 (Bước 1);

Điều chế hợp chất có Công thức A4 bằng cách clo hóa Công thức A3 (Bước 2);

Điều chế hợp chất có Công thức A6 bằng cách vòng hóa Công thức A4 với hợp chất có Công thức A5 (Bước 3);

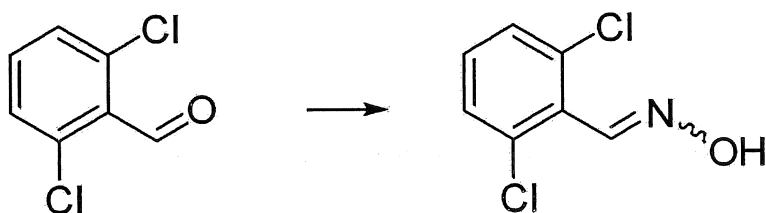
Điều chế hợp chất có Công thức A7 bằng cách khử Công thức A6 (Bước 4);

Điều chế hợp chất có Công thức A8 bằng cách brom hóa Công thức A7 (Bước 5).

Mỗi bước trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 1 được mô tả chi tiết như dưới đây.

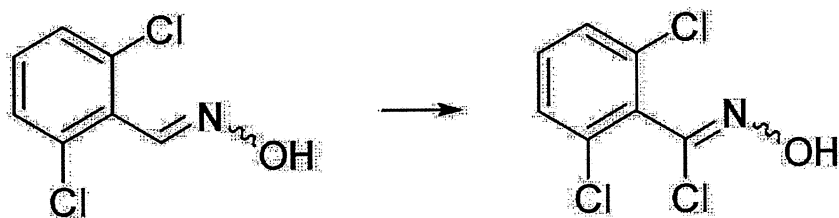
i) Trong bước thứ nhất, hợp chất có Công thức A2 có thể được chuyển đổi thành Công thức A3 bằng cách amin hóa khử dưới các điều kiện của hydroxyl amin và natri hydroxit trong etanol và nước cất ở 90°C trong 24 giờ.

Ví dụ của việc điều chế hợp chất có Công thức A3 từ Công thức A2 bằng cách amin hóa khử trong Bước 1 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



ii) Trong bước thứ hai, hợp chất có Công thức A3, được điều chế như mô tả trong Bước 1, có thể được chuyển đổi thành Công thức A4 bằng cách clo hóa được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng clo hóa trong một hoặc nhiều trong số *N,N*-dimetylformamit, hoặc cloform ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

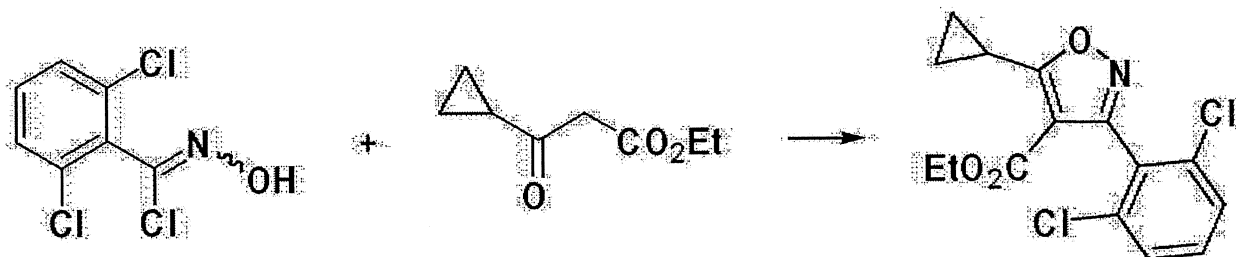
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức A4 từ hợp chất có Công thức A3 bằng cách clo hóa trong Bước 2 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



iii) Trong bước thứ ba, hợp chất có Công thức A4, được điều chế như mô tả trong

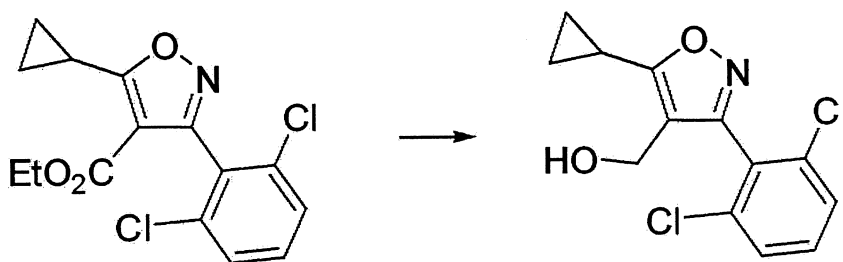
Bước 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức A6 bằng cách vòng hóa với Công thức A5 dưới điều kiện bazơ ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức A6 từ hợp chất có Công thức A4 và A5 bằng cách vòng hóa trong Bước 3 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



iv) Trong bước thứ tư, hợp chất có Công thức A6, được điều chế như mô tả trong Bước 3, có thể được chuyển đổi thành Công thức A7 bằng cách khử được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng khử trong THF ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ.

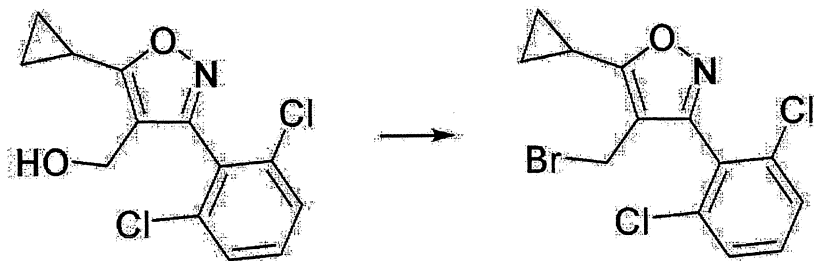
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức A7 từ hợp chất có Công thức A6 bằng cách khử trong Bước 4 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



v) Trong bước thứ năm, hợp chất có Công thức A7, được điều chế như mô tả trong Bước 4, có thể được chuyển đổi thành Công thức A8 bằng cách brom hóa được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng brom hóa trong diclometan ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ.

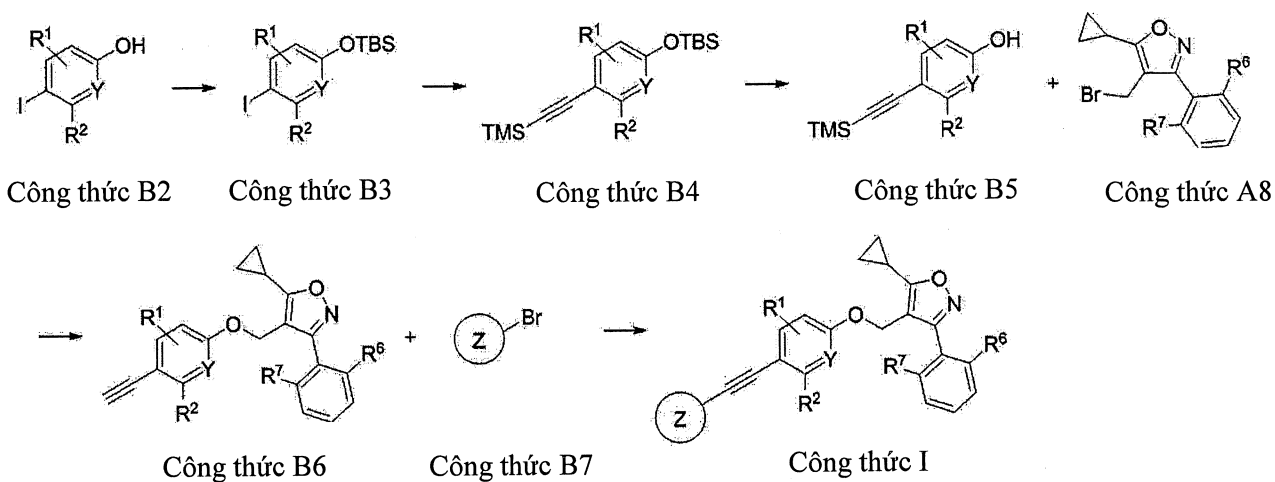
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức A8 từ hợp chất có Công thức A7 bằng cách brom hóa trong Bước 5 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong

sơ đồ phản ứng sau.



Bên cạnh đó, phương pháp điều chế khác của hợp chất có Công thức I theo sáng chế được thể hiện trong sơ đồ phản ứng sau 2.

[Sơ đồ 2]



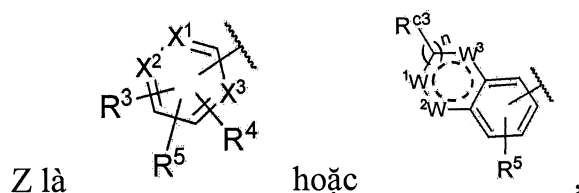
Hợp chất có Công thức I, mà là hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng một loạt các bước từ hợp chất có Công thức B2 như được thể hiện trong Sơ đồ 2.

Y, R¹, R², R⁶, R⁷ và Z có Công thức I, B2 và B7, được minh họa trong Sơ đồ 2, được xác định như dưới đây:

Trong Công thức I theo sáng chế,

Y là cacbon hoặc nitơ,

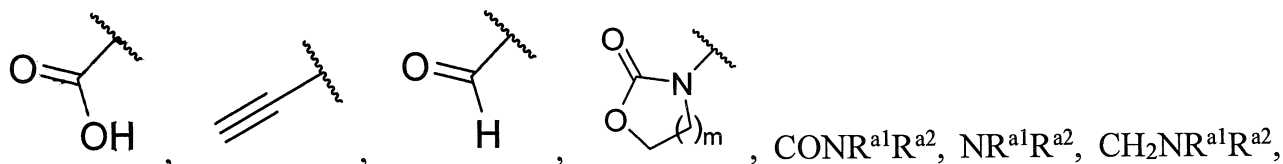
mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

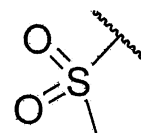
mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



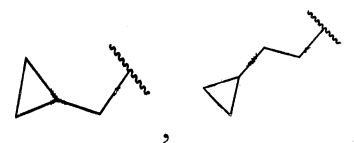
CH_2R^{c3} , COR^{a3} , OR^{a3} , $NR^{a4}COR^{a3}$, $NR^{a4}CO_2R^{a3}$, $NHCONHR^{a3}$, $NHSO_2R^{a3}$ hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

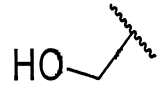
trong đó, m là 1 hoặc 2,

mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

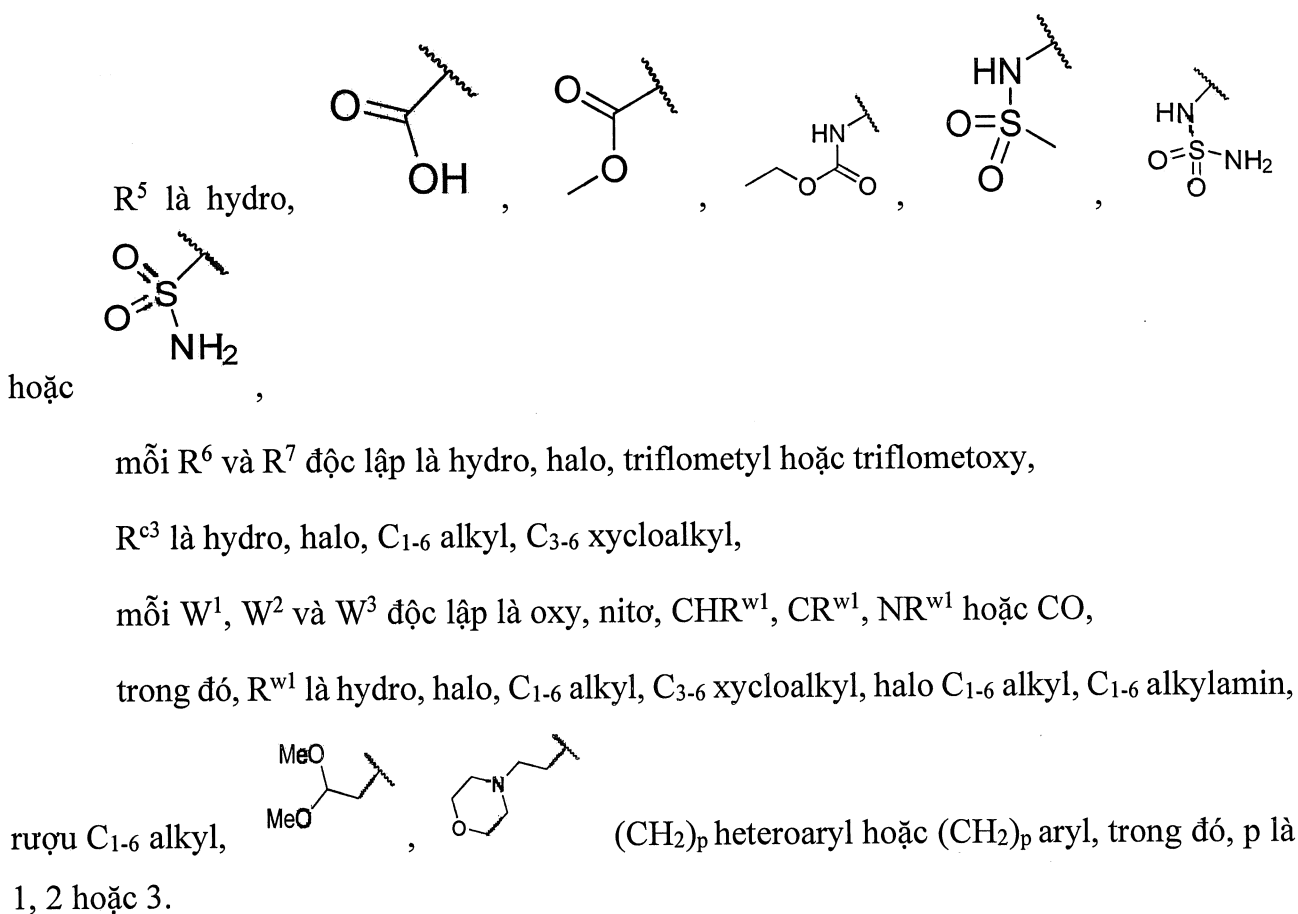


R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



 hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

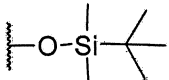


Phương pháp điều chế Công thức I theo sáng chế bao gồm:

Điều chế hợp chất có Công thức B3 bằng cách bảo vệ nhóm hydroxyl có Công thức B2 (Bước 1);

Điều chế hợp chất có Công thức B4 bằng phản ứng Sonogashira của Công thức B3 (Bước 2);

Điều chế hợp chất có Công thức B5 bằng cách khử bảo vệ tert-

butyldimetyloxy() có Công thức B4 (Bước 3);

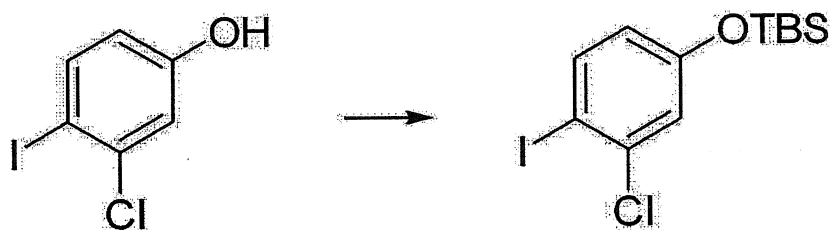
Điều chế hợp chất có Công thức B6 bằng cách thế Công thức B5 bằng A8 (Bước 4);

Điều chế hợp chất có Công thức I bằng phản ứng Sonogashira hoặc thủy phân sau phản ứng Sonogashira của Công thức B6 và B7 (Bước 5).

Mỗi bước trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 2 được mô tả chi tiết như dưới đây.

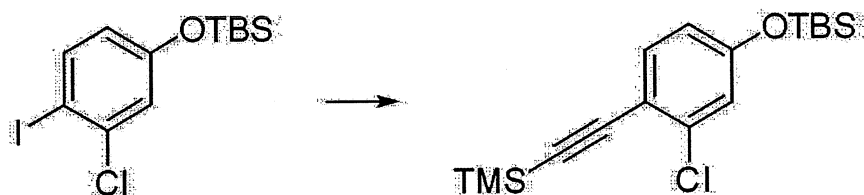
i) Trong bước thứ nhất, hợp chất có Công thức B3 có thể được điều chế bằng cách bảo vệ nhóm hydroxyl có Công thức B2 sử dụng *tert*-Butyldimetylsilyl clorua (TBSCl) và imidazol trong *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ phòng trong 6-24 giờ.

Ví dụ của việc điều chế hợp chất có Công thức B3 từ Công thức B2 bằng cách bảo vệ nhóm hydroxyl trong Bước 1 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế là trong sơ đồ phản ứng sau.

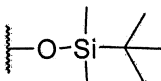


ii) Trong bước thứ hai, hợp chất có Công thức B3, được điều chế như mô tả trong Bước 1, có thể được chuyển đổi thành Công thức B4 bằng phản ứng Sonogashira sử dụng lượng xúc tác của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) hoặc bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) trong một hoặc nhiều trong số *N,N*-dimetylformamit hoặc metanol ở 70-100°C trong 3-24 giờ.

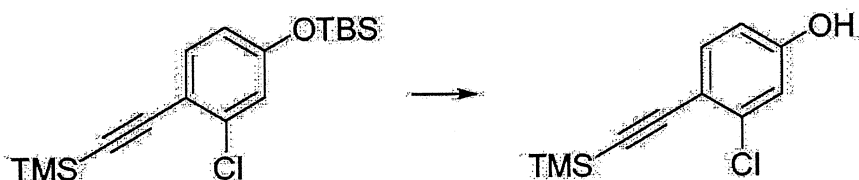
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức B4 từ hợp chất có Công thức B3 bằng phản ứng Sonogashira trong Bước 2 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế là trong sơ đồ phản ứng sau



iii) Trong bước thứ ba, hợp chất có Công thức B4, được điều chế như mô tả trong Bước 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức B5 bằng cách khử bảo vệ tert-

butyldimetyloxy() sử dụng hoặc là kali florua trong một hoặc nhiều trong số dung dịch tetrahydrofuran hoặc metanol hoặc Tetrabutylamoni florua ở 0°C đến nhiệt độ phòng trong 1-6 giờ.

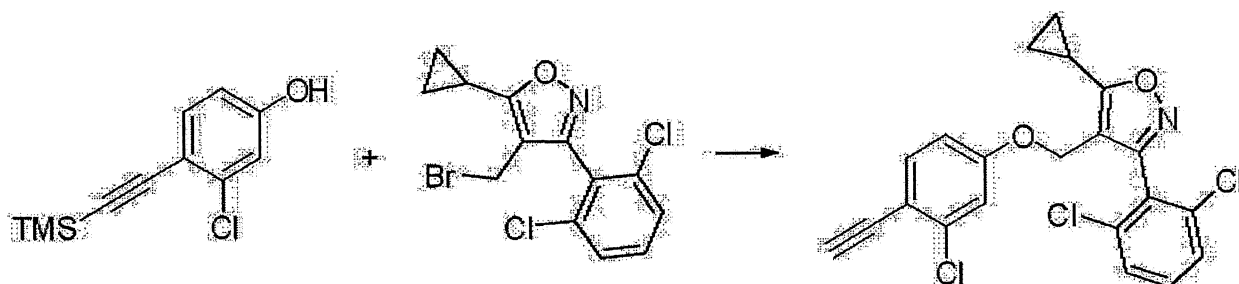
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức B5 từ hợp chất có Công thức B4 bằng phản ứng khử bảo vệ trong Bước 3 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế là trong sơ đồ phản ứng sau.



iv) Trong bước thứ tư, hợp chất có Công thức B5, được điều chế như mô tả trong Bước 3, có thể được chuyển đổi thành Công thức B6 bằng cách thế với A8 dưới điều kiện bazơ trong một hoặc nhiều trong số THF hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ phòng trong 5-24 giờ.

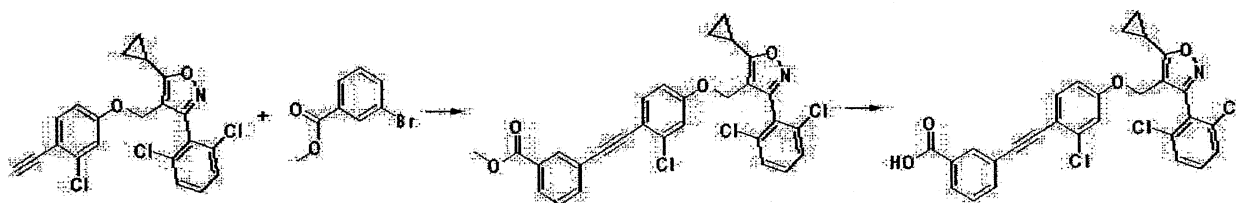
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức B6 từ hợp chất có Công thức B5 bằng A8 bằng cách thế trong Bước 4 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế là trong sơ đồ

phản ứng sau.



v) Trong bước thứ năm, hợp chất có Công thức B6, được điều chế như mô tả trong Bước 4, có thể được chuyển đổi thành Công thức I bằng phản ứng Sonogashira bằng B7 sử dụng lượng xúc tác của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)(Pd(PPh₃)₄) hoặc bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂) và Đồng(I)iodua dưới điều kiện bazơ trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit ở 70-100°C trong 3-24 giờ. Bên cạnh đó, hợp chất có Công thức I có thể được điều chế từ Công thức B6 với B7 bằng phản ứng Sonogashira với thủy phân sử dụng lithi hydroxit trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc nước ở 80°C trong 4-48 giờ.

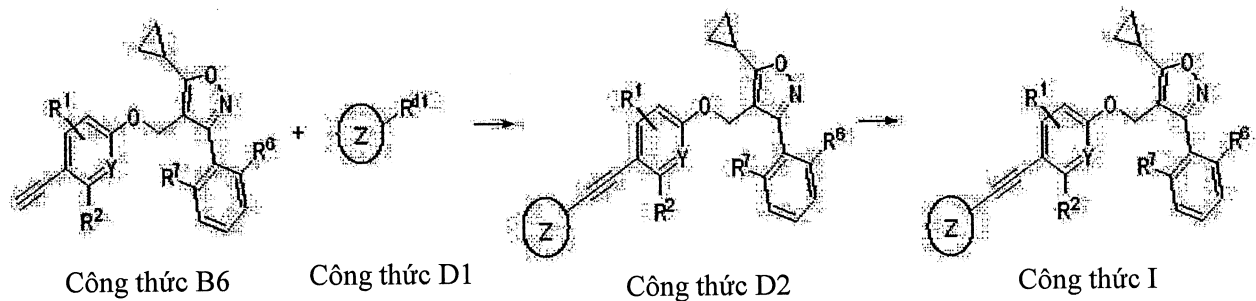
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức I từ hợp chất có Công thức B6 với B7 bằng phản ứng Sonogashira hoặc thủy phân sau phản ứng Sonogashira từ trong Bước 5 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa dưới đây.



Bên cạnh đó, phương pháp điều chế khác của hợp chất có Công thức I theo sáng chế

được thể hiện trong sơ đồ phản ứng sau 3.

[Sơ đồ 3]



Hợp chất có Công thức I, mà là hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng một loạt các bước từ hợp chất có Công thức B6 như được thể hiện trong Sơ đồ 3.

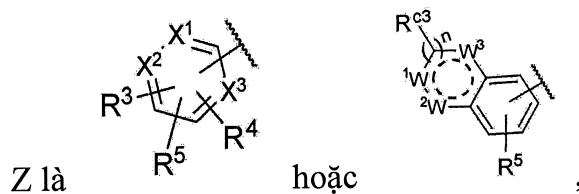
R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{D1} , Y và Z có Công thức I, D1, B2 và B7, được minh họa trong Sơ đồ 3, được xác định như dưới đây.

Trong Công thức I theo sáng chế,

R^{D1} là bromo,

Y là cacbon hoặc nitơ,

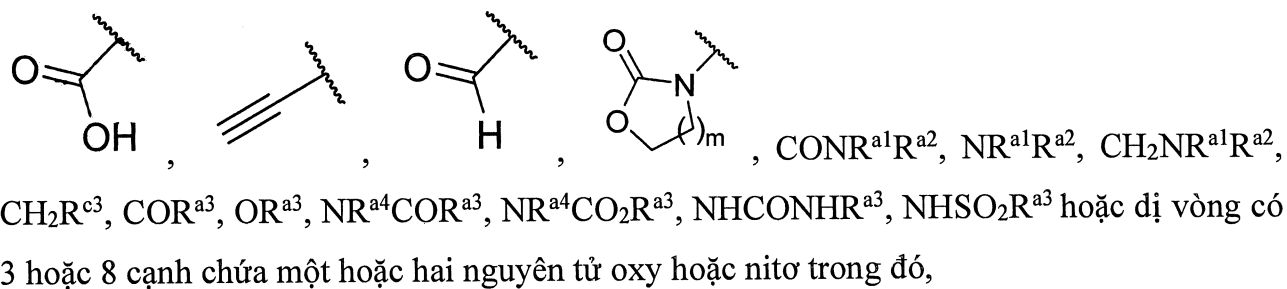
mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

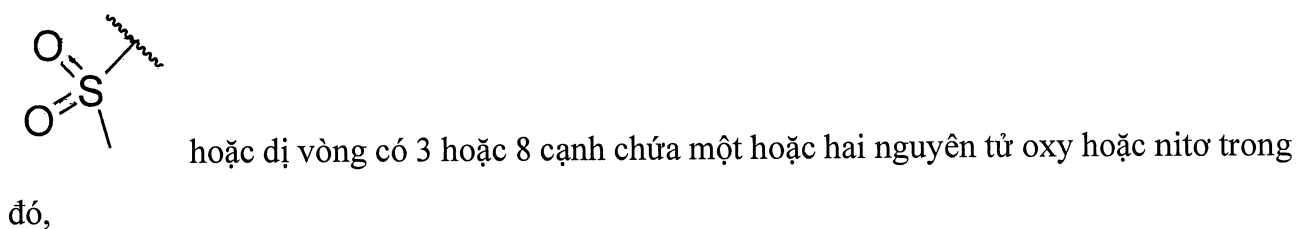
mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

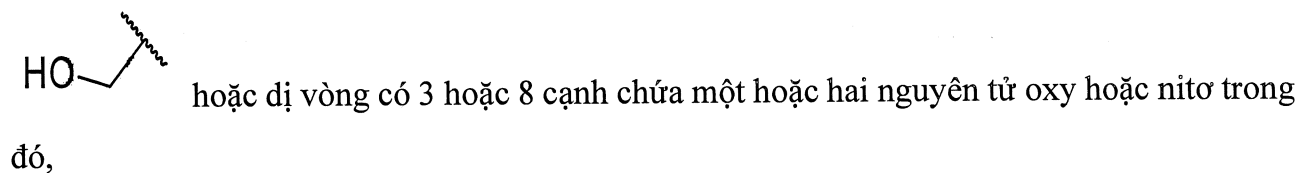


trong đó, m là 1 hoặc 2,

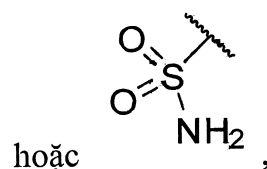
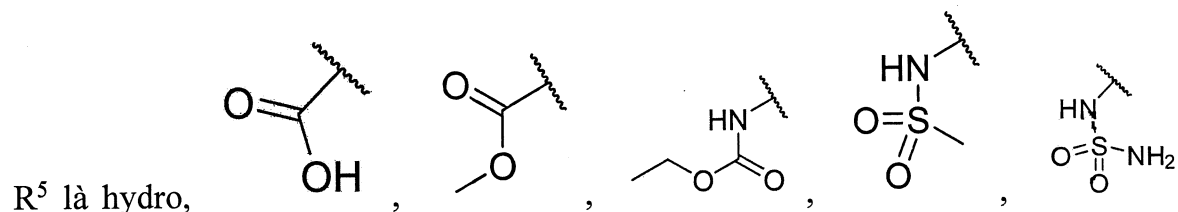
mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

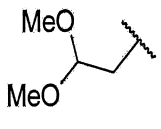
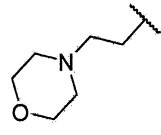


mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{c3} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

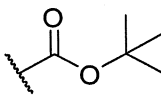
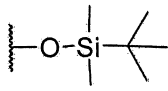
trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,

ruợu C_{1-6} alkyl, , , $(CH_2)_p$ heteroaryl hoặc $(CH_2)_p$ aryl, trong đó, p là 1, 2 hoặc 3.

Phương pháp điều chế Công thức I theo sáng chế bao gồm:

Điều chế hợp chất có Công thức D2 bằng phản ứng Sonogashira của Công thức B6 và D1 (Bước 1);

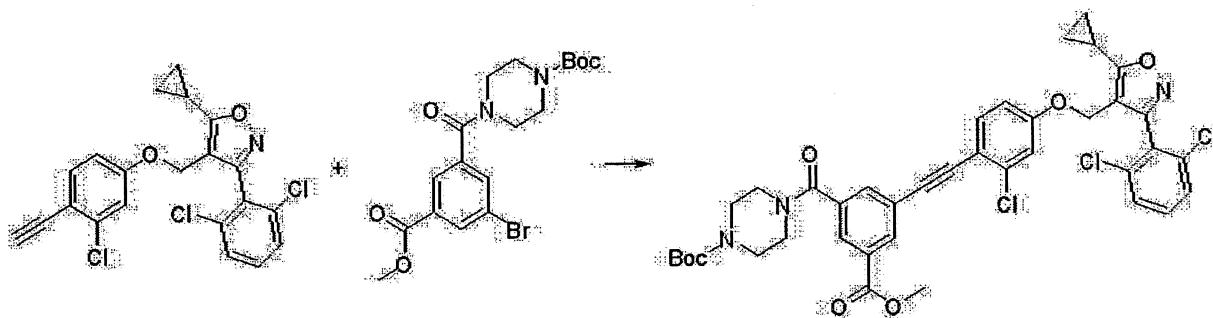
Điều chế hợp chất có Công thức I bằng cách khử bảo vệ tert-

butyloxycarbonyl() hoặc tert-butyldimetyloxy() và thủy phân có Công thức D2(Bước 2);

Mỗi bước trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 3 được mô tả chi tiết như dưới đây.

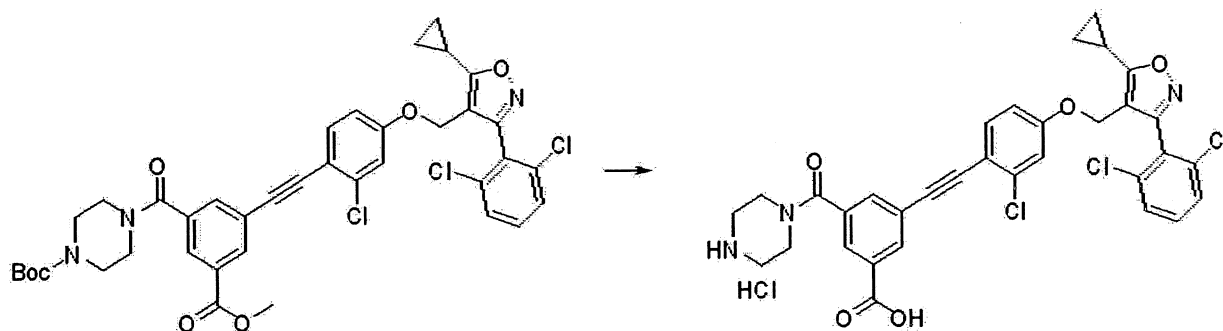
i) Trong bước thứ nhất, hợp chất có Công thức B6, được điều chế như mô tả trong Bước 4 trong Sơ đồ 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức D2 bằng phản ứng Sonogashira với Công thức D1 sử dụng lượng xúc tác của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($Pd(PPh_3)_4$) hoặc bis(triphenyl phosphin)paladi(II) diclorua ($PdCl_2(PPh_3)_2$) và Đồng(I)iodua dưới điều kiện bazơ trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit ở 70-100°C trong 3-24 giờ

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức D2 từ hợp chất có Công thức B6 với D1 bằng phản ứng Sonogashira trong Bước 1 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



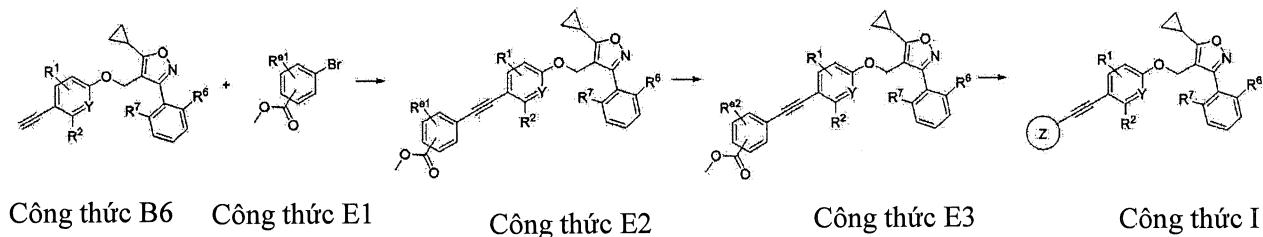
ii) Trong bước thứ hai, hợp chất có Công thức D2, được điều chế như mô tả trong Bước 1, có thể được chuyển đổi thành Công thức I bằng cách thủy phân sử dụng lithi hydroxit trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc nước ở nhiệt độ phòng đến 80°C trong 4-48 giờ sau đó khử bảo vệ với sự có mặt của dung dịch bo tribromua hoặc dung dịch hydro clorua trong diclometan hoặc tetrahydrofuran(THF) ở 0-80°C trong 2-24 giờ.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức I từ hợp chất có Công thức D2 bằng phản ứng thủy phân và khử bảo vệ trong Bước 2 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



Bên cạnh đó, phương pháp điều chế khác của hợp chất có Công thức I theo sáng chế được thể hiện trong sơ đồ phản ứng sau 4.

[Sơ đồ 4]



Hợp chất có Công thức I, mà là hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng một loạt các bước từ hợp chất có Công thức B6 như được thể hiện trong Sơ đồ 4.

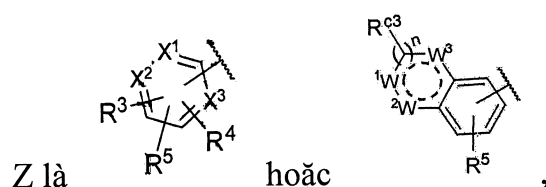
R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{e1} , R^{e2} , Y và Z có Công thức I, B6 và E3, được minh họa trong Sơ đồ 4, được xác định như dưới đây:

Trong Công thức I theo sáng chế,

R^{e1} là aldehyt hoặc nitro,

R^{e2} là $\text{CH}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$ hoặc NH_2 , Y là cacbon hoặc nitơ,

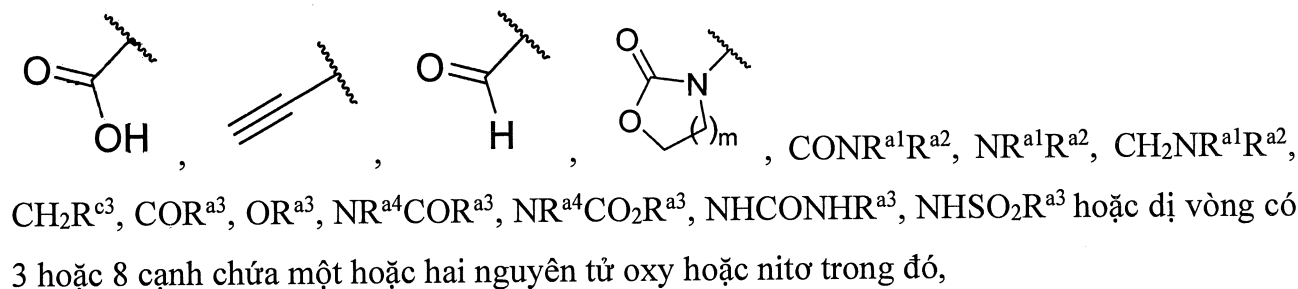
mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

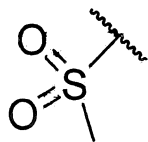
mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



trong đó, m là 1 hoặc 2,

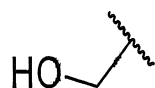
mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong

đó,

R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

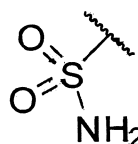
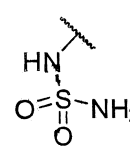
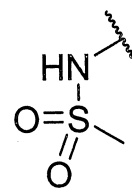
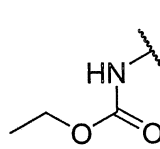
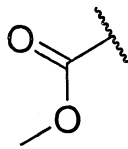
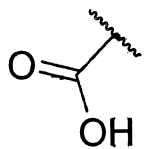


hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong

đó,

R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

R^5 là hydro,



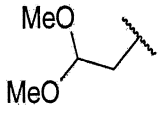
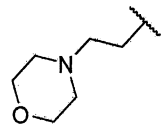
hoặc

mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{c3} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,

rượu C₁₋₆ alkyl, , , (CH₂)_p heteroaryl hoặc (CH₂)_p aryl, trong đó, p là 1, 2 hoặc 3.

Phương pháp điều chế Công thức I theo sáng chế bao gồm:

Điều chế hợp chất có Công thức E2 bằng phản ứng Sonogashira của Công thức B6 và E1 (Bước 1);

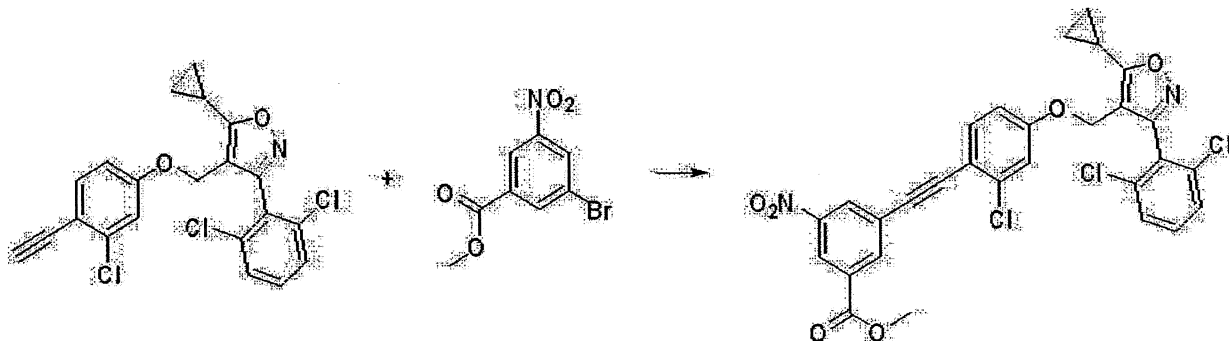
Điều chế hợp chất có Công thức E3 bằng cách khử hoặc amin hóa khử có Công thức E2 (Bước 2);

Điều chế hợp chất có Công thức I bằng cách thủy phân có Công thức E3 (Bước 3).

Mỗi bước trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 4 được mô tả chi tiết như dưới đây.

i) Trong bước thứ nhất, hợp chất có Công thức B6, được điều chế như mô tả trong Bước 4 trong Sơ đồ 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức E2 bằng phản ứng Sonogashira với Công thức E1 sử dụng lượng xúc tác của tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (Pd(PPh₃)₄) hoặc bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂) và Đồng(I) iodua dưới điều kiện bazơ trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit ở 70-100°C trong 3-24 giờ.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức E2 từ hợp chất có Công thức B6 với E1 bằng phản ứng Sonogashira trong Bước 1 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.

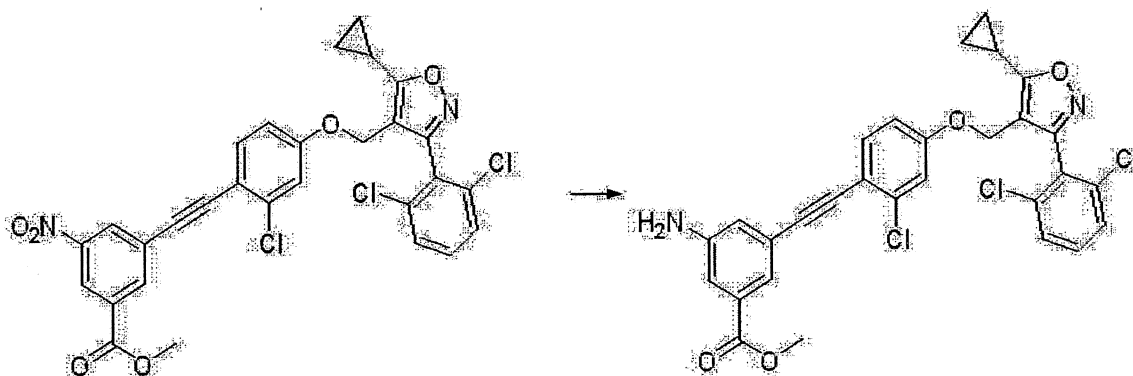


ii) Trong bước thứ hai, hợp chất có Công thức E2, được điều chế như mô tả trong Bước 1, có thể được chuyển đổi thành Công thức E3 bằng cách khử hoặc amin hóa khử phụ thuộc vào loại chất thế R^{e1}.

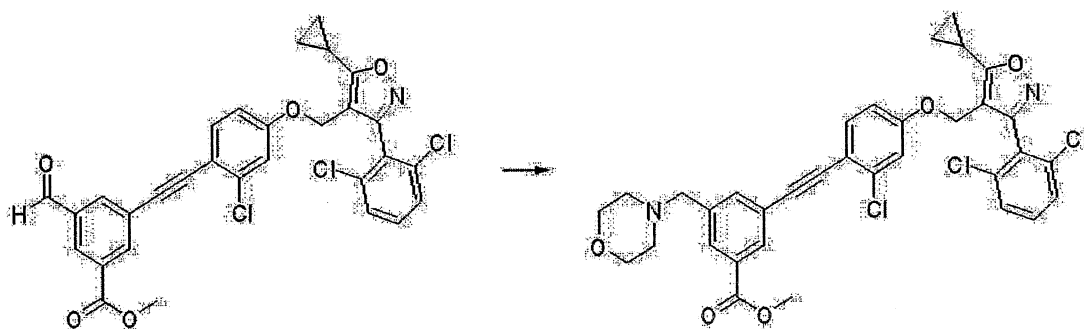
Trong bước thứ hai trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 4 được mô tả chi tiết như dưới đây.

Trong bước thứ hai của phương pháp điều chế, hợp chất mong muốn có Công thức E3 có thể được điều chế bằng cách khử hoặc amin hóa khử.

Phản ứng khử trên có thể được thực hiện bằng cách khử nước Thiếc(II) clorua trong etyl axetat hoặc etanol với hợp chất có Công thức E2 (Khi R^{e2} là nitro trong Công thức trên) ở nhiệt độ phòng trong một ngày và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.

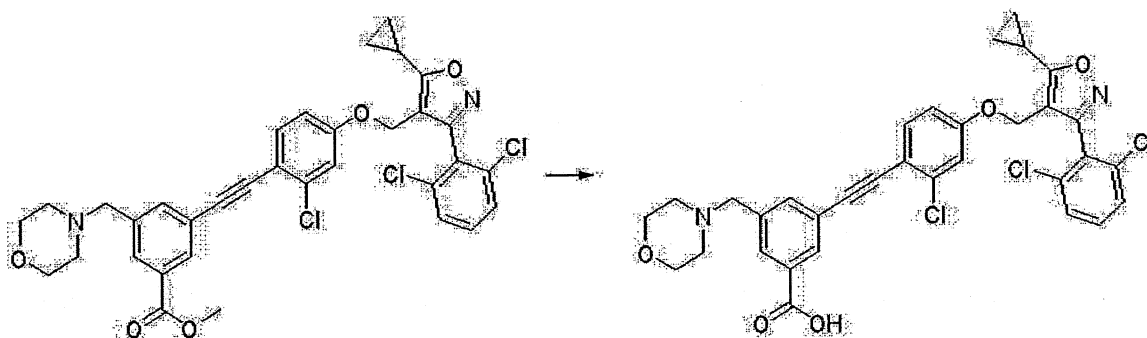


Theo sáng chế, hợp chất có Công thức E2 (Khi R^{e1} là aldehyt trong Công thức trên) còn có thể được chuyển đổi thành Công thức E3 (nhóm thế có thể được đưa vào với sự có mặt của natri carbonat và R^{e4} -I trong *N,N*-dimetylformamit) bằng cách amin hóa khử với sự có mặt của natri triaxetoxiborohydrua ($NaBH(OAc)_3$) hoặc axetic axit trong một hoặc nhiều trong số diclometan hoặc 1,2-dicloetan ở nhiệt độ phòng qua đêm và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



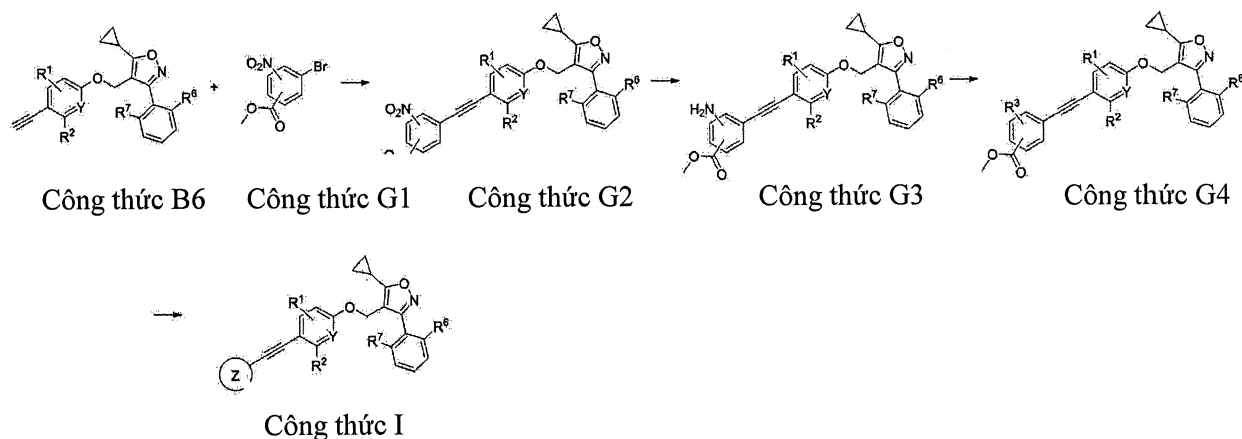
iii) Trong bước thứ ba, hợp chất có Công thức E3, được điều chế như mô tả trong Bước 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức I bằng cách thủy phân sử dụng lithi hydroxit trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc nước ở nhiệt độ phòng đến $80^{\circ}C$ trong 4-48 giờ.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức I từ hợp chất có Công thức E3 bằng cách thủy phân trong Bước 3 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



Bên cạnh đó, phương pháp điều chế khác của hợp chất có Công thức I theo sáng chế được thể hiện trong sơ đồ phản ứng sau 5.

[Sơ đồ 5]



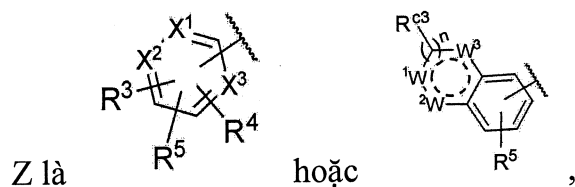
Hợp chất có Công thức I, mà là hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng một loạt các bước từ hợp chất có Công thức B6 như được thể hiện trong Sơ đồ 5.

R¹, R², R³, R⁶, R⁷, Y và Z có Công thức I, B6 và G4, được minh họa trong Sơ đồ 5, được xác định như dưới đây:

Trong Công thức I theo sáng chế,

Y là cacbon hoặc nitơ,

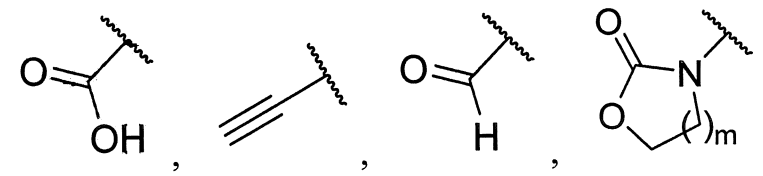
mỗi R¹ và R² độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

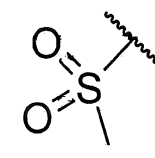
mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

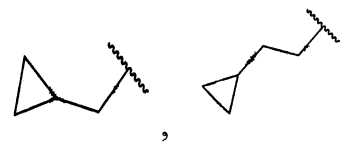

, $CONR^{a1}R^{a2}$, $NR^{a1}R^{a2}$, $CH_2NR^{a1}R^{a2}$, CH_2R^{c3} , COR^{a3} , OR^{a3} , $NR^{a4}COR^{a3}$, $NR^{a4}CO_2R^{a3}$, $NHCONHR^{a3}$, $NHSO_2R^{a3}$ hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

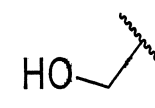
trong đó, m là 1 hoặc 2,

mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,


hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

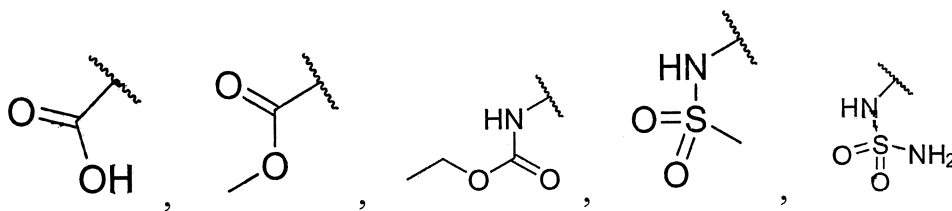
R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

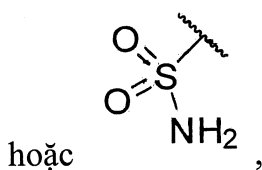



hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

R^{a5} là hydro,



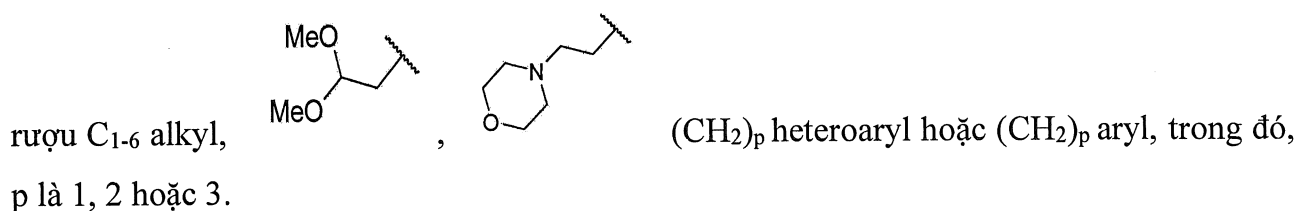


mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^3 là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,



Phương pháp điều chế Công thức I theo sáng chế bao gồm:

Điều chế hợp chất có Công thức G2 bằng phản ứng Sonogashira của Công thức B6 và G1 (Bước 1);

Điều chế hợp chất có Công thức G3 bằng cách khử Công thức G2 (Bước 2);

Điều chế hợp chất có Công thức G4 bằng phản ứng thế hoặc thêm Công thức G3 (Bước 3);

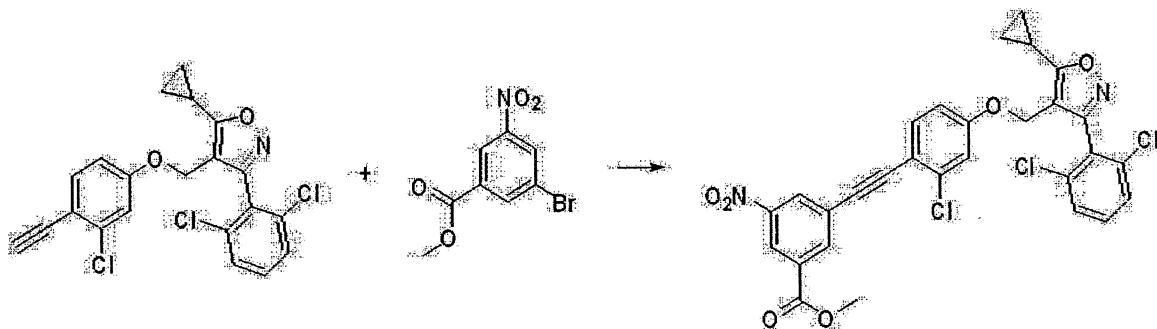
Điều chế hợp chất có Công thức I bằng cách thủy phân hợp chất có Công thức G4 (Bước 4).

Mỗi bước trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 5 được mô tả chi tiết như dưới đây.

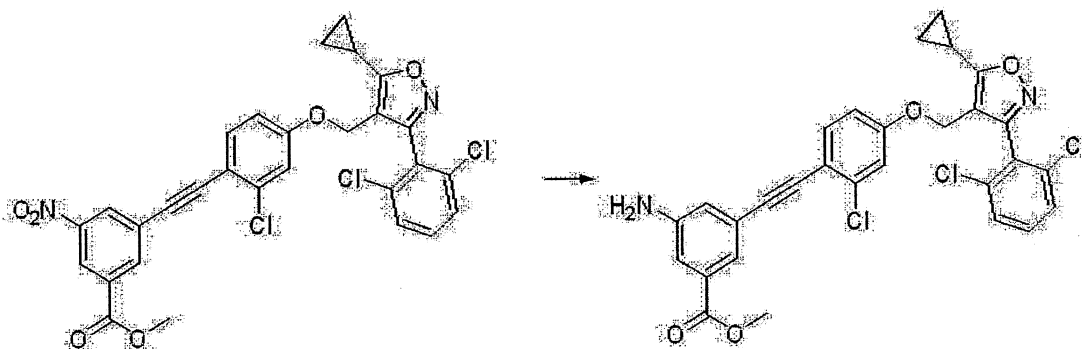
i) Trong bước thứ nhất, hợp chất có Công thức B6, được điều chế như mô tả trong Bước 4 trong Sơ đồ 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức G2 bằng phản ứng Sonogashira với Công thức G1 sử dụng lượng xúc tác của tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($Pd(PPh_3)_4$) hoặc bis(triphenyl phosphin)paladi(II) diclorua ($PdCl_2(PPh_3)_2$) và Đồng(I) iodua dưới điều kiện bazơ trong một hoặc nhiều trong số

tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit ở 70-100°C trong 3-24 giờ.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức G2 từ hợp chất có Công thức B6 với G1 bằng phản ứng Sonogashira trong Bước 1 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



ii) Trong bước thứ hai, hợp chất có Công thức G2, được điều chế như mô tả trong Bước 1, có thể được chuyển đổi thành Công thức G3 sử dụng khử nước Thiếc(II) clorua trong etyl axetat hoặc etanol ở nhiệt độ phòng trong một ngày và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



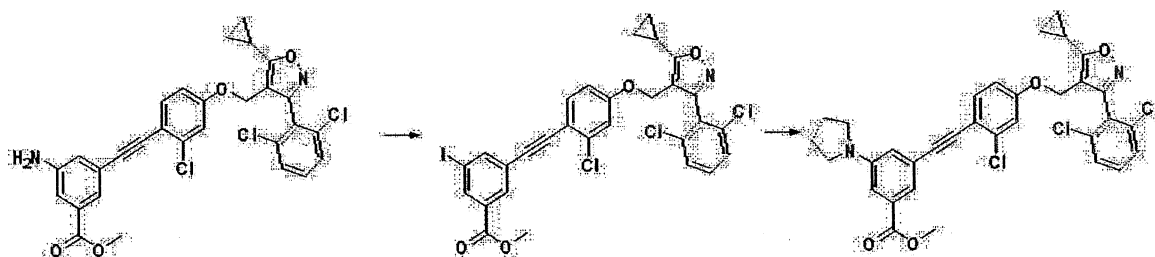
iii) Trong bước thứ ba, hợp chất có Công thức G3, được điều chế như mô tả trong Bước 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức G4 bằng cách thế hoặc thêm.

Bước thứ ba trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 5 được mô tả chi tiết như dưới đây.

Trong bước thứ ba của phương pháp điều chế, hợp chất mong muốn có Công thức G4 có thể được điều chế bằng cách thế hoặc thêm.

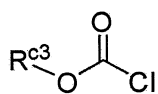
Hợp chất có Công thức G3 có thể được chuyển đổi thành Công thức G4 bằng cách thế trên với sự có mặt của *tert*-butylnitril với iodin trong toluen ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ hoặc bằng cách thế iodo sau đó thế với hợp chất amin sử dụng L-prolin, xêsi carbonat, Đồng(I) iodua trong dimetylsulfoxit.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức G4 từ hợp chất có Công thức G3 bằng cách thế hoặc thế iodo sau đó thế amin trong Bước 3 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.

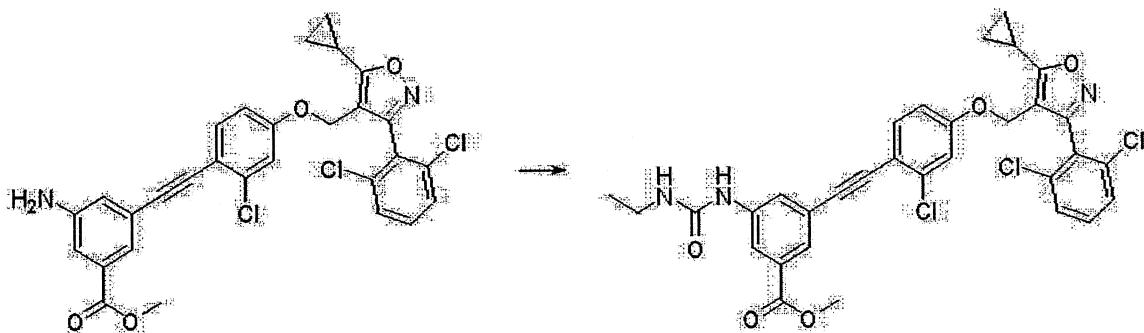


Theo sáng chế, hợp chất có Công thức G4 có thể được điều chế bằng phản ứng thêm

mà được thực hiện với hợp chất có Công thức G3 và $R^{c3}-N=C=O$, $R^{c3}-NH_2$ hoặc

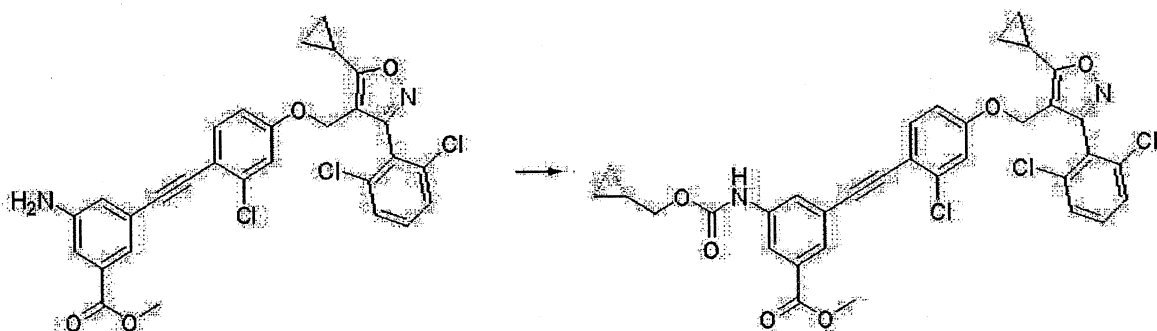


(R^{c3} trong Công thức là giống như hợp chất được xác định trong Công thức trên I) trong diclometan hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ phòng trong 3-6 giờ và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



Hợp chất có Công thức G3 có thể được chuyển đổi thành Công thức G4 bằng phương

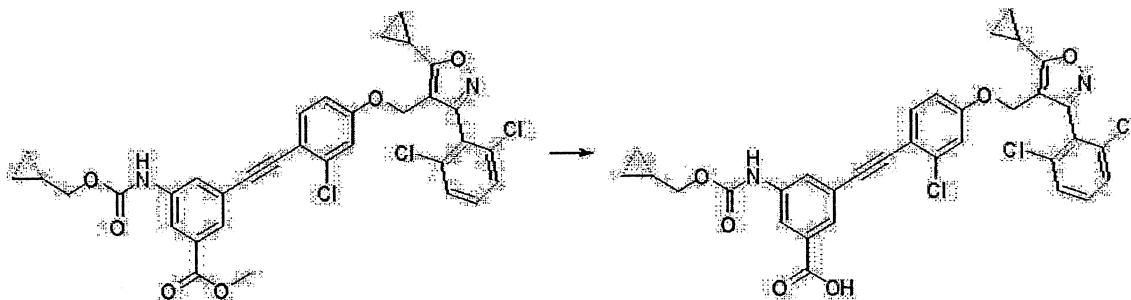
pháp khác của phản ứng thêm mà được thực hiện với $\text{R}^{\text{c}3}\text{-OH}$ ($\text{R}^{\text{c}3}$ trong Công thức là giống như hợp chất được xác định trong Công thức trên I) với sự có mặt của triphosgen hoặc 1,1'-carbonyldiimidazol trong diclometan hoặc tetrahydrofuran(THF) ở nhiệt độ phòng trong 2-6 giờ và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



iv) Trong bước thứ tư, hợp chất có Công thức G4, được điều chế như mô tả trong Bước 3, có thể được chuyển đổi thành Công thức I bằng cách thủy phân sử dụng lithi hydroxit trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc nước ở nhiệt độ phòng đến 80°C trong 4-48 giờ.

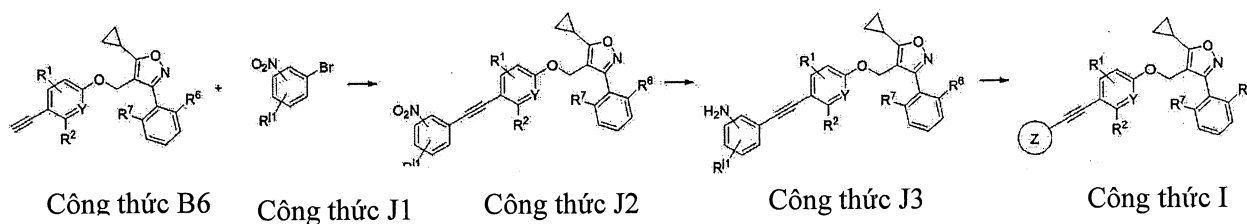
Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức I từ Công thức G4 bằng cách thủy phân trong Bước 4 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng

sau.



Bên cạnh đó, phương pháp điều chế khác của hợp chất có Công thức I theo sáng chế được thể hiện trong sơ đồ phản ứng sau 6.

[Sơ đồ 6]



Hợp chất có Công thức I, mà là hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng một loạt các bước từ hợp chất có Công thức B6 như được thể hiện trong Sơ đồ 6.

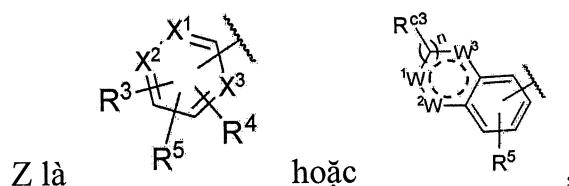
R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^{j1} , Y và Z có Công thức I, B6 và J3, được minh họa trong Sơ đồ 6, được xác định như dưới đây:

Trong Công thức I theo sáng chế,

R^{j1} là H hoặc methyl este,

Y là cacbon hoặc nitơ,

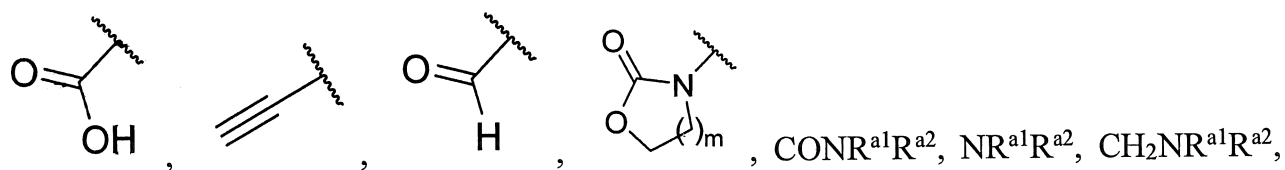
mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

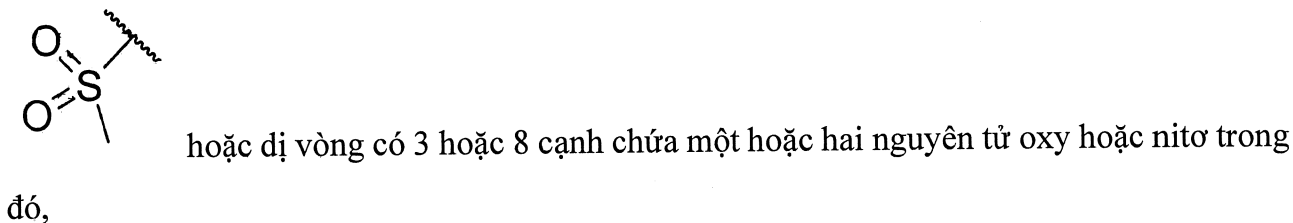
mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



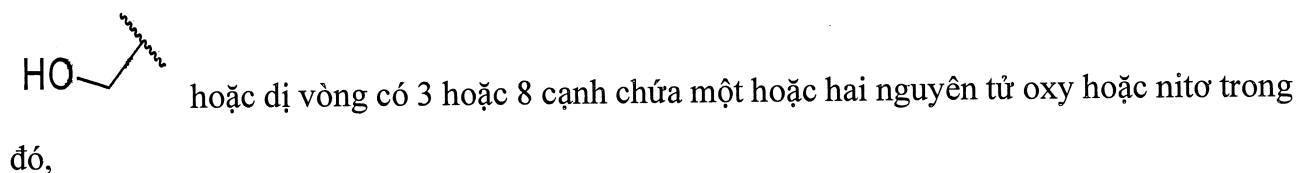
CH_2R^{c3} , COR^{a3} , OR^{a3} , $NR^{a4}COR^{a3}$, $NR^{a4}CO_2R^{a3}$, $NHCONHR^{a3}$, $NHSO_2R^{a3}$ hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

trong đó, m là 1 hoặc 2,

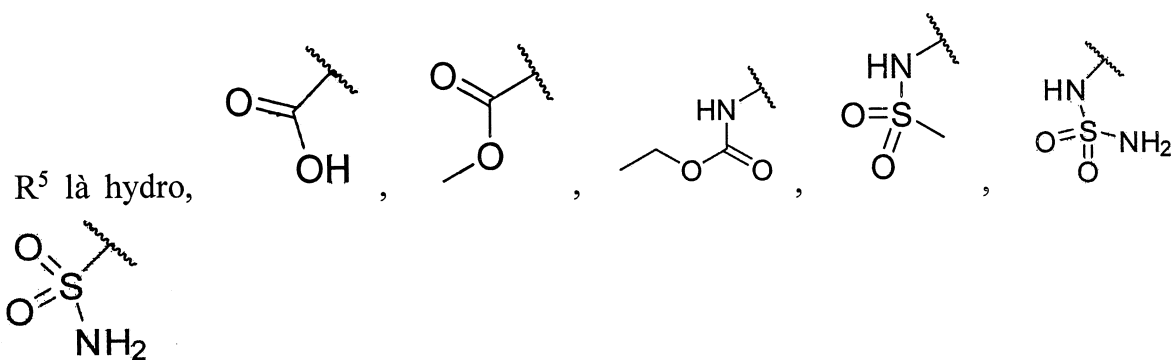
mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,



R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

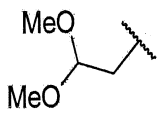
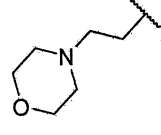


mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{c3} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,

rượu C_{1-6} alkyl, , 
 (CH_2)_p heteroaryl hoặc (CH_2)_p aryl, trong đó, p là 1, 2 hoặc 3.

Phương pháp điều chế Công thức I theo sáng chế bao gồm:

Điều chế hợp chất có Công thức J2 bằng phản ứng Sonogashira của Công thức B6 và J1 (Bước 1);

Điều chế hợp chất có Công thức J3 bằng cách khử Công thức J2 (Bước 2);

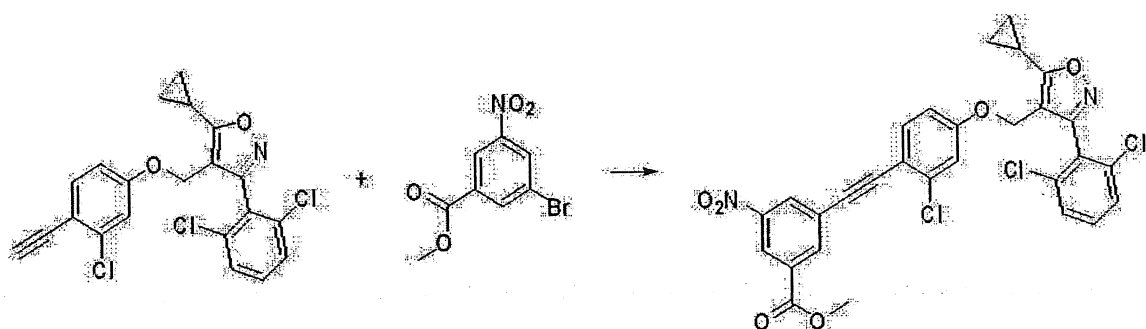
Điều chế hợp chất có Công thức I bằng cách thủy phân hoặc thêm hợp chất có Công thức J3 (Bước 3);

Mỗi bước trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 6 được mô tả chi tiết như dưới đây.

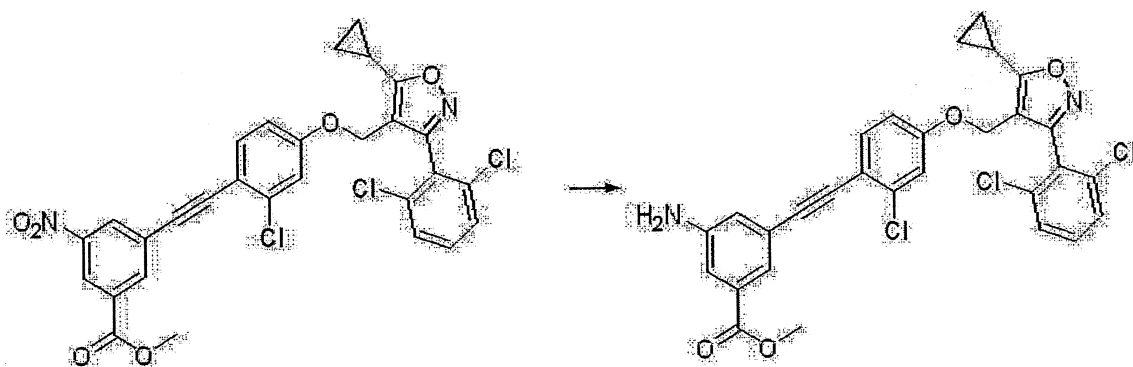
i) Trong bước thứ nhất, hợp chất có Công thức B6, được điều chế như mô tả trong Bước 4 trong Sơ đồ 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức J2 bằng phản ứng Sonogashira với Công thức J1 sử dụng lượng xúc tác của tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) ($Pd(PPh_3)_4$)

hoặc bis(triphenyl phosphin)paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) và Đồng(I)iodua dưới điều kiện bazơ trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit ở 70-100°C trong 3-24 giờ.

Ví dụ về điều chế hợp chất có Công thức J2 từ hợp chất có Công thức B6 với J1 bằng phản ứng Sonogashira trong Bước 1 ở trên của phương pháp điều chế theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



ii) Trong bước thứ hai, hợp chất có Công thức J2, được điều chế như mô tả trong Bước 1, có thể được chuyển đổi thành Công thức J3 bằng phản ứng khử với khử nước Thiếc(II) clorua trong etyl axetat hoặc etanol ở nhiệt độ phòng trong một ngày và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.

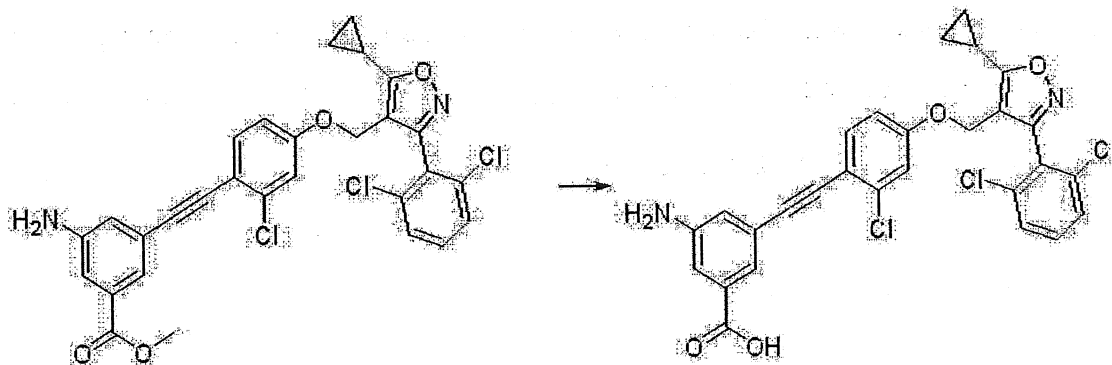


iii) Trong bước thứ ba, hợp chất có Công thức J3, được điều chế như mô tả trong Bước 2, có thể được chuyển đổi thành Công thức I bằng phản ứng thủy phân hoặc thêm.

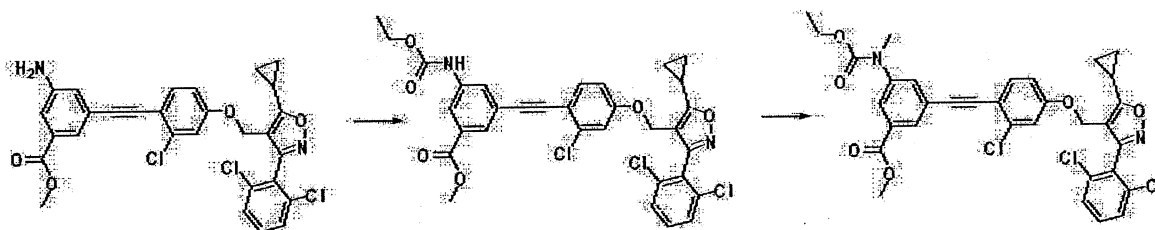
Bước thứ ba trong phương pháp điều chế trên của Sơ đồ 6 được mô tả chi tiết như dưới đây.

Trong bước thứ ba của phương pháp điều chế, hợp chất mong muốn có Công thức I có thể được điều chế bằng phản ứng thủy phân hoặc thêm.

Hợp chất có Công thức J3 có thể được chuyển đổi thành Công thức I bằng phản ứng thủy phân trên dưới điều kiện của lithi hydroxit trong một hoặc nhiều trong số tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc nước ở nhiệt độ phòng đến 80°C trong 4-48 giờ và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



Bên cạnh đó, hợp chất có Công thức I có thể được điều chế bằng phản ứng thêm với Công thức J3 dưới điều kiện bazơ trong *N,N*-dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ phòng hoặc điều kiện gia nhiệt trong 3 hoặc 24 giờ theo sáng chế và nó được minh họa trong sơ đồ phản ứng sau.



Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện các bệnh chuyển hóa, bệnh gan ứ mật và chứng xơ hóa nội tạng chứa hợp chất có Công thức I, chất triệt quang, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

Các bệnh chuyển hóa, bệnh gan ứ mật và chứng xơ hóa nội tạng có thể gây ra do hoạt tính của thụ thể FXR. Các bệnh ví dụ bao gồm tăng cholesterol máu, tăng lipoprotein máu, bệnh triglycerit cao, rối loạn mỡ máu, loạn dưỡng lipid, ứ mật/chứng xơ hóa, bệnh sỏi mật cholesterol, bệnh hoặc tình trạng liên quan đến đường tiêu hóa, tăng đường huyết, tiểu đường, kháng insulin, tính không linh động chuyển hóa, bệnh thận, bệnh gan, xơ vữa động mạch, ung thư, rối loạn viêm, chứng loãng xương và lão hóa da.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh chuyển hóa, bệnh gan ứ mật và chứng xơ hóa nội tạng ở đối tượng cần chúng, bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả của dược phẩm cho đối tượng. Liều dùng của dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng, tuổi, giới tính của bệnh nhân, điều kiện vật lý, chế độ ăn, thời gian và cách dùng, tốc độ bài tiết, và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Động vật có vú (bao gồm con người) mong muốn là cá nhân không có giới hạn.

Hợp chất theo sáng chế được dự tính để dùng cho dược phẩm có thể được dùng dưới dạng chất rắn hoặc chất lỏng, như viên nén, viên nang, dung dịch hoặc huyền phù. Dược phẩm thích hợp để phân phối hợp chất theo sáng chế và phương pháp để điều chế chúng sẽ là rõ ràng đối với Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Chế phẩm này và phương pháp để điều chế chúng có thể thấy, ví dụ, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 19 (Mack Publishing Company, 1995).

Dùng qua đường miệng

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Dùng qua đường miệng có thể liên quan đến việc nuốt, sao cho hợp chất đi vào đường dạ dày ruột, và/hoặc dùng trong má, lưỡi, hoặc dưới lưỡi mà nhờ đó hợp chất đi vào dòng máu trực tiếp từ miệng.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm bánh thuốc rắn, vi hạt rắn, chất bán rắn và lỏng (bao gồm hệ đa pha hoặc phân tán) như viên nén; viên nang mềm hoặc cứng chứa đa hạt hoặc hạt nano, chất lỏng, chất nhũ tương hoặc bột; thuốc viên (bao gồm được nạp chất lỏng); kẹo nhai; gel; dạng bào chế phân tán nhanh; màng mỏng; noãn; thuốc xịt; và miếng dán má/miếng thuốc dính vào thành ruột. Chế phẩm lỏng (bao gồm hệ đa pha và phân tán) bao gồm chất nhũ tương, huyền phù, dung dịch, xi rô và cồn ngọt. Chế phẩm này có thể ở dạng chất độn trong viên nang mềm hoặc cứng (được làm, ví dụ, từ gelatin hoặc hydroxypropyl methyl xenluloza) và thường bao gồm chất mang, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, methyl xenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo huyền phù. Chế phẩm lỏng còn có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ gói.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng ở dạng phân liều hòa tan nhanh, phân rã nhanh như các loại được mô tả trong Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 bởi Liang và Chen (2001)

Phân phân tán ngay có thể bao gồm chất phân rã. Ví dụ của chất phân rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymethyl xenluloza, canxi carboxymethyl xenluloza, croscarmellose natri, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza nghiền bột, hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl bậc thấp, polacrilin kali, tinh bột, tinh bột tiền gelatin, natri alginat, và hỗn hợp của chúng. Nói chung, chất phân tán sẽ bao gồm từ 1 % khối lượng đến 80 % khối lượng, tốt hơn là từ 5 % khối lượng đến 60 % khối lượng của lớp.

Các ví dụ của vật liệu ma trận, chất độn, hoặc chất pha loãng bao gồm lactoza, manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, đường nén, xenluloza vi tinh thể, xenluloza bột, tinh bột, tinh bột tiền gelatin, dextrat, dextran, dextrin, dextroza, maltodextrin, canxi carbonat, canxi phosphat hai bazơ, canxi phosphat ba bazơ, canxi sulfat, magie carbonat, magie oxit, poloxame, polyetylen oxit, hydroxypropyl methyl xenluloza và hỗn hợp của chúng.

Khi điều chế dạng phân liều kết hợp chế phẩm theo sáng chế, hợp chất còn có thể

được trộn với các tá dược thông thường như chất liên kết, bao gồm gelatin, tinh bột tiền gelatin, và tương tự; chất bôi trơn, như dầu thực vật được hydro hóa, axit stearic, và tương tự; chất pha loãng, như lactoza, mannoza, và sucroza; chất phân rã, như carboxymetyl xenluloza và natri tinh bột glycolat; chất tạo huyền phù, như povidon, rượu polyvinyl, và tương tự; chất hấp thụ, như silic dioxit; chất bảo quản, như methylparaben, propylparaben, và natri benzoat; chất hoạt động bề mặt; như natri lauryl sulfat, polysorbat 80, và tương tự; chất tạo mùi; và chất làm ngọt. Khi có mặt, chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm từ 0,2 % khối lượng đến 5 % khối lượng và chất hấp thụ có thể bao gồm từ 0,2 % khối lượng đến 1 % khối lượng. Các tá dược khác bao gồm một hoặc nhiều trong số: các chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo mùi, chất bảo quản và chất tạo vị.

Hỗn hợp viên nén hoặc các phần của hỗn hợp có thể tùy ý được tạo hạt ướt, khô, hoặc tan chảy, tan chảy tắc nghẽn, hoặc đun trước khi tạo viên nén. Chế phẩm cuối cùng có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bao hoặc không được bao; nó thậm chí có thể được bao nang.

Chế phẩm của viên nén được bàn đến trong °Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Tập 1_±, bởi H. Lieberman và L.Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng có thể được bào chế là chất trung gian và/hoặc giải phóng biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng trì hoãn, duy trì, xung, kiểm soát, nhắm đích và theo chương trình.

Dùng ngoài ruột

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể dùng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan nội tạng. Phương pháp thích hợp để dùng ngoài ruột bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong hộp sọ, trong bắp và dưới da.

Thiết bị thích hợp để dùng ngoài ruột bao gồm dụng cụ tiêm kim (bao gồm vi kim), dụng cụ tiêm không kim và kỹ thuật truyền. Ví dụ của tiêm không kim là Powderject™.

Chế phẩm dùng ngoài ruột thường là dung dịch nước mà có thể chứa tá dược như muối, carbohydrat và chất đệm (tốt hơn là, đến độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 9), nhưng, đối với một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế một cách thích hợp hơn là dung dịch vô trùng không chứa nước hoặc ở dạng bột, được làm khô để dùng kết hợp với chất dẫn thuốc thích hợp như nước vô trùng, không có pyrogen.

Điều chế chế phẩm dùng ngoài ruột dưới các điều kiện vô trùng, ví dụ, bằng cách đông khô, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật được tiêu chuẩn đã được biết đối với Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Dạng liều dùng đúng như kết hợp với chất làm tăng tính tan có thể làm tăng tính tan của hợp chất có Công thức I được dùng trong dung dịch không qua đường miệng.

Chế phẩm để dùng ngoài ruột có thể được bào chế là chất trung gian và/hoặc giải phóng biến đổi/kiểm soát. Chế phẩm giải phóng kiểm soát/biến đổi bao gồm giải phóng trì hoãn, duy trì, xung, kiểm soát, nhắm đích và theo chương trình. Do đó hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng chất rắn, bán rắn, hoặc chất lỏng xúc biến để dùng làm kho cấy ghép tạo ra giải phóng biến đổi hợp chất hoạt tính. Các ví dụ của chế phẩm này bao gồm stent phủ thuốc và vi cầu PGLA.

Dùng khu trú

Hợp chất theo sáng chế có thể còn được dùng tiếp xúc lên da hoặc niêm mạc, tức là, trên da hoặc qua da. Chế phẩm thông thường cho mục đích này bao gồm gel, hydrogel, nước thơm, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột phun bụi, vải băng bó, bột, màng mỏng, miếng dán da, viên nhện, mô cấy, bột biến, sợi, băng và vi nhũ tương. Li-posome cũng có thể được sử dụng.

Liều dùng

Ở bệnh nhân người, liều hàng ngày chính xác được dùng phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như tuổi, giới tính, trọng lượng và tình trạng bệnh nhân được điều trị. Liều dùng có thể được chọn trong các giới hạn của mục tiêu đạt được hiệu quả điều trị mà không có tác dụng phụ có hại hoặc nghiêm trọng.

Ví dụ, liều dùng của f hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với lượng hiệu quả nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000mg hàng ngày lên bệnh nhân. Mức phân liều sau đây và các mức phân liều khác trong bản mô tả này là cho bệnh nhân người trung bình có khoảng trọng lượng bằng khoảng 65 đến 70kg. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng dễ dàng có thể xác định được mức liều dùng cần cho bệnh nhân mà có cân nặng nằm ngoài khoảng trên, như trẻ em và người già.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế giải thích, nhưng không giới hạn ở, cụ thể thông qua các ví dụ và các ví dụ thực nghiệm sau đây.

Ví dụ. Hợp chất trung gian 1 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol

Bước 1 : Điều chế 2,6-diclobenzaldehyt oxim

natri hydroxit(6,3g, 160mmol) và 2,6-diclobenzaldehyt(25g, 140mmol) trong etanol(200ml) được thêm vào hydroxylamin hydroclorua(11g, 160mmol) trong nước (100ml) và được khuấy trong 24 giờ ở 90 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, được lọc với nước(200ml, 2 lần) và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 2,6-diclobenzaldehyt oxim (25,9g, 96%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 11,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45-7,41 (dd, 1H).

Bước 2 : Điều chế 2,6-diclo-N-hydroxybenzimidoyl clorua

N-closucxinimit (NCS, 18,4g, 140mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 1) (25,9g, 140mmol) trong cloform (1000ml) và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, được pha loãng với dichlorometan và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian 2,6-diclo-N-hydroxybenzimidoyl clorua (29g) mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3 : Điều chế ethyl 5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4- carboxylat

Hợp chất trung gian (Bước 2) (29g, 129mmol) được thêm vào ethyl 3-xyclopropyl-3-oxopropanat (25ml, 194mmol) trong triethylamin (150ml) và được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian ethyl 5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-carboxylat (22,37g, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,38 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 2H).

Bước 4 : (5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metanol

1M Diisobutylaluminium hydrua (DIBAL-H, 144ml, 144mmol) được thêm vào hợp chất trung gian (Bước 3)(22,37g, 71,7mmol) trong tetrahydrofuran(72ml) ở 0°C và được khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat và được rửa với 10 % khối lượng/khối lượng axit xitric và nước, Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian (5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metanol(12,2g, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,40 (t, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol

Triphenylphosphin(TPP, 16,9g, 64,53mmol) và tetrabromometan (21,4g, 64,53mmol) được thêm từ từ vào hợp chất trung gian (Bước 4) (12,2g, 43,02mmol) trong diclometan (158ml) ở 0°C và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất tiêu đề (13,44g, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,46-7,45 (dd, 2H), 7,40-7,36 (dd, 1H), 4,23 (s, 2H),

2,12 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 2H).

Ví dụ 1. 4-((4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-1)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(4-iodophenoxy)dimethylsilan

tert-Butyldimethylsilyl clorua (TBSCl, 2,1g, 13,6mmol) và imidazol (1,2g, 18,2mmol) được thêm vào dung dịch của 4-Iodophenol (2g, 9,1mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (45ml) và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(4-iodophenoxy)dimethylsilan (2,8g, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,32 (m, 2H), 6,43 (m, 2H), 0,78 (t, 9H), 0,23 (t, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyl(4-((trimethylsilyl)etyl)phenoxy)silan

Trimethylsilylaxetylen (2,4ml, 17mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(ii) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 0,6g, 0,85mmol), Đồng(I) iodua (0,16g, 0,85mmol), và trietylamin (0,6ml, 4,25mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 1) (2,8g, 8,5mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (50ml) và được khuấy trong 12 giờ ở 80°C , Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(4-((trimethylsilyl)etyl)phenoxy)silan (1,99g, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,32 (m, 2H), 6,43 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 4-((trimethylsilyl)etynyl)phenol

Kali florua (KF, 3,8g, 65mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 2) (1,99g, 6,5mmol) trong metanol (65ml) ở 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được

làm khô qua MgSO_4 , được lọc, và được làm bay hơi trong chân không. 4-((trimethylsilyl)ethyl)phenol tạo thành được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)-4-((4-etylnylphenoxy)metyl)isoxazol

4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxlazol (Hợp chất trung gian 1)(2,25g, 6,5mmol) và kali carbonat (1,34g, 9,75mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 3) (1,25g, 6,5mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (65ml) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian 5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)-4-((4-etylnylphenoxy)metyl)isoxazol (2,05g, 82%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế metyl 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoat

4-iodobenzoat (67mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(ii) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), Đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol), và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 4) (200mg, 0,52mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5,2ml) và được khuấy trong 4 giờ ở 80°C . Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoat (175mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ 8,03 (d, 2H), 8,01-7,40 (m, 7H), 6,83 (d, 2H), 4,94 (s,

2H), 3,93 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 4H).

Bước 6 : Điều chế 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

lithi hydroxit (14,2mg, 0,34mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 5) (175mg, 0,34mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước cất (0,4ml) và được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH=2~3 với HCl 1N và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề (133mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,01 (dd, 2H), 7,55 (dd, 2H), 7,43-7,40 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 2. 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-2)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 4 của Ví dụ 1) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với metyl 3-bromobenzoat (56mg, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol), và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (40mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 8,17-7,96 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (40mg, 0,08mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (LiOH, 3,3mg, 0,08mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (30mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 5H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 3: 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-3)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(4-iodo-3-(triflometyl)phenoxy) dimetylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 1). Do đó, 4-Iodo-3-(triflometyl)phenol (40mg, 0,14mmol) được phản ứng với tert-Butyldimetylsilyl clorua (TBSCl, 32mg, 0,21mmol) và imidazol (19mg, 0,28mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(4-iodo-3-(triflo metyl)phenoxy)dimetylsilan (52mg, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,64(d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyldimetyl(3-(triflometyl)-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenoxy)silan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (52mg, 0,13mmol) được phản ứng với Trimetylsilylaxetylen (0,036ml, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(ii) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 9,1mg, 0,013mmol), Đồng(I) iodua (2,4mg, 0,013mmol) và trietylamin (0,095ml, 0,65mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyldimetyl(3-(triflometyl)-4-((trimetylsilyl)etynyl) phenoxy)silan (41,1mg, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,35 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 3-(triflometyl)-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (41,1mg, 0,16mmol) được phản ứng với kali florua (KF, 93mg, 1,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-(triflometyl)-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenol. Cặn thu được được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)-4-((4-etynyl-3-(triflometyl)phenoxy)metyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 3) (0,16mmol) được phản ứng với 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxlazol (Hợp chất trung gian 1)(50mg, 0,144mmol), và kali carbonat (26,6mg, 0,192mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)-4-((4-etynyl-3-(triflometyl)phenoxy)metyl)isoxazol (36mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế metyl 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 4) (36mg, 0,080mmol) được phản ứng với metyl 3-iodobenzoat (21mg, 0,080mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 5,6mg, 0,008mmol), Đồng(I) iodua (1,5mg, 0,008mmol) và trietylamin (0,013ml, 0,096mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoat(3mg, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,17-8,16 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 7,09-7,08 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H).

Bước 6 : Điều chế 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 5) (35mg, 0,06mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (2,5mg, 0,06mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (23mg, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,23-8,21 (m, 1H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,55-7,31 (m, 5H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 4. 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-4)

Bước 1 : Điều chế metyl 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 4 của Ví dụ 3) 5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)-4-((4-etynyl-3-(triflometyl)phenoxy)metyl)isoxazol (45mg, 0,1mmol) được phản ứng với metyl 4-iodobenzoat (28mg, 0,1mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 13mg, 0,02mmol), Đồng(I) iodia (1,7mg, 0,01mmol) và trietylamin (0,06ml, 0,46mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoat (42mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,02 (dd, 2H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (42mg, 0,07mmol) được phản ứng với lithi hydroxit

(29mg, 0,7mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (40mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,27 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,58 (m, 5H), 7,24-7,21 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 4H).

Ví dụ 5. 4-((3-clo-4-etyntlphenoxy)metyl)-5- xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol; (I-5)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(3-clo-4-iodophenoxy)dimetylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 1). Do đó, 3-clo-4-iodophenol (10g, 39,5mmol) được phản ứng với tert-butyl(dimetylsilyl)chlorua (TBSCl, 7,5g, 47,2mmol) và imidazol (3g, 59mmol) để tạo ra hợp chất trung gian của chúng tert-butyl(3-clo-4-iodo phenoxy)dimetylsilan (9g, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,64(d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyl(3-clo-4-((trimetylsilyl)etyntyl)phenoxy) dimetylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (9g, 24,4mmol) được phản ứng với trimetylsilylaxetylen (6,76ml, 48,8mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 0,85g, 1,22mmol), Đồng(I) iodua (0,23g, 1,22mmol), trietylamin (15,3ml, 109,8mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(3-clo-4-((trimetylsilyl)etyntyl)phenoxy)dimetylsilan (7,44g, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,35 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 3-clo-4-((trimetylsilyl)etyntyl)phenol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 2) (7,44g, 21,9mmol) được phản ứng với kali florua(KF, 12,7g, 219mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-clo-4-((trimetylsilyl)etyntyl)phenol và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 4-((3-clo-4-ethyntlphenoxy)metyl)-5- xyclopropyl-3-(2,6-

diclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 3) (4,92g, 21,9mmol) được phản ứng với 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (Ví dụ 1) (7,59g, 21,9mmol) và kali carbonat (4,54g, 32,9mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,15g, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Ví dụ 6. 4-((3-clo-4-(phenyletynyl)phenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol; (I-6)

Bước 1 : Điều chế 4-((3-clo-4-(phenyletynyl)phenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (128mg, 0,306mmol) được phản ứng với bromobenzen (48mg, 0,306mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21,5mg, 0,031mmol), Đồng(I) iodua (5,8mg, 0,031mmol) và trietylamin (0,052ml, 0,367mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,15g, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 7H), 6,87-6,86 (d, 1H), 6,69-6,66 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 7. metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat; (I-7)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví

dụ 6) (128mg, 0,31mmol) được phản ứng với metyl 3-iodobenzoat (80mg, 0,31mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 22mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,8mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,052ml, 0,37mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (107mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,20-8,19 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 5H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Ví dụ 8. Metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat (I-8)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-nitrobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (3,6g, 8,59mmol) được phản ứng với metyl 3-bromo-5-nitrobenzoat (2,6g, 10,3mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 302mg, 0,429mmol), Đồng(I)iodua (81,8mg, 0,429mmol) và trietylamin(1,44ml, 10,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-nitrobenzoat (3,9g, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,78 (t, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,46 *t, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất trung gian (Bước 1) được hòa tan trong etyl axetat (70ml) và etanol (35ml) và thiếc(II) clorua dihydrat (15,5g, 68,7mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng

sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (3,0g, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,59-7,58 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,00-6,99 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat

Hợp chất trung gian (Bước 2) được hòa tan trong *N,N*-dimetylform amit (8,8ml) và etylcloformat (250ul, 2,64mmol), trietylamin (369ul, 2,64mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 13 ul, 0,0881mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất tiêu đề (254mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 13,42 (br, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,05-1,32 (m, 5H).

Ví dụ 9. Metyl 3-(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4- ((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (I-9)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4- ((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 8 (Bước 3). Do đó, metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (500mg, 0,880mmol) được phản ứng với di-tert-butyl dicarbonat (385mg, 1,76mmol), 4-dimetylaminopyridin (5,4mg, 0,044mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,32mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (300mg, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,12 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,61(s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,52

(s, 9H), 1,31 1,23 (m, 2H), 1,19 - 1,16 (m, 2H).

Ví dụ 10. Metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoat; (I-10)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoat

Hợp chất metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat (Ví dụ 8) (220mg, 0,348mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit(5ml) và natrihydrua (25mg, 1,04mmol) và iometan (87ul, 1,39mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất tiêu đề (113mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,02 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32(s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1 H), 1,34(t, 3H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 11. etyl (3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)phenyl)carbamit; (I-11)

Bước 1 : Điều chế 4-((3-clo-4-((3-nitrophenyl)etynyl)phenoxy) metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (300mg, 0,72mmol) được phản ứng với 1-iodo-3-nitrobenzen (178,4mg, 0,72mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0)($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 81mg, 0,07mmol), Đồng(I) iodua (13,3mg, 0,07mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,15ml, 0,86mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 4-((3-clo-4-((3-nitrophenyl)etynyl)phenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (368,8mg, 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,36(s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,82(d, 1H), 7,55-7,43(m, 2H), 7,42-7,40(m, 3H), 6,88(d, 1H), 6,71(dd, 1H), 4,83(s, 2H), 2,18-2,13(m, 1H), 1,31-1,30(m, 2H), 1,19-1,17(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)anilin

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 8 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (100mg, 0,19mmol) được phản ứng với thiếc(II) clorua dihydrat (208,9mg, 0,93mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)anilin (60mg, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,70(s, 1H), 7,68(d, 1H), 7,55-7,33(m, 4H), 7,15-7,12(m, 1H), 6,99-6,93(m, 1H), 6,88(d, 1H), 6,66(dd, 1H), 4,80(s, 2H), 2,17-2,14(m, 1H), 1,30-1,24(m, 2H), 1,19-1,14(m, 2H).

Bước 3 : Điều chế etyl(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)carbammat

Trietylamin (12,3ul, 0,08mmol) và etylcloformat (8,3ul, 0,08mmol) được thêm vào huyền phù của hợp chất trung gian (Bước 2) (30mg, 0,06mmol) trong diclometan và được khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và sản phẩm được chiết vào diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất tiêu đề (25mg, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ 7,53(s, 1H), 7,43-7,41(m, 2H), 7,38-7,29(m, 3H), 7,17(t, 1H), 7,05(dd, 1H), 6,81(d, 1H), 6,65(dd, 1H), 5,90(s, 2H), 4,08(q, 2H), 2,28-2,21(m, 1H), 1,19(t, 3H), 1,14-1,08(m, 4H).

Ví dụ 12. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzensulfonamit; (I-12)

Bước 1 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzensulfonamit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (75mg, 0,17mmol) được phản ứng với 3-bromobenzenesulfonamit (200mg, 0,85mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 13mg, 0,02mmol), Đồng(I) iodua (3,5mg, 0,02mmol) và trietylamin (0,030ml, 0,21mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (12mg, 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,08 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,57-7,44 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 13. *N*-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit; (I-13)

Bước 1 : Điều chế *N*-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)metansulfonamit

Metansulfonyl clorua (2 giọt) được thêm vào dung dịch của 3-((2-clo-4- ((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)anilin (Bước 2 của Ví dụ 11) (35mg, 0,0686mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và trietylamin (0,05ml, 0,343mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, được thêm HCl 1N (chứa nước) và được chiết vào etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất tiêu đề (27mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,42-7,32 (m, 7H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,70-6,68 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,04 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 14. *N*-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)sulfamit; (I-14)

Bước 1 : Điều chế *N*-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)phenyl)sulfamit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 13 (Bước 1). Do đó, 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)anilin (Bước 2 của Ví dụ 11)(34,8mg, 0,0683mmol) được phản ứng với closulfonylisoxyanat (2 giọt) và pyridin (15µl, 0,1366mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (23,9mg, 89%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 9,67 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,31-7,29 (d, 2H), 7,21-7,08 (m, 5H), 6,83-6,80 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 15. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-15)

Bước 1 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Ví dụ 7) (105mg, 0,190mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (8mg, 0,19mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (66mg, 65%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,27-8,26 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 16. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-16)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước

5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (175mg, 0,42mmol) được phản ứng với metyl 4-bromobenzoat (100mg, 0,38mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 53mg, 0,08mmol), Đồng(I) iodua (7mg, 0,04mmol) và trietylamin (0,26ml, 1,89mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoat (150mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,02 (dd, 2H), 7,59 (dd, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (150mg, 0,27mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (114mg, 2,7mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (106mg, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,16 (s, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,65-7,62 (m, 4H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 17. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)nicotinic axit; (I-17)

Bước 1 : Điều chế metyl 6-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)nicotinat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với metyl 6-bromonicotinat (61,9mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 6-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl) etynyl)nicotinat (77mg, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9,20 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,83 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 2,20-2,10(m, 1 H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (77mg, 0,14mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (58mg, 1,40mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (23,5mg, 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,55 (br, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 7,60 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 7,13 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,25-1,12 (m, 5H).

Ví dụ 18. 2-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isonicotinic axit; (I-18)

Bước 1 : Điều chế metyl 2-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isonicotinat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với metyl 2-bromoisonicotinat (61,9mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 2-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isonicotinat (47,6mg, 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,77 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 2 H), 1,21-1,11 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 2-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)isonicotinic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (47,6mg, 0,086mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (36mg, 0,86mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (27mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,73(br, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,60 -7,65 (m, 1 H), 7,58-7,53 (m, 3 H), 7,13 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,32-1,03(m, 5H).

Ví dụ 19. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)picolinic axit; (I-19)

Bước 1 : Điều chế methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)picolinat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 6-bromopicolinat (65,9mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)phenyl)etynyl)picolinat (60,4mg, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,06 (dd, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,70 (dd 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,49 (q, 2H), 2,18-2,12(m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (dd, 2H), 1,17 (dd, 2H).

Bước 2 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)picolinic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (60,4mg, 0,106mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (44,5mg, 1,06mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (9,7mg, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,42 (br, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,65-7,61

(m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,05-1,32 (m, 5H).

Ví dụ 20. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinic axit; (I-20)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 5-bromonicotinat (65,9mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I)iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinat (68,8mg, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)nicotinic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (68,8mg, 0,124mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (52mg, 1,24mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (44,8mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 2H).

Ví dụ 21. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(dimetylamin)benzoic axit; (I-21)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(dimethylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với metyl 4-bromo-3-(dimethylamino)benzoat (67mg, 0,26mmol), bis (triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(dimethylamino)benzoat (70mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,55-7,54 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(dimethylamino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (70mg, 0,118mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (4,9mg, 0,118mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (54mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,60 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 5H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Ví dụ 22. 4-((2-clo-4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-3-(dimethylamino)benzoic axit; (I-22)

Bước 1 : Điều chế metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-3-(dimethylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với metyl 4-bromo-3-(dimethylamino)benzoat

(67mg, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-3-(dimethylamino)benzoat (80mg, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,58 (br, 1H), 7,53 (br, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,716,68 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-3-(dimethylamino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (80mg, 0,14mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (58,7 mg, 1,4 mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (42mg, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,92 (d, 1H), 7,79-7,76 (dd, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,83-6,80 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,49 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 4H).

Ví dụ 23. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(dimethylamino)benzoic axit; (I-23)

Bước 1 : Điều chế metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(dimethylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với metyl 4-bromo-2-(dimethylamino)benzoat (134mg, 0,52mmol), bis(triphenyl phosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), Đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((2-clo -4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(dimethylamino)benzoat (132mg, 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,66-7,64 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,09-7,08 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(dimethylamino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (132mg, 0,221mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (9,3mg, 0,221mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (36mg, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,26-8,24 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 24. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(diethylamino)benzoic axit; (I-24)

Bước 1 : Điều chế Metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(diethylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (20mg, 0,052mmol) được phản ứng với metyl 3-bromo-5-(diethylamino)benzoat (14,9mg, 0,052mmol), bis(tripheny lphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 4,2mg, 0,006mmol), Đồng(I) iodia (1,14mg, 0,006mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0] undex-7-en (DBU, 0,04ml, 0,26mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)phenyl)etynyl)-5-(diethylamino)benzoat (9mg, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,55-7,54 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 6H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(diethylamino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (9mg, 0,0144mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (0,6mg, 0,0144mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (5mg, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,99-6,98 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,31-1,30 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 6H).

Ví dụ 25. 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-25)

Bước 1 : Điều chế 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (71mg, 0,13mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (54,6mg, 1,30mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (54mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 26. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-(dimethylamino)benzoic axit; (I-26)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-(dimethylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-4-(dimethylamino)benzoat

(67mg, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-4-(dimethylamino)benzoat (70mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,14 (d, 1H), 7,87-7,84 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,70-6,68 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,14 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-4-(dimethylamino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (70mg, 0,12mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (50,4 mg, 1,2mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35mg, 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,95 (d, 1H), 7,79-7,76 (dd, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,83-6,80 (dd, 1H), 4,97 (d, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,47 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 4H).

Ví dụ 27. 3-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-27)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl- 3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-clobenzoat (65mg, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)benzoat (87mg, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71-6,68 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (87mg, 0,16mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (67,2mg, 1,6mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (43mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,93 (br, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,85-6,83 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 4H).

Ví dụ 28. 4-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-28)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl- 3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-4-clobenzoat (65mg, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodia (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-clo-3-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (87mg, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,22 (d, 1H), 7,92-7,89 (dd, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 7,35-7,33 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (87mg, 0,16mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (67,2mg, 1,6mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (43mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,10 (d, 1H), 7,94-7,91 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,87-6,84 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 4H).

Ví dụ 29. 2-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-29)

Bước 1 : Điều chế methyl 2-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (155mg, 0,37mmol) được phản ứng với methyl 5-bromo-2-clobenzoat (100mg, 0,34mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 48mg, 0,06mmol), Đồng(I) iodua (6,5mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,23ml, 1,7mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 2-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (155mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 2-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (155mg, 0,264mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (58,7mg, 2,64mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (75mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,65 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67-7,53 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 30. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-flobenzoic axit; (I-30)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-flobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (50mg, 0,119mmol) được phản ứng với methyl 3-flo-5-iodobenzoat (40mg, 0,143mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 8,4mg, 0,012mmol), Đồng(I) iodua (2,3mg, 0,012mmol) và trietylamin (0,020ml, 0,143mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-flobenzoat (23mg, 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,99-7,98 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 5H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-flobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (23mg, 0,040mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (1,7mg, 0,040mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (17mg, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,05-8,04 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,17-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 31. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometyl)benzoic axit; (I-31)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (50mg, 0,119mmol) được phản ứng với metyl 3-bromo-5-(triflometyl)benzoat (41mg, 0,143mmol), bis (triphenyl phosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 8,4mg, 0,012mmol), Đồng(I) iodua (2,3mg, 0,012mmol) và trietylamin (0,020ml, 0,143mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometyl)benzoat (56mg, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 4H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (55mg, 0,089mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (3,7mg, 0,089mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (50mg, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 4H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 32. 3-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylnylbenzoic axit; (I-32)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylnylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (11,2mg, 0,027mmol) được phản ứng với metyl 3-bromo-5-((trimetylsilyl)etynyl)benzoat (7,6mg, 0,032mmol), bis (triphenyl phosphin)paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg,

0,03mmol) và triethylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etynylbenzoat (14,7mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,10 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,51-7,32 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etynylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (14,7mg, 0,023mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (9,5mg, 0,23mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (4,0mg, 31%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,98 (br, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,17- 8,12(m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,12 - 2,19 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 33. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyanobenzoic axit; (I-33)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyanobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-xyanobenzoat (129mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyanobenzoat (165mg, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,26(s, 1H), 7,97(s, 1H), 7,45-7,34(m,

4H), 6,91(d, 1H), 6,75-6,72(dd, 1H), 4,86(s, 2H), 4,00(s, 3H), 2,19-2,15(m, 1H), 1,35-1,31(m, 2H), 1,22-1,17(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyanobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (165mg, 0,28mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (117mg, 2,8mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (97mg, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,11 (dd, 1H), 6,86-6,83 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 34. 3-((2,6-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-34)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(3,5-diclo-4-iodophenoxy)dimetylsillan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 1). Do đó, 3,5-diclo-4-iodophenol (2g, 6,92mmol) được phản ứng với tert-Butyldimetylsilyl clorua (TBSCl, 1,56g, 10,38mmol) và imidazol (0,94g, 13,84mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(3,5-diclo-4-iodophenoxy)dimetylsillan (2,45g, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 7,82 (s, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyl(3,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynyl) phenoxy)dimetylsillan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (2,45g, 6,09mmol) được phản ứng với Trimetylsilylaxetylen (1,73ml, 12,18mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 0,43g, 0,61mmol), Đồng(I) iodua (0,12g, 0,61mmol) và trietylamin (1,7ml, 12,18mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(3,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenoxy) dimetyl sillan (1,12g, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 7,82 (s, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 3,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (1,12g, 3,17mmol) được phản ứng với kali florua (KF, 1,84g, 31,7mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynyl)phenol. Cặn thu được được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 5-xyclopropyl-4-((3,5-diclo-4-etynylphenoxy) methyl)-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 3) (3,17mmol) được phản ứng với 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxlazol (Hợp chất trung gian 1)(1,1g, 3,17mmol) và kali carbonat (0,66g, 4,76mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 5-xyclopropyl-4-((3,5-diclo-4-etynylphenoxy) methyl)-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (1,16g, 81%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế methyl 3-((2,6-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 4) (200mg, 0,48mmol) được phản ứng với methyl 3-bromobenzoat (103mg, 0,48mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 35mg, 0,05mmol), Đồng(I) iodua (10mg, 0,05mmol) và trietylamin (0,14ml, 0,96mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2,6-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (158mg, 56%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,22-8,21 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 6 : Điều chế 3-((2,6-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 5) (158mg, 0,269mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (112mg, 2,70mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (150mg, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,08-8,07 (m, 1H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,68-6,67 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,27-1,26 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 35. 2-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-35)

Bước 1 : Điều chế methyl 2-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (268mg, 0,64mmol) được phản ứng với methyl 3-boromo-2-clobenzoat (173mg, 0,58mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 81mg, 0,12mmol), Đồng(I) iodua (11mg, 0,06mmol) và trietylamin (0,4ml, 2,9mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 2-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (152mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,72-7,67 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 2-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 1) (152mg, 0,26mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (109mg, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (86mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,61 (s, 1H), 7,78 (t, 2H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 36. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoic axit; (I-36)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (60mg, 0,143mmol) được phản ứng với methyl 2-flo-3-iodobenzoat (48mg, 0,171mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 10,1mg, 0,014mmol), Đồng(I) iodua (2,8mg, 0,014mmol) và trietylamin (0,024ml, 0,172mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoat (76mg, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,99-7,98 (m, 1H), 7,71-7,30 (m, 4H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (76mg, 0,133mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (11,2mg, 0,266mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (62mg, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,82-7,80 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 4H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,77-6,76 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H).

Ví dụ 37. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoic axit; (I-37)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (60mg, 0,143mmol) được phản ứng với methyl 2-flo-5-iodobenzoat (48mg, 0,171mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 10,1mg, 0,014mmol), Đồng(I) iodua (2,8mg, 0,014mmol) và trietylamin (0,024ml, 0,172mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoat (42mg, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,21-8,20 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-flobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (42mg, 0,0735mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (9,3mg, 0,221mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (32mg, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,14-8,13 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 38. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-flobenzoic axit; (I-38)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-flobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví

dụ 5) (50mg, 0,119mmol) được phản ứng với metyl 4-flo-3-iodobenzoat (40mg, 0,143mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 8,4mg, 0,012mmol), Đồng(I) iodua (2,3mg, 0,012mmol) và trietylamin (0,020ml, 0,143mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-flobenzoat (54mg, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,20-8,19 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-flobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (54mg, 0,0946mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (7,9mg, 0,189mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (40mg, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,20-8,19 (m, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 4H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,30-1,28 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 39. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometoxy)benzoic axit (I-39)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(triflometoxy)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,23mmol) được phản ứng với metyl 3-bromo-5-(triflometoxy)benzoat (68,8mg, 0,23mmol), bis(triphenyl phosphin)paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 16mg, 0,023mmol), Đồng(I) iodua (4,4mg, 0,023mmol) và trietylamin (0,1ml, 0,71mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-(triflometoxy)benzoat (67,0mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54-7,31 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(triflometoxy)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (67,0mg, 0,10mmol) được phản ứng với LiOH (44,0mg, 1,05mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (58mg, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 40. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metoxybenzoic axit; (I-40)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metoxybenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 6) (150mg, 0,35mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-metoxybenzoat (88mg, 0,35mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 12,5mg, 0,018mmol), Đồng(I) iodua (3,4,mg, 0,018mmol) và trietylamin (0,1ml, 1,07mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etyl)-5-metoxybenzoat (24,0mg, 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metoxybenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (24,0mg, 0,04mmol) được phản ứng với LiOH (16,7mg, 0,40mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (9mg, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H).

Ví dụ 41. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoic axit; (I-41)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (3,2g, 13mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-formylbenzoat (3,71g, 16mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (420mg, 0,65mol), Đồng(I)iodua (114mg, 0,65mol) và trietylamin (2,2ml, 16mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (4,1g, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 10,06 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 2H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 4H), 6,89(d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (100mg, 0,172mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (72,2mg, 1,72mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35mg, 33%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,70 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,66-2,32 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 4H).

Ví dụ 42. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropylamino)metyl)benzoic axit; (I-42)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropylamino)metyl)benzoat

Xyclopropylamin (0,042ml, 0,60mmol) và axetic axit (16mg, 0,258mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 1 của Ví dụ 41) (150mg, 0,258mmol) trong 1,2-dicloetan (2ml) và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Natri xyanoborohydrua (49mg, 0,775mmol) được thêm vào dung dịch của hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, được thêm diclometan và được rửa nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropylamino)metyl)benzoat (100mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 4H), 2,25-2,12 (m, 4H), 1,32-1,14 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropylamino)metyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (58mg, 0,12mmol) được phản ứng với lithi hyroxit (40mg, 0,96mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (62mg, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 12,50 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 5H), 0,38-0,30 (m, 4H).

Ví dụ 43. 3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-43)

Bước 1 : Điều chế Metyl 3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó, metyl-3-((clo-4((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (150mg, 0,258mmol) được phản ứng với azetidinxyclopropylamin (40ul, 0,60mmol) và axetic axit (16mg, 0,258mmol), natri xyanoborohydrua (49mg, 0,775mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (100mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,31-1,13 (m, 5H), 0,47-0,39 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (23mg, 0,04mmol) được phản ứng với lithi hyroxit (15mg, 0,36mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (11mg, 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,31-1,14 (m, 6H).

Ví dụ 44. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((metylamino)metyl)benzoic axit; (I-44)

Bước 1 : Điều chế Metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((metylamino)metyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó, methyl-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (150mg, 0,258mmol) được phản ứng với metylamin (0,1ml, 0,60mmol) và axetic axit (16mg, 0,258mmol), natri xyanoborohydrua (49mg, 0,775mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methy 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((metyl amino)metyl)benzoat (100mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,66 (s, NH, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((metyl amino)metyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (26mg, 0,04mmol) được phản ứng với lithi hyroxit (18mg, 0,43mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (8,5mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67-7,52 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,25-1,11 (m, 5H).

Ví dụ 45. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etyl amino)metyl)benzoic axit; (I-45)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etyl amino)metyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (150mg, 0,258mmol) được phản ứng với axetic axit (16mg, 0,258mmol), 6,0M etylamin (0,1ml, 0,60mmol) và natri xyanoborohydrua (49mg, 0,775mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-

((ethylamino)methyl)benzoat (100mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,70 (q, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 5H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((ethylamino)methyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (100mg, 0,164mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (69mg, 1,64mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (88mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,97 (q, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 5H), 1,59-1,32 (m, 2H).

Ví dụ 46. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2,2,2-trifloetyl)amino)methyl)benzoic axit; (I-46)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2,2,2-trifloetyl)amino)methyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (200mg, 0,344mmol) được phản ứng với axetic axit (21mg, 0,344mmol), trifloetylamin (51mg, 0,516mmol) và natri xyanoborohydrua (65mg, 1,03mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2,2,2-trifloetyl)amino)methyl)benzoat (176mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,81 (s, 3H), 3,96-3,93 (m, 5H), 3,22 (q, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (176mg, 0,254mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (54mg, 1,28mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (130mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,83-7,74 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 2H).

Ví dụ 47. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((isopropylamino)metyl)benzoic axit; (I-47)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((isopropylamino)metyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (200mg, 0,344mmol) được phản ứng với axetic axit (21mg, 0,344mmol), isopropylamin (31mg, 0,516mmol) và natri xyanoborohydrua (65mg, 1,03mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((isopropylamino)metyl)benzoat (95mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,25-1,24 (m, 2H), 1,16(d, 6H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((isopropylamino)metyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (95mg, 0,144mmol) được phản ứng với lithi hydroxit

(61mg, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (71mg, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 9,04 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 1,31 (d, 6H), 1,20-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 48. 3-((tert-butylamino)metyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-48)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((tert-butylamino)metyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (200mg, 0,344mmol) được phản ứng với axetic axit (21mg, 0,344mmol), tert-butylamin(38mg, 0,516mmol) và natri xyanoborohydrua (65mg, 1,03mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((tert-butyl amino)metyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (45mg, 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 8,05(s, 1H), 7,96(s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41-7,38(m, 3H), 7,35-7,31(m, 1H), 6,87(d, 1H), 6,69(dd, 1H), 4,81(s, 2H), 4,32(s, 1H), 3,94(s, 3H), 3,76(s, 2H), 2,18-2,12(m, 1H), 1,38-1,31(m, 2H), 1,27-1,14(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((tert-butylamino)metyl)-5-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (45mg, 0,070mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (30mg, 0,70mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (45mg, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,45 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,20-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 49. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((dimethylamino)metyl)benzoic axit; (I-49)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((dimethylamino)metyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (200mg, 0,344mmol) được phản ứng với axetic axit (21mg, 0,344mmol), dimethylamin (34ul, 0,516mmol) và natri xyanoborohydrua (65mg, 1,03mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((dimethylamino)metyl)benzoat (65mg, 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((dimethylamino)metyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (65mg, 0,04mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (40mg, 0,40mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (9,7mg, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 50. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(morpholinometyl)benzoic axit; (I-50)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(morpholinometyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 41 (Bước 1). Do đó methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của ví dụ 41) (200mg, 0,344mmol) được phản ứng với axetic axit (21mg, 0,344mmol), morpholin (45mg, 0,516mmol) và natri xyanoborohydrua (65mg, 1,03mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(morpholinometyl)benzoat (99mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,45-2,44 (m, 4H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(morpholinometyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (99mg, 0,151mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (63mg, 1,51mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (85mg, 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,96-7,76 (m, 3H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,50-2,46 (m, 5H), 1,27-1,11 (m, 4H).

Ví dụ 51. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((oxetan-3-ylamino)metyl)benzoic axit; (I-51)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((oxetan-3-ylamino)metyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 42 (Bước 1). Do đó methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-formylbenzoat (Bước 1 của Ví dụ 41) (200mg, 0,344mmol) được phản ứng với axetic axit (21mg, 0,344mmol), oxetan-3-yl amin (38mg, 0,516mmol) và natri

xyanoborohydrua (65mg, 1,03mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((oxetan-3-ylamino)methyl)benzoat (98mg, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((oxetan-3-ylamino)methyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó hợp chất trung gian (Bước 1) (98mg, 0,154mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (64mg, 1,54mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (40mg, 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,91-7,89 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H).

Ví dụ 52. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(methylamino)benzoic axit; (I-52)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(methylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-(methylamino)benzoat (63mg, 0,26mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(methylamino)benzoat (70mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,52-7,39 (m, 4H), 7,34 (t, 1H), 7,21-7,20 (dd, 1H),

6,91-6,88 (m, 2H), 6,76-6,73 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metyl amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (70mg, 0,13mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (54,5mg, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (36,8mg, 53%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 7,64 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,13 (br, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,71 (d, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 53. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(etyl amino)benzoic axit; (I-53)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(etyl amino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-(etyl amino)benzoat (67mg, 0,26mmol), bis(triphenyl phosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,2ml, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(etyl amino)benzoat (70mg, 48%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 7,52-7,39 (m, 4H), 7,34 (t, 1H), 7,21-7,20 (dd, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,76-6,73 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(etyl amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (70mg, 0,13mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (54,5mg, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (37,7mg, 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,64 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,21 (, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,13 (br, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,71 (d, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 54. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(isopropylamino)benzoic axit; (I-54)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(isopropylamino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (50mg, 0,119mmol) được phản ứng với methyl 3-iodo-5-(isopropylamino)benzoat (46mg, 0,143mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 8,4mg, 0,012mmol), Đồng(I) iodua (2,3mg, 0,012mmol) và trietylamin (0,020ml, 0,143mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(isopropylamino)benzoat (23mg, 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,99-7,98 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 5H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(isopropylamino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (23mg, 0,040mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (17mg, 0,40mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (13mg, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,05-8,04 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,47-7,43 (m,

4H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,17-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 55. 3-(azetidin-1-yl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-55)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoat

tert-butyl nitrit (0,126ml, 1,05mmol) và iodin (536mg, 2,11mmol) được thêm vào dung dịch của metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (300mg, 0,528mmol) trong toluen (5ml) và được khuấy trong 1 giờ ở ■■■. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước. cCác lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoat (108mg, 44%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,20 (t, 1H), 7,99 (dt, 1H), 7,70 (dt, 1H), 7,46-7,22 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 3-(azetidin-1-yl)-5-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Azetidin (12mg, 0,13mmol), L-prolin (2,2mg,0,019mmol), xêsi carbonat (36mg, 0,11mmol) và Đồng(I) iodua (1,6mg, 0,01mmol) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 1) (44mg, 0,065mmol) trong dimetyl sulfoxit (1ml) và được khuấy trong 1 ngày ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-(azetidin-1-yl)-5- ((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

(14mg, 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,55 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 7H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-(azetidin-1-yl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (14mg, 0,023mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (10mg, 0,23mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (14mg, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,60 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,07 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 4H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,18-1,14(m, 2H).

Ví dụ 56. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(pyrolidin-1-yl)benzoic axit; (I-56)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(pyrolidin-1-yl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 55 (Bước 2). Do đó, methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoat (Bước 1 của Ví dụ 55) (44mg, 0,065mmol) được phản ứng với pyrolidin (15mg, 0,13mmol), L-prolin (2,2mg,0,019mmol), xêsi carbonat (36mg, 0,11mmol) và Đồng(I) iodia (1,6mg, 0,01mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(pyrolidin-1-yl)benzoat (14mg, 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,48 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,33 (t, 4H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 4H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(pyrolidin-1-yl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (14mg, 0,031mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (13mg, 0,31mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (11mg, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,55-7,32 (m, 5H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,35 (t, 4H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 4H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 57. 3-(azetidin-3-ylamino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit hydroclorua; (I-57)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl 3-((3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (300mg, 0,72mmol) được phản ứng với tert-butyl 3-((3-bromo-5-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)azetidin-1-carboxylat (277,38mg, 0,72mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 49mg, 0,07mmol), Đồng(I) ioda (13mg, 0,07mmol) và trietylamin (0,12ml, 0,86mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl 3-((3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)azetidin-1- carboxylat (370mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,60(s, 1H), 7,41-7,32(m, 4H), 7,21(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,81(d, 1H), 6,69(dd, 1H), 4,82(s, 2H), 4,36-4,32(m, 2H), 4,19-4,11(m, 2H), 3,90(s, 3H), 3,73(dd, 1H), 2,16-2,05(m, 1H), 1,48(s, 9H), 1,42-1,24(m, 2H), 1,19-1,15(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)amino)-5- ((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (35mg, 0,048mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (17mg, 0,48mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-((1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit (29mg, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,28 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-(azetidin-3-ylamino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất trung gian này (Bước 2) (29mg, 0,041mmol) được hòa tan trong diclometan. Dung dịch HCl 5~6N (41ul, 0,20mmol) được thêm ở 0°C, sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được thêm etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, và tái tinh thể hóa để tạo ra hợp chất tiêu đề (10mg, 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,93(br s, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 58. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperidin-4-ylamino)benzoic axit hydroclorua; (I-58)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl 4-((3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (300mg, 0,72mmol) được phản ứng với tert-butyl 4-((3-bromo-5-

(metoxycarbonyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxylat (298mg, 0,72mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 49mg, 0,07mmol), Đồng(I) iodua (13mg, 0,07mmol) và trietylamin (0,12ml, 0,86mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl 4-((3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxylat (340mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,52 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (49,4mg, 0,07mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (27,6mg, 0,7mmol) để tạo ra 3-((1-(tert-butoxycarbonyl) piperidin-4-yl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit (18mg, 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,72 (s, 2H), 7,58-7,29 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperdine-4-ylamino)benzoic axit

Hợp chất trung gian này (Bước 2) (18mg, 0,024mmol) được hòa tan trong diclometan. Dung dịch HCl 5~6N (12ul, 0,048mmol) được thêm ở 0°C, sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được thêm etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, và tái tinh thể hóa để tạo ra hợp chất tiêu đề (7mg, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ 7,66-7,50 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,33-3,12 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H).

Ví dụ 59. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-yl)benzoic axit hydroclorua; (I-59)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl 4-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl) phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với tert-butyl 4-(3-bromo-5-(metoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (70mg, 0,287 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl 4-(3-((2-clo-4- ((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (114mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,90-6,89 (d, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,94 (s, 3H), 3,62-3,60 (t, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-(4-(tert-buthoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-5-((2- clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (114mg, 0,15mmol) $\text{O}^{\ominus}$ lithi hydroxit (63mg, 1,5mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-(4-(tert- buthoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

(108mg, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,68 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,81-6,80 (d, 1H), 6,64-6,61 (dd, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,54-3,52 (t, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,11-1,09 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-yl)benzoic axit hydroclorua

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 57 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 2) (108mg, 0,14mmol) được phản ứng với dung dịch 6M của axit clohydric để tạo ra hợp chất tiêu đề (59mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): 7,70-7,67 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,39-7,38 (m, 1H), 6,95-6,94 (d, 1H), 6,80-6,77 (dd, 1H), 4,91 (s, 3H), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 4H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 4H).

Ví dụ 60. 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metylbenzoic axit; (I-60)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-methy-5-nitrobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-4-metyl-5-nitrobenzoat (78,6mg, 0,287mmol), bis(triphenyl phosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-methy-5-nitrobenzoat (88mg, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,65 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metybenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 8 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (88mg, 0,14mmol) được phản ứng với thiếc(II) clorua dihydrat (315mg, 1,4mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metybenzoat (50mg, 61%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,65 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 2) (50mg, 0,08mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (36mg, 0,8mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (53mg, 108%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 12,65 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,98(s, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 61. 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxybenzoic axit; (I-61)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxy-5-nitrobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,26mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-4-metoxy-5-nitrobenzoat (72mg, 0,26mmol), tetrakis(triphenyl phosphin) paladi(0) (Pd(PPh₃)₄, 21mg, 0,03mmol), đồng(I)

iodua (5,7mg, 0,03mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,52ml, 2,98mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxi-5-nitrobenzoat (102,8mg, 63%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,44(m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,59-3,33 (m, 3H), 3,29-3,06 (m, 3H).

Bước 2 : Điều chế metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxybenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 8 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (102,8mg, 0,164mmol) được phản ứng với thiếc(II) clorua dihydrat (369mg, 1,64mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxybenzoat (80mg, 51%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 12,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,59-3,33 (m, 3H), 3,29-3,06 (m, 3H).

Bước 3 : Điều chế 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-4-metoxybenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (80mg, 0,14mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (58,7 mg, 1,4 mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (42mg, 55%).

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): δ 7,54 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 1H), 1,27-1,37 (m, 2H), 0,88-0,96 (m, 2H).

Ví dụ 62. 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxybenzoic axit; (I-62)

Bước 1 : Điều chế metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxo-3-nitrobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (140mg, 0,33mmol) được phản ứng với metyl 5-bromo-2-metoxo-3-nitrobenzoat (96,9mg, 0,33mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0)(Pd(PPh₃)₄, 34,7mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (69ul, 0,4mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxo-3-nitrobenzoat (126,5mg, 61,1%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxo benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 8 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (126,5mg, 0,2mmol) được phản ứng với thiếc(II) clorua dihydrat (225,63mg, 1,0mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxobenzoat (51mg, 43%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,39-7,33 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (51mg, 0,09mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (36mg, 0,9mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (37,3mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ 7,55-7,50 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 4H).

Ví dụ 63. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metylbenzoic axit; (I-63)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-5-metylbenzoat (65,5mg, 0,287mmol), bis (triphenylphosphin) paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 21mg, 0,03mmol), đồng(I)iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metylbenzoat (87mg, 31%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-metylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (87mg, 0,153mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (64,3mg, 1,53mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (28,8mg, 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,43 (br, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,21-1,11 (m, 5H).

Ví dụ 64. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyclopropylbenzoic axit; (I-64)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyclopropylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (77,3mg, 0,18mmol) được phản ứng với methyl 3-xyclopropyl-5-iodobenzoat (55,8mg, 0,18mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0)(Pd(PPh₃)₄, 23mg, 0,02mmol), đồng(I) iodua (4mg, 0,02mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (38ul, 0,22mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-xyclopropylbenzoat(45,9mg, 43%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,97 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,79-0,73 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metoxibenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (45,9mg, 0,077mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (32,5mg, 0,77mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (22,8mg, 51%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 7,77 (d, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

Ví dụ 65. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylbenzoic axit; (I-65)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước

5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-điclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (84,7mg, 0,2mmol) được phản ứng với metyl 3-etyl-5-iodobenzoat (58,7mg, 0,2mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0)(Pd(PPh₃)₄, 23,1mg, 0,02mmol), đồng(I) iodua (3,8mg, 0,02mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (41,8ul, 0,24mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylbenzoat (78,2mg, 67%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,01 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,69 (q, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 5H), 1,20-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-etylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (78,2mg, 0,13mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (56,5mg, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (27mg, 37%).

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): δ 7,93 (d, 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,75 (q, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,27-1,21 (m, 4H).

Ví dụ 66. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-isopropylbenzoic axit; (I-66)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-isopropylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-điclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (64,2mg, 0,15mmol) được phản ứng với metyl 3-iodo-5-isopropylbenzoat (46,6mg, 0,15mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0)(Pd(PPh₃)₄, 17,3mg, 0,02mmol), đồng(I) iodua (2,9mg, 0,02mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (31,3ul, 0,18mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-isopropylbenzoat (76,3mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,02 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,21-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-isopropylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (76,3mg, 0,13mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (53,8 mg, 1,3mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (37mg, 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,84 (d, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 1,23 (d, 6H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,17-1,15 (m, 2H).

Ví dụ 67. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoic axit; (I-67)

Bước 1 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-iodobenzoat (Bước 2 của Ví dụ 56) (108mg, 0,159mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (66,7mg, 1,59mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (41mg, 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,50 (br, 1H), 8,22(t, 1H), 8,11(t, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,27-1,12 (m, 5H).

Ví dụ 68. 3-((2,5-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-68)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(2,5-diclo-4-iodophenoxy)dimetylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 1). Do đó, 2,5-diclo-4-iodophenol (0,5g, 1,73mmol) được phản ứng với tert-butyl dimetylsilylclorua (TBSCl, 0,39g, 2,60mmol), imidazol (0,23g, 3,46mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(2,5-diclo-4-iodophenoxy) dimetylsilan (0,61g, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,24 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyl(2,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynyl) phenoxy)dimetylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (0,61g, 1,52mmol) được phản ứng với bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 106,68mg, 0,15mmol), Đồng(I) iodua (29mg, 1,22mmol), trietylamin (0,42ml, 3,04mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(2,5-diclo-4-((trimetylsilyl) etynyl)phenoxy)dimetylsilan (368,97mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,24 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 2,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynylphenol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (368,97mg, 0,99mmol) được phản ứng với kali florua (KF, 574mg, 9,9mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 2,5-diclo-4-((trimetylsilyl)etynylphenol (185mg, 45%) và được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 5-xyclopropyl-4-((2,5-diclo-4-etynylphenoxy) metyl)-3-(2,6-duclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 3) (256,6mg, 0,99mmol) được phản ứng với 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (Hợp chất trung gian 1) (343,6mg,

0,99mmol), kali carbonat (205,2mg, 1,49mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 5-xyclopropyl-4-((2,5-diclo-4-etynylphenoxy) methyl)-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (345,4mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế methyl 3-((2,5-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 4) (345,4mg, 0,762mmol) được phản ứng với methyl 3-bromobenzoat (163,9mg, 0,762mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 49mg, 0,07mmol), Đồng(I) iodua (7mg, 0,035mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,16ml, 1,05mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2,5-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (232,7mg, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 11,33 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Bước 6 : Điều chế 3-((2,5-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 2 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 5) (232,7mg, 0,40mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (167,8mg, 4mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (133mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,04 (t, 1H), 7,97(d, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,28-1,12 (m, 5H).

Ví dụ 69. 3-((2,3-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-69)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(2,3-diclo-4-iodophenoxy)dimetylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 1). Do đó, 2,3-diclo-4-iodophenol (0,5g, 1,73mmol) được phản ứng với tert-butyldimethylsilylclorua (TBSCl, 0,39g, 2,60mmol), imidazol (0,23g, 3,46mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(2,3-diclo-4-iodophenoxy)dimethylsilan (0,61g, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,42 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyl(2,3-diclo-4-((trimethylsilyl)etynyl) phanoxy)dimethylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (0,61g, 1,52mmol) được phản ứng với bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 106,68mg, 0,15mmol), Đồng(I) iodua (29mg, 1,22mmol), trietylamin (0,42ml, 3,04mmol), và trimethylsilylaxetylen (0,42ml, 3,04mmol), để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(2,3-diclo-4-((trimethylsilyl)etynyl)phanoxy)dimethylsilan (368,97mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,42 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 2,3-diclo-4-((trimethylsilyl)etynylphenol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (368,97mg, 0,99mmol) được phản ứng với kali florua (KF, 574mg, 9,9mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 2,3-diclo-4-((trimethylsilyl)etynylphenol (185mg, 45%) và được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 5-xyclopropyl-4-((2,3-diclo-4-etynylphenoxy) metyl)-3-(2,6-duclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 3) (256,6mg, 0,99mmol) được phản ứng với 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (Hợp chất trung gian 1) (343,6mg, 0,99mmol) và kali carbonat (205,2mg, 1,49mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 5-

xyclopropyl-4-((2,3-diclo-4-etynylphenoxy) methyl)-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (345,4mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế methyl 3-((2,3-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 4) (345,4mg, 0,762mmol) được phản ứng với methyl 3-bromobenzoat (163,9mg, 0,762mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 49mg, 0,07mmol), Đồng(I) iodua (7mg, 0,035mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,16ml, 1,05mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2,3-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (232,7mg, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,06 (t, 1H), 8,03-7,78 (m, 2H), 7,96-7,53 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,28-1,13 (m, 5H).

Bước 6 : Điều chế 3-((2,3-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 5) (232,7mg, 0,40mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (167,8mg, 4mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (133mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,05 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67-7,53 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,12-1,26 (m, 5H).

Ví dụ 70. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)-6-flophenyl)etynyl)benzoic axit (I-70)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl(3-clo-5-flo-4-iodophenoxy)dimetyl silan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 1). Do đó, 3-clo-5-flo-4-iodophenol (0,5g, 1,84mmol) được phản ứng với tert-butyldimethylsilyl clorua (TBSCl, 0,39g, 2,60mmol), imidazol (0,23g, 3,46mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(3-clo-5-flo-4-iodophenoxy)dimethylsilan (0,54g, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,69 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế tert-butyl(3-clo-5-flo-4-iodophenoxy-((trimethylsilyl)etylanyl)phenoxy))dimethylsilan

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (0,54g, 1,40mmol) được phản ứng với bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua (($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 106,68mg, 0,14 mmol), đồng(I) iodua (29mg, 0,14mmol), trietylamin (0,42ml, 3,04mmol) và trimethylsilylaxetylen (0,42ml, 3,04mmol), để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl(3-clo-5-flo-4-((trimethylsilyl)etylanyl)phenoxy)dimethylsilan (239,91mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,69 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,25 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Bước 3 : Điều chế 3-clo-5-flo-4-((trimethylsilyl)etylanyl)phenol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (239,91mg, 0,67mmol) được phản ứng với kali florua (390mg, 6,7mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 3-clo-5-flo-4-((trimethylsilyl)etylanyl)phenol mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4 : Điều chế 4-((3-clo-4-etylanyl-5-flophenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 3) (162,6mg, 0,67mmol) được phản ứng với 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (Hợp chất trung gian 1) (232,5mg, 0,67mmol), kali carbonat (138,90mg, 1,01mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 4-((3-clo-4-

etynyl-5-flophenoxy)metyl)-5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (210,7mg, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-6-flophenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 4) (210,7mg, 0,48mmol) được phản ứng với metyl 3-bromobenzoat (103,2mg, 0,48mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 35mg, 0,05mmol), đồng(I) iodia (9,5mg, 0,05mmol), 1,8-Diazabixclo(5,4,0)undex-7-en (DBU, 0,36ml, 2,4mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-6-flophenyl)etynyl)benzoat (131,5mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,21 (t, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 2H).

Bước 6 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-6-flophenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 5) (131,5mg, 0,23mmol) được phản ứng với lithi hyroxit (96,5mg, 2,3mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (79,4mg, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50-7,33 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 2H).

Ví dụ 71. 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzoic axit; (I-71)

Bước 1 : Điều chế metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metyl-3-nitrobenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (70,1mg, 0,287mmol), bis(triphenyl phosphin)paladi(II) diclorua ((PdCl₂(PPh₃)₂, 21mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metyl-3-nitrobenzoat (105,2mg, 72%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,11-8,10 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,88-6,87 (d, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 8 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (105,2mg, 0,172mmol) được phản ứng với thiếc(II) clorua dihydrat (388mg, 1,72mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzoat (62mg, 62%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,42-7,31 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 2) (62mg, 0,106mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (44mg, 1,06mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (53mg, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,06 (dd, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,14-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 72. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(3-ethylureido) benzoic axit; (I-72)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(3-ethylureido) benzoat

Hợp chất trung gian methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (150mg, 0,264mmol) được hòa tan trong dichlometan (3ml) và etylisoxyanit (31ul, 0,396mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(3-ethylureido) benzoat (117mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,95 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (q, 1H), 2,19-2,10 (m, 1 H), 1,24-1,20 (m, 3H), 1,15-1,11 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(3-ethylureido) benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 1) (105mg, 0,165mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (58mg, 1,65mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (20,6mg, 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,12 (br, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,24-1,15 (m, 5H), 1,07-1,04 (q, 3H).

Ví dụ 73. 3-axetamido-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-73)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-axetamido-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất trung gian methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (100mg, 0,176mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylform amit (1,7ml) và acetylclorua (26ul, 0,264mmol) và trietylamin (55ul, 0,264mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-axetamido-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (44mg, 41%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8,23 (t, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32(m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,27 (q, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1 H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-axetamido-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất trung gian (Bước 1) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0ml)/ nước (0,14ml) và lithi hydroxit (58mg, 0,716mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh 4 đến 5 với dung dịch 1N của axit clohydric và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc để tạo ra hợp chất tiêu đề (18,0mg, 42%).

1H -NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,45 (br, 1H), 10,25 (br, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64-7,20 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,07(s, 3H), 1,21-1,14 (m, 5H).

Ví dụ 74. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoic axit; (I-74)

Bước 1 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat (Ví dụ 8) (55,1mg, 0,086mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (36,1mg, 0,86mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (45,2mg, 84%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,55 (br, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 1,25(t, 3H), 1,21-1,14 (m, 5H).

Ví dụ 75. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoic axit; (I-75)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 10 (Bước 1). Do đó, methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat (Ví dụ 8) (50mg, 0,078mmol) được phản ứng với natri hydrua (5,6mg, 0,234mmol) và iodometan (6ul, 0,093mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoat (35mg, 69%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,02 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32(s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1 H), 1,34(t, 3H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (20mg, 0,031mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (12,8mg, 0,31mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (18mg, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,38 (br, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,64-7,62(m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,23-1,11 (m, 8H).

Ví dụ 76. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropoxycarbonyl)amino)benzoic axit; (I-76)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropoxycarbonyl)amino)benzoat

Diisopropylamin (0,3ml, 1,8mmol) được thêm vào dung dịch của xyclopropanol (0,1ml, 1,8mmol) và triphosgen (267mg, 0,9mmol) trong diclometan mà được làm lạnh đến 0°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. 3-Amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (100mg, 0,18mmol) và diisopropyletylamin (0,12ml, 0,54mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và sản phẩm được chiết vào diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO_4 , được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropoxycarbonyl)amino)benzoat (35mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,96 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-((xyclopropoxycarbonyl)amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (30mg, 0,046mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (19mg, 0,46mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (9mg, 31%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 9,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 6H), 0,72-0,70 (m, 4H).

Ví dụ 77. 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-77)

Bước 1 : Điều chế 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Ví dụ 9) (300mg, 0,449mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (188mg, 4,49mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (227mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,27 (br, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19-1,14 (m, 5H).

Ví dụ 78. 3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-78)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-5- ((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 10 (Bước 1). Do đó, metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Ví dụ 9) (220mg, 0,329mmol) được phản ứng với natri hydrua (24mg, 0,988mmol) và iodometan (87ul, 1,31mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-

xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (102mg, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,98 (t, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,46(s, 9H), 1,32 1,24 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-5-((2-clo- 4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 1) (100mg, 0,146mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (61,5mg, 1,46mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (28,3mg, 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ 13,37 (br, 1H), 7,88(t, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,67(s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,21-1,11 (m, 5H).

Ví dụ 79. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((xyclopropylmetoxy)carbonyl)amino)benzoic axit; (I-79)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((xyclopropylmetoxy)carbonyl)amino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 76 (Bước 1). Do đó, 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của ví dụ 8)(100mg, 0,18mmol), diisopropylamin (0,3ml, 1,6mmol), triphosgen (53mg, 0,18mmol), xyclopropanemetanol (0,03ml, 0,35mmol) và N, N-diisopropyletyl amin (0,12ml, 0,54mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((xyclopropylmetoxy)amino)benzoat (38mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,93 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,56-1,16 (m, 4H), 0,62 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((xyclopropylmetoxy)carbonyl)amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (30mg, 0,045mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (19mg, 0,46mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (15mg, 52%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 9,92 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,13-1,04 (m, 4H), 0,46 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Ví dụ 80. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-xyclopropyletoxy)carbonyl)amino)benzoic axit; (I-80)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-xyclopropyletoxy)carbonyl)amino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 76 (Bước 1). Do đó, 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8)(150mg, 0,264mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (47mg, 0,29mmol) và rượu xyclopropyletyl (43mg, 0,5mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy) phenyl)etynyl)-5-(((2-xyclopropyletoxy)carbonyl)amino)benzoat (30mg, 17%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,44-7,32 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,33-1,16 (m, 4H), 0,76 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,11 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-xyclopropyletoxy)carbonyl)amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (30mg, 0,044mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (50mg, 1,2mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (13g, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 9,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 4H), 0,30 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Ví dụ 81. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)benzoic axit; (I-81)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 78 (Bước 1). Do đó, methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8)(70mg, 0,123mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (22mg, 0,136mmol) và etylen glycol (13,6ul, 0,24mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)benzoat (20mg, 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 7,94 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,53 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (20mg, 0,03mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (50mg, 1,2mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (11mg, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 9,93 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 5H).

Ví dụ 82. 3-(((azetidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-82)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl-3-(((3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl-etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)carbamoxy)oxy)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 78 (Bước 1). Do đó, metyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8)(170mg, 0,30mmol), tert-butyl 3-hydroxyazetidin -1-carboxylat (120mg, 0,69mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,19ml, 1,04mmol) và triphosgen (72mg, 0,24mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl-3-(((3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl-etynyl)-5-(metoxycarbonyl)phenyl)carbamoxy)oxy)azetidin-1-carboxylat (80mg, 35%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,94 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,56 (m, 9H), 1,45-1,15 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-(((azetidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-5-((2-clo-4- ((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (30mg, 0,04mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (19mg, 0,46mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (12mg, 61%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,28 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 1,24-1,19 (m, 7H), 0,57 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

Ví dụ 83. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzoic axit; (I-83)

Bước 1 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzoat

Hợp chất trung gian methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (100mg, 0,176mmol) được hòa tan trong axetonitril (2ml) và 2-chloroethylcloformat (27,3ul, 0,264mmol) và kali carbonat (36,5mg, 0,264mmol) được thêm. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzoat (73mg, 65%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,01 (t, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,19 (m, 1H) 1,31-1,27 (m, 2H), 1,201,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 1) (65mg, 0,101mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (43mg, 1,019mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (21mg, 33%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,45 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,16 (q, 2H), 1,24-1,13 (m, 5H).

Ví dụ 84. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isophthalic axit; (I-84)

Bước 1 : Điều chế dimethyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isophthalat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước

5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (196,2mg, 0,47mmol) được phản ứng với dimetyl 5-iodoisophthalat (150mg, 0,47mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 54,3mg, 0,05mmol), đồng(I) iodua (10mg, 0,05mmol) và *N,N*- diisopropyletylamin (0,1ml, 0,56mmol) để tạo ra hợp chất trung gian dimetyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)isophthalat (278mg, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,64 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)isophthalic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (278mg, 0,46mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (193mg, 4,6mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (66,6mg, 71,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ 8,61 (t, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 1,21-1,27 (m, 4H).

Ví dụ 85. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)-5-(piperazin-1-carbonyl)benzoic axit hydroclorua; (I-85)

Bước 1 : Điều chế tert-butyl 4-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)-5-(metoxycarbonyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (115mg, 0,27mmol) được phản ứng với tert-butyl 4-(3-(metoxycarbonyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (130mg, 0,27mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 34,7mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,7mg,

0,03mmol), *N,N*-diisopropyletyl amin (56,4ul, 0,32mmol) để tạo ra hợp chất trung gian tert-butyl 4-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metoxycarbonyl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (88mg, 43%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50-7,38(m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,66-3,40(m, 6H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,20-1,12(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 3-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-carbonyl) -5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (88mg, 0,12mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (48,3mg, 1,2mmol) để tạo ra 3-(4-(tert-butoxycarbonyl) piperazin-1-carbonyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit (61mg, 67,7%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,28 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,31-7,28(m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,90-3,82(m, 1H), 3,62-3,30 (m, 6H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,29-1,16 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-carbonyl)benzoic axit hydroclorua

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 57 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (61mg, 0,08mmol) được phản ứng với dung dịch HCl 5~6N (48ul, 0,24mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35mg, 64%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,56 (br, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 4H), 1,31-1,19 (m, 4H).

Ví dụ 86. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metylsulfonamido)benzoic axit; (I-86)

Bước 1 : Điều chế methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metylsulfonamido)benzoat

Hợp chất trung gian methyl 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (Bước 2 của Ví dụ 8) (150mg, 0,264mmol) được hòa tan trong diclometan (2ml) /*N,N*-dimetylformamit(1ml) và metylsulfonyl clorua (22,5ul, 0,290mmol) và 1,8-Diazobixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 40ul, 0,264mmol) được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa với nước. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian methyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metylsulfonamido)benzoat (74mg, 44%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8,01 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,19 (m, 1H) 1,05-1,32 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metylsulfonamido)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (20mg, 0,031mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (13mg, 0,31mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (16mg, 85%).

1H -NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,33 (br, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,05-1,32 (m, 5H).

Ví dụ 87. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-87)

Bước 1 : Điều chế 2-(triflometyl)benzoaldehyt oxim

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 1). Do đó, 2-(triflometyl)benzoaldehyt (11g, 160mmol) được phản ứng với natri hydroxit (6,3g, 160mmol), 2,6-diclobenzoaldehyt (25g, 140mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 2-(triflometyl)benzo aldehyt oxim (25,9g, 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,53-8,52 (t, 1H), 8,04-8,02 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 7,60-7,56 (t, 1H), 7,53-7,51 (d, 1H).

Bước 2 : Điều chế *N*-hydroxy-2-(triflometyl)bezamidoyl clorua

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (25,9g, 140mmol) được phản ứng với *N*-clo succinimit (NCS, 18,4g, 140mmol) để tạo ra *N*-hydroxy-2-(triflometyl)bezamidoyl clorua (29g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,57 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H).

Bước 3 : Điều chế etyl 5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl) ioxazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 2) (29g, 129mmol) được phản ứng với etyl 3-xyclopropyl-3-oxopropanoat (25ml, 194mmol) and triethylamin (150ml) để tạo ra hợp chất trung gian etyl 5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl) phenyl)ioxazol-4-carboxylat (22,37g, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,80-7,78 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H).

Bước 4 : Điều chế (5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)isoxazol -4-yl)metanol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 3) (22,37g, 71,7mmol) được phản ứng với nhôm diisobutyl hydrua 1M trong THF (DIBAL-H, 144ml, 144mmol) để tạo ra hợp chất trung gian (5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl) isoxazol-4-yl)metanol (12,2g, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,47-7,45 (m,

¹H), 4,40 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl) phenyl)ioxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 4) (12,2g, 43,02mmol) được phản ứng với triphenyl phosphit (TPP, 16,9g, 64,53mmol), tetrabromometan (21,4g, 64,53mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)ioxazol (13,44g, 90%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,83-7,81 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,12-2,08 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H).

Bước 6 : Điều chế 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)- 5-xyclopropyl -3-(2-(triflometyl)phenyl)ioxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 5) (7,59g, 21,9mmol) được phản ứng với 3-clo-4-((trimethylsilyl)etynyl)phenol (Bước 3 của Ví dụ 5) (4,92g, 21,9mmol), kali carbonat (4,54g, 32,9mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2-(triflo metyl)phenyl)ioxazol (7,15g, 78%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 7 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflo metyl)phenyl)ioxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 6) (128mg, 0,31mmol) được phản ứng với metyl 3-iodobenzoat (80mg, 0,31mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 22mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,8mg, 0,03mmol), trietylamin (0,052ml, 0,37mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)ioxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat (107mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,88-6,87 (d, 1H), 6,71-6,68 (dd, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 2H).

Bước 8 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl) phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 7) (107mg, 0,20mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (84mg, 2,0mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (92,5mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,65 (d, 1H), 7,92-7,90 (d, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,14-7,13 (d, 1H), 6,89-6,86 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,51-2,42 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 4H).

Ví dụ 88. 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic axit; (I-88)

Bước 1 : Điều chế 2-(triflometoxy)benzoaldehyt oxim

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 1). Do đó, 2-(triflometyl)benzoaldehyt (11g, 160mmol) được phản ứng với natri hydroxit (6,3g, 160mmol), 2,6-diclobenzoaldehyt (25g, 140mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 2-(triflometoxy)benzoaldehyt oxim (25,9g, 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,89-7,87 (dd, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế *N*-hydroxy-2-(triflometoxy)benzamidoyl clorua

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (25,9g, 140mmol) được phản ứng với *N*-closucxinimit (NCS, 18,4g, 140mmol) để tạo ra hợp chất trung gian *N*-hydroxy-2-(triflometoxy)benzamidoyl clorua (29g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,79 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H),

7,40-7,33 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế ethyl 5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl) isoxazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 3). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 2) (29g, 129mmol) được phản ứng với ethyl 3-xyclopropyl-3-oxopropanoat (25ml, 194mmol) và triethylamin (150ml) để tạo ra hợp chất trung gian 5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy) phenyl)isoxazol-4-carboxylat (22,37g, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 2H), 0,99-0,94 (m, 2H).

Bước 4 : Điều chế (5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol -4-yl)metanol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 3) (22,37g, 71,7mmol) được phản ứng với nhôm diisobutyl hydrua 1M trong THF (DIBAL-H, 144ml, 144mmol) để tạo ra hợp chất trung gian (5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy) phenyl)isoxazol-4-yl)metanol (12,2g, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,58-7,50 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H).

Bước 5 : Điều chế 4-(bromometyl)-5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho Hợp chất trung gian 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 4) (12,2g, 43,02mmol) được phản ứng với triphenyl phosphit (TPP, 16,9g, 64,53mmol), tetrabromometan (21,4g, 64,53mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 4-(bromometyl)-5- xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol (13,44g, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,60-7,53 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H).

Bước 6 : Điều chế 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl -3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 4). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 5) (7,59g, 21,9mmol) được phản ứng với 3-clo-4-((trimetylsilyl)etylnyl)phenol (Bước 3 của Ví dụ 5)(4,92g, 21,9mmol) và kali carbonat (4,54g, 32,9mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol (7,15g, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H).

Bước 7 : Điều chế metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 6) (128mg, 0,31mmol) được phản ứng với metyl 3-iodobenzoat (80mg, 0,31mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 22mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,8mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,052ml, 0,37mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoat (107mg, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,14-1,13 (m, 2H).

Bước 8 : Điều chế 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflo metoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etylnyl)benzoic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 7) (107mg, 0,20mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (84mg, 2,0mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (92,5mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,6 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, 1H) 7,78-7,76

(d, 1H), 7,69-.51 (m, 6H), 7,15 (d, 1H), 6,90-6,88 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 2H).

Ví dụ 89. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-6-carboxylic axit; (I-89)

Bước 1 : Điều chế 1-(tert-butyl) 6-metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-1,6-dicarboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (176mg, 0,422mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl) 6-metyl 4-bromo-1*H*-indazol-1,6-dicarboxylat (100mg, 0,281mmol), đồng(I) iodia (5,3mg, 0,028mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 39,5g, 0,056mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 1-(tert-butyl) 6-metyl-4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl) etynyl)-1*H*-indazol-1,6-dicarboxylat (107mg, 55%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,73-6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,33-1,29 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-6-carboxylat

Trifloaxetic axit (0,15ml) được thêm vào dung dịch của hợp chất trung gian (Bước 1)(98mg, 0,140mmol) trong diclometan(3ml) và được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, được thêm etyl axetat và được rửa với nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua MgSO₄, được lọc, được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế sử dụng sắc ký silic oxit để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-6-carboxylat (24mg, 28%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,87 (s, 1H),

7,45-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,89-6,88 (d, 1H), 6,72-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 2) (24mg, 0,04mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (17mg, 0,405mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (20mg, 86%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,89-6,88 (d, 1H), 6,72-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 4H).

Ví dụ 90. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylic axit; (I-90)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (101mg, 0,24mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl) 6-metyl-4-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-1,6-dicarboxylat(71mg, 0,20 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ((PdCl₂(PPh₃)₂, 7mg, 0,01mmol), Đồng(I) iodia (2mg, 0,01mmol) và trietylamin (0,03ml, 0,24mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-carboxylat (57mg, 48%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69-7,32 (m, 5H), 7,00 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (30mg, 0,05mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (50mg, 1,2mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (15mg, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 4H).

Ví dụ 91. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-6-carboxylic axit; (I-91)

Bước 1 : Điều chế 1-(tert-butyl) 6-metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-1,6-dicarboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (236mg, 0,56mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl) 6-metyl 4-bromo-1H-indol-1,6-dicarboxylat (200mg, 0,56mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ((PdCl₂(PPh₃)₂, 79mg, 0,11mmol), đồng(I) iodia (11mg, 0,06mmol) và trietylamin (0,39ml, 2,82mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 1-(tert-butyl) 6-metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-1,6-dicarboxylat (141mg, 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,48-7,32 (m, 5H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 89 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (141mg, 0,2mmol) được phản ứng với trifloaxetic axit (0,28ml, 3,8mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-6-carboxylat (49mg, 41%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,52 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,52-7,32 (m, 5H), 6,91-6,89 (dd, 2H), 6,73 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, Hợp chất trung gian (Bước 2) (49mg, 0,08mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (33mg, 0,8mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (45mg, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 11,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,24-1,21 (m, 2H), 1,17-1,12 (m, 2H).

Ví dụ 92. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-(dimethylamino)etyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit; (I-92)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-(dimethylamino)etyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (41,87mg, 0,10mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl) 6-metyl 4-bromo-1*H*-indol-1,6-dicarboxylat (32,52mg, 0,10mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 7,7mg, 0,011mmol), Đồng(I) iodua (2mg, 0,011mmol) và trietylamin (42ul, 0,30mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2- clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-1,6-dicarboxylat (67mg, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,50-7,34 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 6,84-6,83 (d, 1H), 6,74-6,71 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,33-4,29 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,75-2,71 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,20-2,17 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (46mg, 0,069mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (29mg, 0,694mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (0,014g, 31%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 12,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74-7,73 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,12-7,11 (d, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,4-4,36 (t, 2H), 2,64-2,60 (t, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 93. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(3-(isopropylamino)propyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit; (I-93)

Bước 1 : Điều chế metyl 1-(3-((tert-butoxycarbonyl)(isopropyl)amino) propyl)-4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với metyl 4-bromo-1-(3-((tert-butoxycarbonyl)(isopropyl)amino)propyl)-1*H*-indol-6- carboxylat (235mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 42mg, 0,0,6mmol), Đồng(I) iodia (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 1-(3-((tert-butoxycarbonyl)(isopropyl)amino) propyl)-4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-6-carboxylat(165mg, 38%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,72-6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,12 (br, 2H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,52 (br, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,86-1,15 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Bước 2 : Điều chế metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(3-(isopropylamino)propyl)-1H-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 89 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (165mg, 0,20mmol) được phản ứng với trifloaxetic axit (0,2ml, 2,0mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(3-(isopropylamino)propyl)-1H-indol-6-carboxylat (85,7mg, 62%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,72-6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,12 (br, 2H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,52 (br, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,86-1,15 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Bước 3 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(3-(isopropylamino)propyl)-1H-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 2) (85,7mg, 0,12mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (50mg, 1,2mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (32mg, 39%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65-7,53 (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 6,86-6,83 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,06 (br, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ví dụ 94. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-indol-6-carboxylic axit; (I-94)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 4-bromo-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-indol-6-carboxylat (82,5mg, 0,287 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (21mg,

0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (78mg, 48%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,54-8,53 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 4H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (78mg, 0,114mmol) $\xrightarrow{\text{LiOH}}$ lithi hydroxit (47,8mg, 1,14mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (72,4mg, 95%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 12,88 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,89-7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,13-7,12 (d, 1H), 7,04-7,03 (d, 2H), 6,87-6,81 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ví dụ 95. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol -4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit hydroclorua; (I-95)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-morpholin—etyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 4-bromo-1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (105mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra

hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-morpholin-etyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (87,6mg, 52%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,82-6,81 (d, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,32-4,28 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69-3,37 (t, 3H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit hydroclorua

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (87,6mg, 0,124mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (52mg, 1,24mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (72,8mg, 85%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 12,89 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,87-6,84 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 2H).

Ví dụ 96. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1-(2,2-dimethoxyetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit; (I-96)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1-(2,2-dimethoxyetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6- diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với methyl 4-bromo-1-(2,2-dimethoxyetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (178mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 42mg, 0,06mmol), đồng(I) ioda (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1-(2,2-dimethoxyetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (205mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,48-7,31 (m, 6H), 6,90 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 6,96 (s, 3H), 3,35 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2,2-dimetoxyetyl)-1H-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (205mg, 0,30mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (126mg, 3,0mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (115mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO 400MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 6,86-6,84 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,62 (q, 1H), 4,01 (dd, 2H), 6,27 (s, 6H), 2,51 (m, 1H), 1,23-1,14(m, 4H).

Ví dụ 97. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-6-carboxylic axit; (I-97)

Bước 1 : Điều chế methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với methyl 4-bromo-1-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)etyl)-1H-indol-6- carboxylat (118mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (21mg, 0,03 mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-6-carboxylat (48,6mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,85-6,84 (d, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,37-4,35 (t, 2H), 4,00-3,99 (d, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (48,6mg, 0,076mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (32mg, 0,76mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (41,5mg, 88%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,91-6,90 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,40-4,37 (t, 2H), 4,02-4,00 (t, 2H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Ví dụ 98. 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-6- carboxylic axit; (I-98)

Bước 1 : Điều chế metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,239mmol) được phản ứng với metyl 4-bromo-1-(2-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1*H*- indol-6-carboxylat (126mg, 0,287mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (21mg, 0,03mmol), Đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,2ml, 1,44mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (44,4mg, 28%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 8,27 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66-7,8 (m, 4H), 7,56-7,54 (t, 1H), 7,12-7,11 (d, 1H), 6,96(s, 3H), 6,68-6,84 (m, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,23-1,14 (m, 4H), 1,09 (s, 6H).

Bước 2 : Điều chế 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-6-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước

6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (44,4mg, 0,066mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (27mg, 0,66mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (39mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 8,27 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66-7,8 (m, 4H), 7,56-7,54 (t, 1H), 7,12-7,11 (d, 1H), 6,68-6,84 (m, 1H), 6,70-6,69 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,23-1,14 (m, 4H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 99. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-4-carboxylic axit; (I-99)

Bước 1 : Điều chế 1-(tert-butyl) 4-metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-1,4-dicarboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (118mg, 0,28mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl) 4-metyl 6-bromo-1*H*-indazol-1,4-dicarboxylat (100mg, 0,28mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ((PdCl₂(PPh₃)₂, 20mg, 0,028mmol), Đồng(I) iodua (2,6mg, 0,014mmol) và trietylamin (0,08ml, 0,56mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 1-(tert-butyl) 4-metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-1,4-dicarboxylat (74mg, 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 89 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (74mg, 0,11mmol) được phản ứng với trifloaxetic axit (0,2ml, 2,7mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-4-carboxylat (36mg, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50-7,34 (m,

4H), 6,91 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indazol-4-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (36mg, 0,06mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (25mg, 0,6mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35mg, 100%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H).

Ví dụ 100. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic axit; (I-100)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,23mmol) được phản ứng với methyl 3-bromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylat (61mg, 0,23mmol), bis(triphenyl phosphin)paladi(II)diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 8mg, 0,01mmol), Đồng(I) iodua (2,2,mg, 0,01mmol) và trietylamin (0,1ml, 0,71mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylat (50mg, 37%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,78 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (50mg, 0,08mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (35mg, 0,84mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (27mg, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,70-7,48 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,67 (t, 2H), 3,26-3,14 (t, 3H), 1,24-1,12 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H).

Ví dụ 101. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-4-carboxylic acid; (I-101)

Bước 1 : Điều chế 1-(tert-butyl) 4-methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl -3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-1,4-dicarboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)methyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (354mg, 0,846mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl) 4-methyl 6-bromo-1*H*-indol-1,4-dicarboxylat (100mg, 0,282mmol) được phản ứng với đồng(I) iodua (5,3mg, 0,028mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 40mg, 0,056mmol) và triethylamin (0,2ml, 1,411mmol) để tạo ra hợp chất trung gian 1-(tert-butyl) 4-methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-1,4-dicarboxylat (74mg, 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,18 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,72-6,69 m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,33-1,31 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 89 (Bước 2). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 1) (74mg, 0,108mmol) được phản ứng với trifloaxetic acid (0,2ml) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-4-carboxylat (29mg, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9,56 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Bước 3 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1*H*-indol-4-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian (Bước 2) (29mg, 0,049mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (20mg, 0,489mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (19mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,71-6,68 (dd, 1H), 4,82 (s, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,32-1,24 (m, 4H).

Ví dụ 102. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-102)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (127,2mg, 0,30mmol) được phản ứng với methyl 5-bromobenzo[d]oxazol-7-carboxylat (77,8mg, 0,30mmol), tetrakis(triphenyl phosphin)paladi(0)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 34,7mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (63ul, 0,36mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat (31mg, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,24-8,22 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31(m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,24-1,15(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (31mg, 0,05mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (22mg, 0,52mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (20mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD_4 , 400MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37(m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,36-2,33(m, 1H), 1,34-1,20 (m, 4H).

Ví dụ 103. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-103)

Bước 1 : Điều chế metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (100mg, 0,24mmol) được phản ứng với metyl 5-bromo-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (64mg, 0,24mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 23mg, 0,02mmol), đồng(I) iodua (3,8mg, 0,02mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (50ul, 0,28mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (44,2mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,24-8,22 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,74-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31(m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,24-1,15(m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (44mg, 0,073mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (30,4mg, 0,73mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (30mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD_4 , 400MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,40-7,37(m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,36-2,33(m, 1H), 1,34-1,20 (m, 4H).

Ví dụ 104. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-104)

Bước 1 : Điều chế metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (143,7mg, 0,34mmol) được phản ứng với metyl 5-bromo-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (97,5mg, 0,34mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 34,7mg, 0,03mmol), đồng (I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (71ul, 0,41mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (45,9mg, 22%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,36-7,33(m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,49 (t, 3H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (45mg, 0,07mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (30,4mg, 0,72mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (24mg, 56,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD_4 , 400MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,50-7,46(m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,07 (q, 2H), 2,40-2,36(m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,26-1,23 (m, 4H).

Ví dụ 105. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-105)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (130mg, 0,31mmol) được phản ứng với methyl 5-bromo-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (92,2mg, 0,31mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0)(Pd(PPh₃)₄, 34,7mg, 0,03mmol), đồng(I) iodua (5,7mg, 0,03mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (64,8ul, 0,37mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (88,4mg, 45%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,11 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,36-7,32(m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,13-1,91(m, 2H), 1,33-1,29 (m, 2H), 1,20-1,19 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (88mg, 0,14mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (58mg, 1,4mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (61mg, 70%).

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 13,68 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 4H), 1,02 (t, 3H).

Ví dụ 106. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-106)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước

5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (326mg, 0,78mmol) được phản ứng với metyl 5-bromo-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (232mg, 0,78mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)(Pd(PPh₃)₄, 92,4mg, 0,08mmol), Đồng(I) iodua (15,2mg, 0,08mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin(0,16ml, 0,94mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 5-((2-clo-4-((5- xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl) etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (210mg, 64%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,44-7,39 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,50 (d, 6H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,99-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7- carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (86mg, 0,14mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (56,7mg, 1,4mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (74mg, 85%).

¹H-NMR (MeOD₄, 400MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 1H), 1,36 (d, 6H), 1,17-1,10 (m, 4H).

Ví dụ 107. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(hydroxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-107)

Bước 1 : Điều chế metyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(metoxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (224mg, 0,53mmol) được phản ứng với metyl 5-bromo-2-(metoxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat(145,9mg, 0,49mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua (PdCl₂(PPh₃)₂, 17,2mg, 0,025mmol), Đồng(I) iodua

(4,8mg, 0,025mmol) và triethylamin(82,2ul, 0,59mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(metoxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat(108mg, 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,54-1,29 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-(hydroxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (50mg, 0,08mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (32,9mg, 0,8mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35mg, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,17 (br, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,24-1,12 (m, 4H).

Ví dụ 108. 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)quinoxalin-5-carboxylic axit; (I-108)

Bước 1 : Điều chế methyl 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)quinoxalin-5- carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với methyl 7-bromoquinoxalin-5-carboxylat (138mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,0,6mmol), đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3- (2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)quinoxalin-5-carboxylat (223mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H),

7,48-7,23 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)quinoxalin-5-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (223mg, 0,37mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (155mg, 3,7mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (46mg, 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,99 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 4H).

Ví dụ 109. 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dimetylquinoxalin-5-carboxylic axit; (I-109)

Bước 1 : Điều chế methyl 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dimetylquinoxalin-5-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với methyl 7-bromo-2,3-dimetylquinoxalin-5-carboxylat (153mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dimetylquinoxalin-5-carboxylat (190mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,24 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dimethylquinoxalin-5-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (190mg, 0,31mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (130mg, 3,1mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (63mg, 33%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 14,52 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,51(m, 1H), 1,21-1,14 (m, 2H).

Ví dụ 110. 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-110)

Bước 1 : Điều chế methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (182mg, 0,43mmol) được phản ứng với methyl 5-bromo-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (117mg, 0,40mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 14mg, 0,02mmol), đồng(I) iodua (3,8mg, 0,02mmol) và trietylamin (67ul, 0,48mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (121mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H).

Bước 2 : Điều chế 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này(Bước 1) (120mg, 0,19mmol)được phản ứng với lithi hydroxit (79,4mg, 1,9mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (102mg, 87,4%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,6 (br s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87-7,62 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,39-2,30 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 8H).

Ví dụ 111. 2-butyl-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit; (I-111)

Bước 1 : Điều chế methyl 2-butyl-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (339,3mg, 0,81mmol) được phản ứng với methyl 5-bromo-2-butylbenzo[d]oxazol-7-carboxylat (230mg, 0,74mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 26mg, 0,037mmol), đồng(I) iodua (7mg, 0,037mmol) và trietylamin (0,12ml, 0,89mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 2-butyl-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylat (260mg, 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,11 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,61 (t, 3H).

Bước 2 : Điều chế 2-butyl-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (260mg, 0,40mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (167,9mg, 4mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (203mg, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,67 (br s, 1H), 8,06(d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68-7,61(m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,80(s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 2H),

1,01 (t, 3H).

Ví dụ 112. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-112)

Bước 1 : Điều chế metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với metyl 6-bromo-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (140mg, 0,52mmol), bis (triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), Đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (164mg, 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,15 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,81-7,26 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,72-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,32-1,17 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (164mg, 0,27mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (113mg, 2,7mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (34mg, 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,33 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 6,86-6,83 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 3H), 1,23-1,08 (m, 4H).

Ví dụ 113. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-113)

Bước 1 : Điều chế metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-ethylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với metyl 6-bromo-2-ethylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (148mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,0,6mmol), đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl) metoxy)phenyl)etynyl)-2-ethylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (200mg, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,15 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,81-7,26 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,72-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,47 (q, 3H), 1,32-1,17 (m, 4H).

Bước 2 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-ethylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (200mg, 0,32mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (134mg, 3,2mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (35mg, 18%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,33 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 6,86-6,83 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 1,38-1,14 (q, 3H), 1,23-1,08 (m, 4H).

Ví dụ 114. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-114)

Bước 1 : Điều chế metyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etylnylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví

dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với methyl 6-bromo-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (155mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy) phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (191mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,15 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,43-7,26 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,01 (q, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 4H), 1,20-1,17 (m, 3H).

Bước 2 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (191mg, 0,30mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (130mg, 3,0mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (37mg, 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,34 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,86-6,83 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,98 (q, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 4H), 1,01 (q, 3H).

Ví dụ 115. 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit; (I-115)

Bước 1 : Điều chế methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6- diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 5). Do đó, 4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclo phenyl)isoxazol (Ví dụ 5) (200mg, 0,52mmol) được phản ứng với methyl 6-bromo-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat(148mg, 0,52mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 42mg, 0,06mmol), đồng(I) iodua (11,4mg, 0,06mmol) và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 0,4ml, 2,6mmol) để tạo ra hợp chất trung gian methyl 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-

3-(2,6-dichlophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylat (158mg, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,15 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,43-7,26 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 8H).

Bước 2 : Điều chế 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-dichlophenyl) isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic axit

Hợp chất này được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình được mô tả cho ví dụ 1 (Bước 6). Do đó, hợp chất trung gian này (Bước 1) (158mg, 0,25mmol) được phản ứng với lithi hydroxit (105mg, 2,5mmol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (37mg, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 13,34 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,86-6,83 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 8H).

Thử nghiệm 1. Thử trong ống nghiệm đối với hoạt tính FXR

Để đánh giá thử nghiệm trong ống nghiệm, hợp chất theo sáng chế (từ I-1 đến I-115) được xác định như sau và được thể hiện ở bảng 1.

1. Xác định hoạt tính FXR tế bào

Thử nghiệm báo cáo FXR được thực hiện để đo hoạt tính FXR tế bào của hợp chất theo sáng chế. Tế bào báo cáo FXR với mức biểu hiện cao của FXR của người được gieo vào tấm nuôi cấy tế bào 96 giếng, và được ủ trong 1~2 giờ ở 37°C dưới khí quyển CO_2 5%. Hợp chất theo sáng chế được pha loãng trong DMSO với các nồng độ khác nhau được thêm vào tấm nuôi cấy tế bào 96 giếng, và chúng được ủ trong 24 giờ ở 37°C dưới khí quyển CO_2 5%. Sau khi ủ, tác giả tính toán EC_{50} bằng cách sử dụng nền cơ chất luxiferaza. E_{max} của hợp chất theo sáng chế được tính toán trong đó E_{max} của GW-4064, chất chủ vận FXR đầy đủ, là 100%.

Bảng 1

Hợp chất	Thử nghiệm	Hợp chất	Thử nghiệm
----------	------------	----------	------------

	Tế bào báo cáo EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%) (GW4064 E _{max} =100%)		Tế bào báo cáo EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%) (GW4064 E _{max} =100%)
WO20000370 77 GW4064	C	100	I-56	A	96
WO20110206 15A1 Ví dụ 12	D	90	I-58	E	75
WO20090121 25A1 Ví dụ 32	B	89	I-59	D	90
I-1	E	>100	I-60	B	98
I-2	E	>100	I-61	C	95
I-3	D	>100	I-62	C	>100
I-4	C	91	I-63	C	78
I-5	D	84	I-64	B	>100
I-7	E	85	I-65	C	92
I-8	E	98	I-66	C	92
I-11	E	90	I-67	B	>100
I-12	D	>100	I-68	E	96
I-13	D	90	I-69	D	>100
I-14	D	96	I-70	C	>100

I-15	C	82	I-71	D	>100
I-16	C	91	I-72	D	>100
I-17	D	89	I-73	D	>100
I-18	D	87	I-74	A	>100
I-19	A	99	I-75	B	93
I-20	C	94	I-76	A	>100
I-21	A	92	I-77	A	100
I-22	C	93	I-78	B	89
I-23	C	>100	I-81	D	>100
I-24	B	>100	I-83	B	89
I-25	C	97	I-84	D	98
I-26	D	>100	I-86	C	100
I-27	B	91	I-87	D	>100
I-28	C	91	I-88	D	97
I-29	C	93	I-89	B	88
I-30	B	92	I-90	D	75
I-31	B	>100	I-91	A	>100
I-32	C	94	I-92	B	87
I-33	C	99	I-93	D	82
I-34	C	100	I-94	C	>100
I-35	D	86	I-95	B	>100
I-36	C	93	I-96	A	98

I-37	C	94	I-97	A	94
I-38	C	92	I-98	B	>100
I-39	D	85	I-99	C	86
I-40	B	83	I-100	C	>100
I-41	B	>100	I-101	A	97
I-42	B	>100	I-102	D	>100
I-43	C	>100	I-103	A	>100
I-44	D	>100	I-104	A	94
I-45	D	88	I-105	A	>100
I-46	C	99	I-106	B	96
I-48	D	81	I-107	E	>100
I-49	B	>100	I-108	B	98
I-50	B	>100	I-109	B	100
I-51	D	75	I-110	A	92
I-52	B	>100	I-111	B	98
I-53	A	93	I-113	B	96
I-54	A	>100	I-114	B	>100
I-55	B	>100	I-115	B	97

Khoảng A: $EC_{50} \leq 20$

Khoảng B: $20 < EC_{50} \leq 60$

Khoảng C: $60 < EC_{50} \leq 200$

Khoảng D: $200 < EC_{50} \leq 1,000$

Khoảng E: $1,000 < EC_{50}$

Theo bảng 1 trên, tác giả xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận FXR bằng thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Hợp chất với hoạt tính FXR tế bào được tăng cường biểu hiện hoạt tính tốt hơn so với GW-4064, chất chủ vận FXR đầy đủ.

Thử nghiệm 2. Dược động học ở chuột

Để đánh giá thử nghiệm dược động học, 18 hợp chất theo sáng chế của các ví dụ được xác định như sau. Mẫu máu được gom ở 15, 30, 60, 120, 240, 480, 1140 phút. Định lượng là bằng cách sử dụng phương pháp LC-MS/MS đặc hiệu cho hợp chất được chọn. Thông số dược động học được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm phân tích ngắn WinNonLinnon.

Bảng 2

Hợp chất	AUC[ng/mL*g iờ]	Hợp chất	AUC[ng/mL*g iờ]	Hợp chất	AUC[ng/mL*g iờ]
WO200003707 7 GW4064	253,31	I-20	438,46	I-54	934,16
WO201102061 5A1 Ví dụ 12	352,09	I-21	6139,28	I-63	11876,91
WO200901212 5A1 Ví dụ 32	85,29	I-25	722,38	I-77	1006,29
I-2	277,37	I-28	1778,58	I-89	270,97

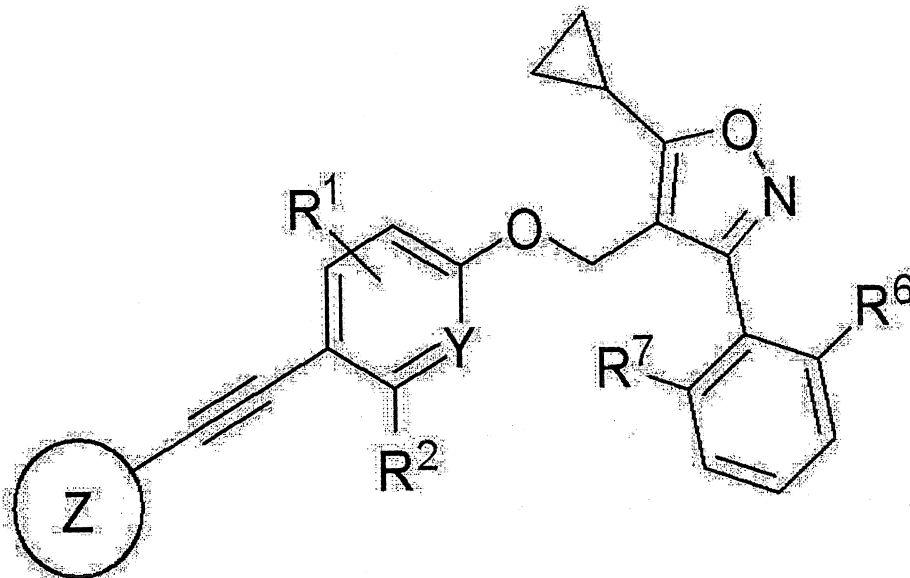
I-3	759,60	I-30	680,21	I-91	543,65
I-15	521,09	I-38	1000,33	I-99	205,49
I-16	2246,42	I-52	3309,52	I-106	2246,42

Như có thể thấy từ bảng 2, hợp chất được chọn thể hiện được động học đáng kể ở chuột đực Balb/c.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi Công thức I, raxemat, chất đồng phân đối quang, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng,

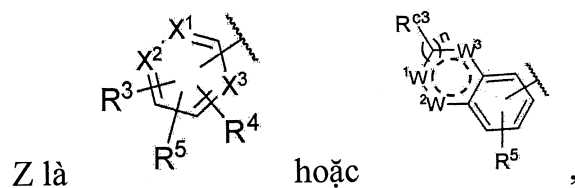
[Công thức I]



trong Công thức I theo sáng chế,

Y là cacbon hoặc nitơ,

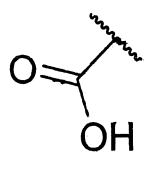
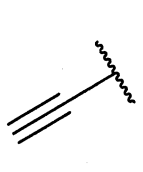
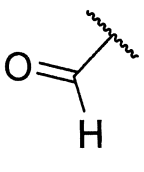
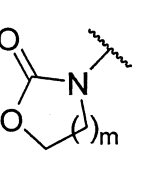
mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, halo hoặc triflometyl,



n là 0, 1 hoặc 2,

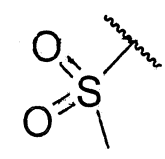
mỗi X^1 , X^2 và X^3 độc lập là cacbon hoặc nitơ,

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

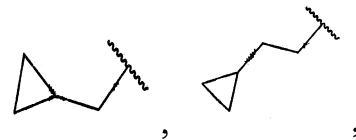




, $\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, $\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, CH_2R^{c3} , COR^{a3} , OR^{a3} , $\text{NR}^{a4}\text{COR}^{a3}$, $\text{NR}^{a4}\text{CO}_2\text{R}^{a3}$, NHCONHR^{a3} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{a3}$ hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

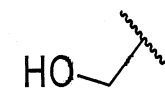
trong đó, m là 1 hoặc 2,

mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,


hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

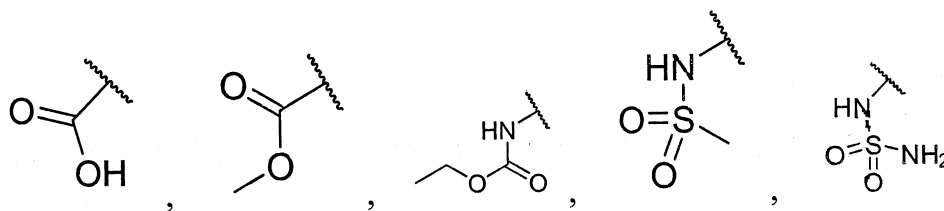
R^{a3} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl,

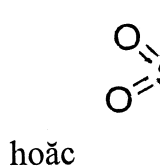



hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

R^{a4} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

R^{a5} là hydro,



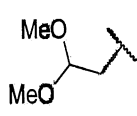
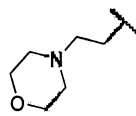

hoặc

mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro, halo, triflometyl hoặc triflometoxy,

R^{c3} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

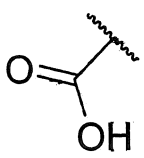
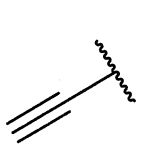
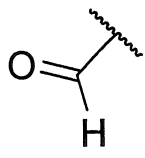
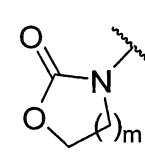
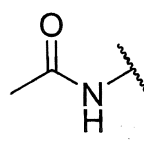
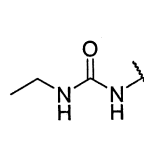
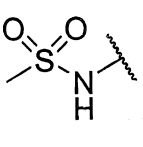
mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CHR^{w1} , CR^{w1} , NR^{w1} hoặc CO,

trong đó, R^{w1} là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamin,

ruợu C_{1-6} alkyl, ,  $(CH_2)_p$ heteroaryl hoặc $(CH_2)_p$ aryl, trong đó, p là 1, 2 hoặc 3.

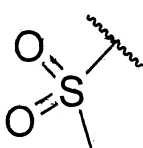
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, triflometyl,

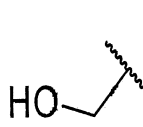
, , , , $NR^{a1}R^{a2}$, $CH_2NR^{a1}R^{a2}$, OR^{a3} , , $NR^{a4}CO_2R^{a3}$, ,  hoặc dị vòng có 3 hoặc 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử oxy hoặc nitơ trong đó,

trong đó, m là 1 hoặc 2,

mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập là hydro, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, xyclopropyl,

trifloetyl, , azetidin hoặc piperidin,

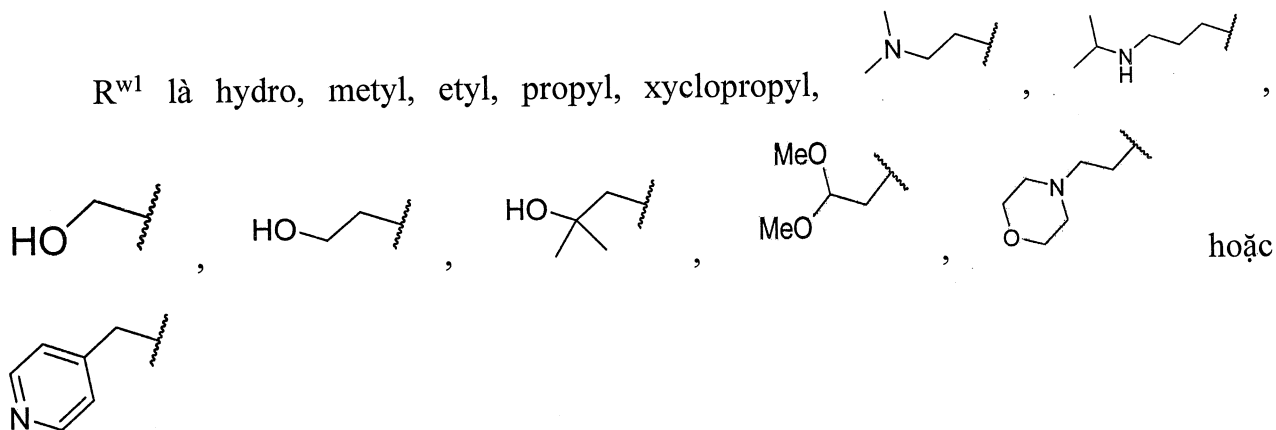
R^{a3} là hydro, metyl, etyl, propyl, tert-butyl, xyclopropyl, triflometyl,

, , azetidin, piperidin, piperazin hoặc morpholin,

R^{a4} là hydro hoặc metyl,

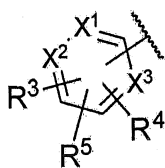
R^{c3} là hydro hoặc metyl,

R^{w1} là hydro, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl,



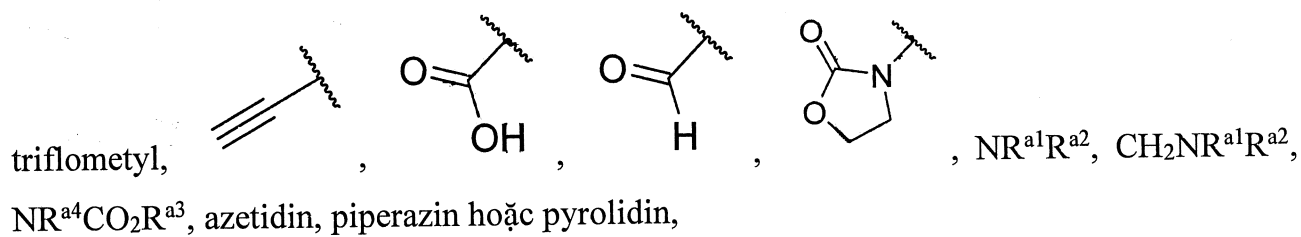
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, clo hoặc triflometyl,

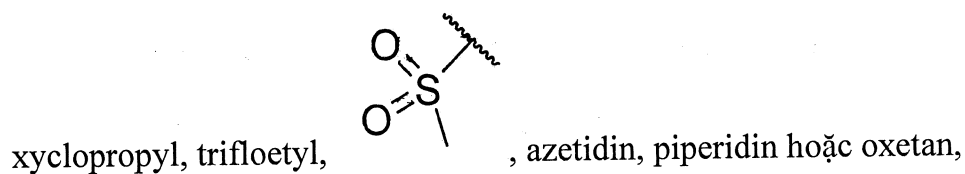


trong đó, khi Z là

mỗi R^3 và R^4 độc lập là hydro, clo, flo, iodo, xyano, metyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl,

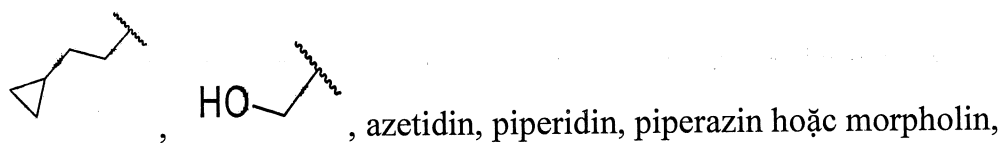


trong đó, mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl,



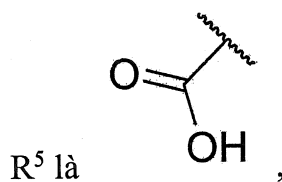
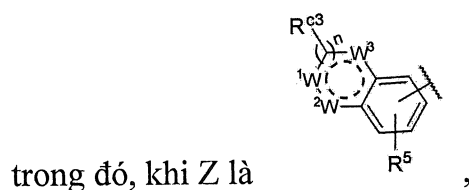
R^{a3} là hydro, metyl, etyl, tert-butyl, xyclopropyl, triflometyl,





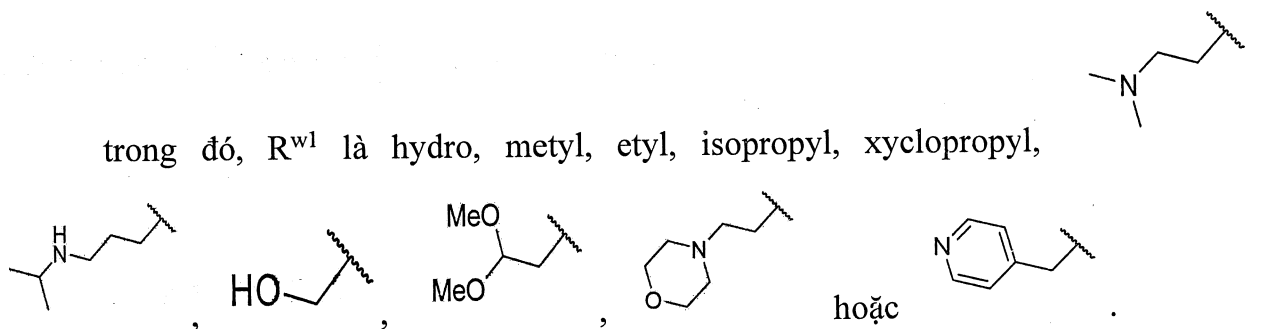
R^{a4} là hydro, metyl hoặc etyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, mỗi R^1 và R^2 độc lập là hydro, clo hoặc flo,



mỗi W^1 , W^2 và W^3 độc lập là oxy, nitơ, CR^{w1} hoặc NR^{w1} ,

trong đó, R^{w1} là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl,



5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó, hợp chất được thể hiện bởi Công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

axit 4-(((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)
benzoic;

axit 3-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 4-((4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-2-(triflometyl)
phenyl)etynyl)benzoic;

4-((3-clo-4-etynylphenoxy)metyl-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol;

4-((3-clo-4-(phenyletynyl)phenoxy)metyl)-5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)
isoxazol;

metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol- 4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)benzoat;

metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol- 4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoat;

metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl- 3-(2,6-
diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoat;

metyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol- 4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoat;

etyl 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol- 4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)phenyl)carbamat;

3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)
benzensulfonamit;

N-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)phenyl)metansulfonamit;

N-(3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)phenyl)sulfamit;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)benzoic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)benzoic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)nicotinic;

axit 2-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)isonicotinic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)picolinic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)nicotinic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(dimethylamino)benzoic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-3-(dimethylamino)benzoic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-(dimethylamino)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(diethylamino)benzoic;

axit 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)-4-(dimethylamino)benzoic;

axit 3-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)

phenyl)etynyl)benzoic;

axit 4-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 2-clo-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-flobenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(triflometyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-etynylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-xyanobenzoic;

axit 3-((2,6-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 2-clo-3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-flobenzoic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-flobenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-4-flobenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(triflometoxy)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-metoxybenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-formylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((xyclopropylamino)metyl)benzoic;

axit 3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-
4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((metylamino)metyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((etylamino)metyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((isopropylamino)metyl)benzoic;

axit 3-((tert-butylamino)metyl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)
isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((dimetylamino)metyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(morpholinometyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((oxetan-3-ylamino)metyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)-5-(metylamino)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)-5-(etylamo)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)-5-(isopropylamo)benzoic;

axit 3-(azetidin-1-yl)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)-5-(pyrolidin-1-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 3-(azetidin-3-ylamo)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-

diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperidin-4-ylamo)benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-

yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-yl)benzoic;

axit 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)

phenyl)etynyl)-4-metylbenzoic;

axit 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)

phenyl)etynyl)-4-metoxibenzoic;

axit 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)

phenyl)etynyl)-2-metoxibenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)-5-metylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)-5-xyclopropylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-etylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-isopropylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-iodobenzoic;

axit 3-((2,5-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2,3-diclo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)-6-
flophenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-amino-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-
yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-metylbenzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-(3-etylureido)benzoic;

axit 3-axetamido-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-
yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((etoxycarbonyl)amino)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((etoxycarbonyl)(metyl)amino)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-5-((xyclopropoxycarbonyl)amino)benzoic;

axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)

isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((xyclopropylmetoxy)carbonyl)amino)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-xyclopropyletoxy)carbonyl)amino)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)benzoic;

axit 3-(((azetidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzoic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)isophthalic;

hydroclorua của axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(piperazin-1-carbonyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-5-(metylsulfonamido)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 3-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2-(triflometoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)benzoic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indazol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(3-(isopropylamino)propyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-indol-6-carboxylic;

hydroclorua của axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-morpholinoethyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2,2-dimethoxyethyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 4-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indol-6-carboxylic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indazol-4-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-1H-indol-4-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)

etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-(hydroxymetyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)quinoxalin-5-carboxylic;

axit 7-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2,3-dimetylquinoxalin-5-carboxylic;

axit 5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-xyclopropylbenzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 2-butyl-5-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)
phenyl)etynyl)benzo[d]oxazol-7-carboxylic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-metylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-etylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic;

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)
etynyl)-2-propylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic; và

axit 6-((2-clo-4-((5-xyclopropyl-3-(2,6-diclophenyl)isoxazol-4-yl)metoxy)phenyl)etynyl)-2-isopropylbenzo[d]oxazol-4-carboxylic.

6. Được phẩm để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện các bệnh chuyển hóa, bệnh gan ú mật và chứng xơ hóa nội tạng chứa hợp chất theo một điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5.