



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

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

(11)



1-0047390

(51)^{2020.01} C07D 413/04; A61P 35/00; C07D
417/12; C07D 413/12; A61K 31/423;
C07D 261/20

(13) B

(21) 1-2020-07433

(22) 20/06/2019

(86) PCT/EP2019/066337 20/06/2019

(87) WO2019/243491 26/12/2019

(30) 1810092.5 20/06/2018 GB

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/03/2021 396A

(73) CTXT PTY LIMITED (AU)

305 Grattan Street Parkville, Melbourne, Victoria 3000, Australia

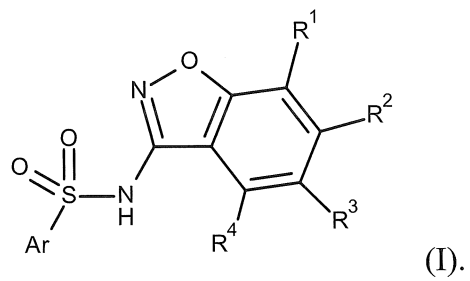
(72) STUPPLE, Paul, Anthony (AU); LAGIAKOS, Helen, Rachel (US); MORROW, Benjamin, Joseph (AU); FOITZIK, Richard, Charles (AU); HEMLEY, Catherine, Fae (AU); CAMERINO, Michelle, Ang (AU); BOZIKIS, Ylva, Elisabet, Bergman (SE); WALKER, Scott, Raymond (NZ).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ LYSIN AXETYL
TRANSFERAZA (KAT) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-07433

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có tác dụng làm chất ức chế lysin axetyl transferaza (KAT) thuộc họ MYST.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ MYST là họ lớn nhất của các KAT và được đặt tên theo các thành viên sáng lập ở nấm men và động vật có vú: MOZ, Ybf2/ Sas3, Sas2 và TIP60 (*Dekker 2014*). Các protein MYST gây ra nhiều chức năng sinh học bao gồm điều hòa gen, sửa chữa ADN, phát triển và điều hòa chu kỳ tế bào (*Avvakumov 2007; Voss 2009*). Các protein KAT thuộc họ MYST đóng vai trò chính trong sự biến đổi sau dịch mã của histon và do đó có tác động đáng chú ý đến cấu trúc của chất nhiễm sắc trong nhân của tế bào nhân chuẩn (*Avvakumov 2007*). Hiện nay, họ này bao gồm năm KAT động vật có vú: TIP60 (KAT5; HTATIP; MIM 601409), MOZ (KAT6A; MIM 601408; MYST3), MORF (KAT6b; QKF; MYST4), HBO (KAT8; HBO1; MYST2) và MOF (KAT8; MYST1) (*Voss 2009*). Năm thành viên này của họ MYST có mặt ở người và sự sai hỏng của protein MYST đã được biết là có liên quan đến bệnh ung thư (*Avvakumov 2007*). Tên gọi được sử dụng thường xuyên nhất cho các thành viên của họ MYST là:

Tên thông thường	Tên MYST	Tên hệ thống
MOF	MYST1	KAT8
HBO	MYST2	KAT7
MOZ	MYST3	KAT6A
MORF	MYST4	KAT6B
TIP60		KAT5

Miền chức năng MYST

Protein MYST hoạt động trong các phức hợp protein nhiều tiểu đơn vị bao gồm các protein chuyển đổi như protein ING gây ra sự liên kết ADN (*Avvakumov 2007*). Ví dụ, TIP60 được kết hợp vào phức hợp nhiều protein NuA4 (bao gồm nhiều hơn 16 thành

viên) (*Zhang 2017*). Tuy nhiên, cũng có một số báo cáo về motif liên kết ADN xoắn-nguội-xoắn trong cấu trúc của chính protein MOZ (*Holbert 2007*), gợi ý về khả năng liên kết trực tiếp với ADN.

Hoạt tính axetyltransferaza của các protein MYST được thực hiện bởi miền MYST (miền xúc tác). Miền MYST chứa motif liên kết axetyl-coenzym A, mà được bảo tồn cấu trúc với các HAT khác, và ngón tay kẽm kiểu C₂HC bất thường (*Voss 2009*). Miền MYST được bảo tồn cao, bao gồm motif liên kết axetyl-CoA và ngón tay kẽm, được coi là dấu hiệu xác định của họ enzyme này (*Avvakumov 2007*).

Vai trò của protein MYST

Sự axetyl hóa các gốc histon thường liên quan đến sự hoạt hóa phiên mã. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, sự ức chế phiên mã cũng là do các protein MYST (*Voss 2009*). Các thành viên đơn lẻ của họ MYST đã được biết là tham gia vào một phạm vi rộng các tương tác hóa sinh quan trọng:

HBO1 điều hòa dương sự khởi động sao chép ADN (*Avvakumov 2007; Aggarwal 2004; Doyon 2006; Iizuka 2006*) bằng phản ứng axetyl hóa cơ chất histon, mà có thể dẫn đến hình dạng chất nhiễm sắc dễ tiếp cận hơn (*Avvakumov 2007, Iizuka 2006*). HBO1 còn được biết là đóng vai trò trong sinh bệnh học của bệnh ung thư vú do tăng cường làm giàu các tế bào giống tế bào gốc ung thư (*Duong 2013*) và làm mất ổn định thụ thể estrogen α (ER α) do ubiquitin hóa, diễn ra nhờ hoạt tính axetyl hóa histon của HBO1 (*Iizuka 2013*). HBO1 cũng có liên quan đến bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) (*Shi 2015*).

TIP60 (KAT5) là thành viên được nghiên cứu nhiều nhất của họ MYST. TIP60 đóng vai trò quan trọng không chỉ trong việc điều hòa phiên mã mà cả trong quá trình sửa chữa hư hại ADN, cụ thể là trong các đứt gãy sợi kép ADN (DSB) (*Gil 2017*). TIP60 có thể axetyl hóa p53, ATM và c-Myc. TIP60 và MOF axetyl hóa đặc hiệu lysin 120 (K120) của p53 khi ADN bị hỏng (*Avvakumov 2007*). TIP60 cũng được cho là quan trọng đối với sinh học tế bào T điều hòa (Treg). FOXP3 là yếu tố điều hòa chính trong sự phát triển và chức năng của Treg và đã được chỉ ra là sự axetyl hóa FOXP3 bởi TIP60 là thiết yếu cho hoạt tính FOXP3 (*Li 2007, Xiao 2014*). Nhân mạnh điều này, đột biến mất TIP60 có điều kiện ở chuột dẫn đến bệnh tự miễn gây tử vong tương tự bệnh có nhiều vảy mốc, bất chước kiểu hình được quan sát thấy ở chuột bị bất hoạt

FOXP3 (Xiao 2014). Ở bệnh ung thư, các tế bào Treg có thể tạo thuận lợi cho sự phát triển khối u bằng cách ngăn chặn tính miễn dịch thu được kháng lại khối u.

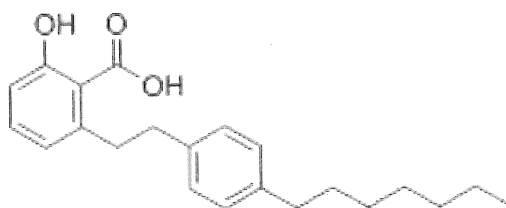
MOF (“males absent on the first”) được xác định ban đầu là một trong các thành phần của sự bù liều ở chi ruồi giấm *Drosophila*, và được phân loại là thành viên của họ MYST dựa vào các nghiên cứu chức năng và phân tích trình tự (Su 2016). Gen đồng dạng ở người thể hiện tính tương đồng đáng kể với MOF của *drosophila*; chứa vị trí liên kết axetyl-CoA, miền biến đổi cấu trúc chất nhiễm sắc (mà liên kết với histon) và ngón tay kẽm kiểu C₂HC (Su 2016). MOF là enzym chính axetyl hóa histon H4K16, và các phức hợp chứa MOF có liên quan đến nhiều chức năng tế bào thiết yếu khác nhau liên quan đến bệnh ung thư (Su 2016). Ngoài tác dụng làm giảm axetyl hóa histon chung, sự suy giảm MOF ở tế bào động vật có vú có thể gây ra sự phiên mã gen bất thường, cụ thể là gây ra sự biểu hiện bất thường của một số gen ức chế khối u hoặc gen ung thư, gợi ý về vai trò quan trọng của MOF trong sự tạo thành khối u (Su 2016). Ví dụ, hoạt tính KAT của MOF đã được chỉ ra là cần thiết để duy trì bệnh bạch cầu MLL-AF9 và có thể là quan trọng cho nhiều typ phụ AML (Valerio 2017).

KAT6B (Querkopf) được xác định lần đầu tiên trong quá trình sàng lọc đột biến cho các gen điều hòa sự cân bằng giữa quá trình tăng sinh và biệt hóa trong quá trình phát triển phôi (Thomas 2000). Thê đồng hợp tử ở chuột đối với alen đột biến KAT6B có các khiếm khuyết nghiêm trọng trong sự phát triển vỏ não do sự suy giảm nghiêm trọng cả quá trình tăng sinh và biệt hóa, cụ thể là, của quần thể tế bào tiền thân vỏ não trong thời kỳ phát triển phôi. KAT6B là cần thiết để duy trì quần thể tế bào gốc noron trưởng thành và là một phần của hệ thống điều hòa quá trình biệt hóa tế bào gốc thành noron (Merson 2006). KAT6B cũng bị đột biến ở các dạng hiếm của bệnh bạch cầu (Vizmanos 2003).

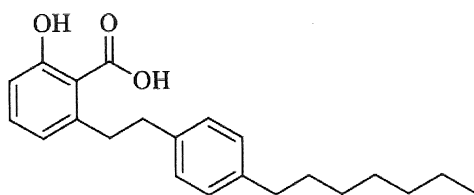
Locut MOZ được xếp hạng là vùng được khuếch đại phổ biến nhiều thứ 12 trong số tất cả các loại bệnh ung thư (Zack 2013). MOZ nằm trong amplicon 8p11-p12, được quan sát thấy ở tần suất khoảng 10-15% trong nhiều bệnh ung thư khác nhau, cụ thể là vú và buồng trứng (Turner-Ivey 2014). MOZ được xác định lần đầu tiên là đối tác dung hợp của protein liên kết CREB (CBP) trong quá trình kiểm tra sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể cụ thể ở bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) (Avvakumov 2007; Borrow 1996). Hoạt tính MOZ KAT là cần thiết để thúc đẩy sự biểu hiện của MEIS1 và HOXA9, là các protein thường được thấy là bị biểu hiện quá mức ở một số bệnh u

lympho và bệnh bạch cầu. Sự sống sót được tăng cường của chuột dị hợp tử MOZ^{+/-} trong mô hình chuyển gen Eμ-Myc của bệnh u lympho tế bào B được quan sát thấy, trong đó một đột biến mất alen MOZ duy nhất dẫn đến sự giảm tương ứng về mặt sinh học của mức nồng độ Meis1 và Hoxa9 ở các tiền tế bào B (Sheikh 2015).

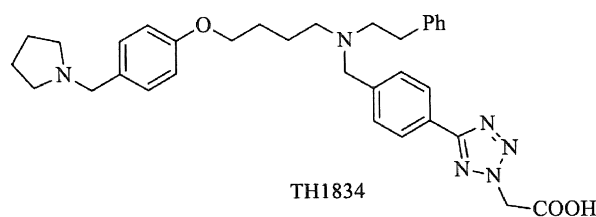
Các chất ức chế của một số MYST đã được biết. Ví dụ, dẫn xuất của axit anacardic sau đây được báo cáo (Ghizzoni 2012) là ức chế TIP60 (IC₅₀ = 74μM) và MOF (IC₅₀ = 47μM):



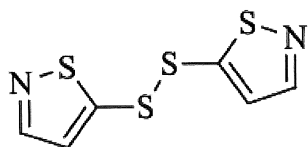
Các chất ức chế đã biết khác bao gồm (Zhang 2017):



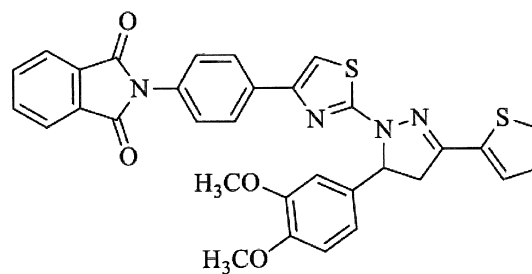
Hợp chất 20/MG149



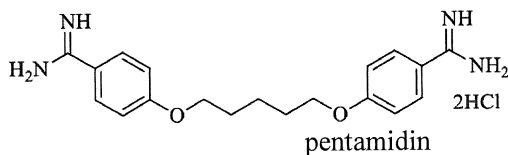
TH1834



NU9056

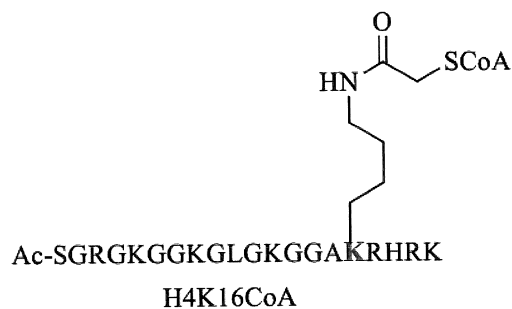


Hợp chất a

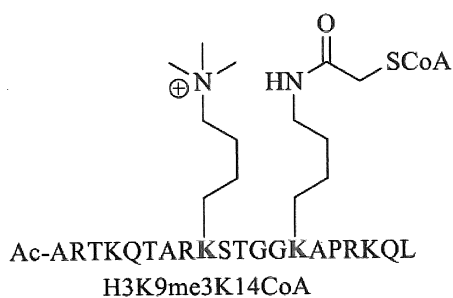


pentamidin

2HCl



H4K16CoA

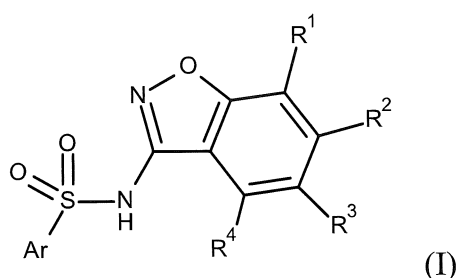


Do vai trò đã được chứng minh của KAT nói chung, và MYST nói riêng, ở các bệnh như ung thư, tồn tại nhu cầu về các chất ức chế mới của các protein này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều KAT thuộc họ MYST, nghĩa là, TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 và MOF.

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị:



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 được chọn độc lập từ:

(i) H;

(ii) C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng:

hydroxy,

C_{1-2} alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo,

NH_2 ,

phenyl,

C_{5-6} heteroaryl,

C_{1-4} alkyl carbamoyl,

axylamido, hoặc

một hoặc nhiều nhóm flo;

- (iii) C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (iv) C_{3-6} xycloalkyl;
- (v) halo;
- (vi) COR^C , trong đó R^C được chọn từ $NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và metyl;
- (vii) xyano, NH_2 , hoặc NO_2 ; và
- (viii) phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng metyl, xyano, hydroxy hoặc metoxy;

Ar là phenyl, naptyl, hoặc nhóm C_{5-10} heteroaryl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ:

- (i) C_{1-4} alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , C_{1-4} alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (ii) C_{3-6} xycloalkyl;
- (iii) hydroxy; xyano; $NR^{N3}R^{N4}$, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido;
- (iv) halo;
- (v) C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, $C(O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (vi) phenoxy, tùy ý được thế bằng flo;
- (vii) phenyl, hoặc C_{5-6} heteroaryl
- (viii) SF_5 hoặc SO_2CH_3 ;
- (ix) $-(CH_2)_n-Y-$, trong đó Y là O hoặc CH_2 , và n là 2 hoặc 3; hoặc
- (x) C_{1-4} alkyl este.

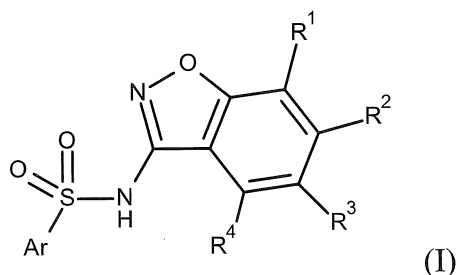
Khía cạnh thứ nhất cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, như được xác định và tá được dụng.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Khía cạnh thứ hai của sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư, và hợp chất, hoặc muối được

dụng của nó, như được xác định trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế hoặc được phẩm chứa chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Như được mô tả dưới đây, hợp chất như được xác định trong khía cạnh thứ nhất có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt với liệu pháp phóng xạ và/hoặc liệu pháp hóa trị trong điều trị bệnh ung thư.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 được chọn độc lập từ:

(i) H;

(ii) C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng:

hydroxy,

C_{1-2} alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo,

NH_2 ,

phenyl,

C_{5-6} heteroaryl,

C_{1-4} alkyl carbamoyl,

axylamido, hoặc

một hoặc nhiều nhóm flo;

(iii) C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;

(iv) C_{3-6} xycloalkyl;

(v) halo;

(vi) COR^{C} , trong đó R^{C} được chọn từ $\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và metyl;

(vii) xyano, NH_2 , hoặc NO_2 ; và

(viii) phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl, tùy ý được thế bằng metyl, xyano, hydroxy hoặc metoxy;

Ar là phenyl, naptyl, hoặc nhóm C₅₋₁₀ heteroaryl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ:

- (i) C₁₋₄ alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₂ alkoxy, NH₂, C₁₋₄ alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (ii) C₃₋₆ xycloalkyl;
- (iii) hydroxy; xyano; NR^{N3}R^{N4}, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido;
- (iv) halo;
- (v) C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, C(O)NH₂, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, C₅₋₆ heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (vi) phenoxy, tùy ý được thế bằng flo;
- (vii) phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl;
- (viii) SF₅ hoặc SO₂CH₃;
- (ix) -(CH₂)_n-Y-, trong đó Y là O hoặc CH₂, và n là 2 hoặc 3; hoặc
- (x) C₁₋₄ alkyl este;

với điều kiện là:

- (a) ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ không phải là H, và tùy ý là R³ không phải là CF₃; hoặc
- (b) R⁴ là OMe; hoặc
- (c) R⁴ là Cl, và một trong số R¹, R² và R³ là H, hoặc R² là C₁₋₃ alkyl hoặc brom, và R¹ và R³ là H; hoặc
- (d) R³ là C₁₋₃ alkyl và R¹, R² và R⁴ là H.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất như được xác định trong các khía cạnh thứ nhất hoặc thứ ba của sáng chế, như được mô tả dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “được thế” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm gốc mang một hoặc nhiều nhóm thế. Thuật ngữ “nhóm thế” được sử dụng ở

đây theo nghĩa thông thường và đề cập đến gốc hóa học mà gắn đồng hóa trị vào, hoặc nếu có thể, được dung hợp với nhóm gốc. Cụm từ “tùy ý được thế” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm gốc có thể không được thế hoặc có thể được thế.

C₅₋₁₂ heteroaryl: Thuật ngữ “C₅₋₁₂ heteroaryl” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ cấu trúc thơm có từ 5 đến 12 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 3 là nguyên tử vòng khác loại. Thuật ngữ ‘cấu trúc thơm’ được sử dụng để chỉ một vòng đơn hoặc hệ vòng dung hợp có các tính chất thơm, và thuật ngữ ‘nguyên tử vòng khác loại’ dùng để chỉ nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Trong ngữ cảnh này, tiền tố (ví dụ, C₅₋₁₂, C₅₋₆, v.v...) thể hiện số nguyên tử tạo thành cấu trúc thơm, hoặc khoảng số nguyên tử tạo thành cấu trúc thơm, dù là nguyên tử cacbon hay nguyên tử khác loại.

Ví dụ về các cấu trúc C₅₋₁₂ heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cấu trúc thu được từ:

N₁: pyrol (azol) (C₅), pyridin (azin) (C₆); pyridon (C₆); indol (C₉); quinolin (C₁₀);

O₁: furan (oxol) (C₅);

S₁: thiophen (thiol) (C₅);

N₁O₁: oxazol (C₅), isoxazol (C₅), isoxazin (C₆);

N₂O₁: oxadiazol (furazan) (C₅);

N₁S₁: thiazol (C₅), isothiazol (C₅);

N₂S₁: thiadiazol (C₅)

N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pyrazol (1,2-diazol) (C₅), pyridazin (1,2-diazin) (C₆), pyrimidin (1,3-diazin) (C₆) (ví dụ, xytosin, thymin, uraxil), pyrazin (1,4-diazin) (C₆); benzimidazol (C₉)

N₃: triazol (C₅), triazin (C₆).

Halo: Thuật ngữ “halo” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm được chọn từ flo, clo, brom và iot.

Xyano: Thuật ngữ “xyano” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm -C≡N.

Hydroxy: thuật ngữ “hydroxyl” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm -OH.

Phenyl: thuật ngữ “phenyl” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ cấu trúc vòng thơm đơn có 6 nguyên tử cacbon vòng (-C₆H₅).

Phenoxy: thuật ngữ “phenoxy” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nguyên tử oxy của phenol ($-O-C_6H_5$).

C_{1-4} alkyl: Thuật ngữ “ C_{1-4} alkyl” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon của hợp chất hydrocacbon no có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Ví dụ về nhóm alkyl no bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl (C_1), etyl (C_2), propyl (C_3), và butyl (C_4).

Ví dụ về nhóm alkyl no mạch thẳng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl (C_1), etyl (C_2), n-propyl (C_3), và n-butyl (C_4).

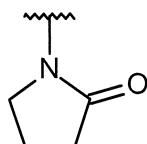
Ví dụ về nhóm alkyl no mạch nhánh bao gồm *iso*-propyl (C_3), *iso*-butyl (C_4), *sec*-butyl (C_4) và *tert*-butyl (C_4).

C_{3-6} xycloalkyl: Thuật ngữ “ C_{3-6} xycloalkyl” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon của hợp chất hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{3-6} xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl (C_3), xyclobutyl (C_4), xyclopentyl (C_5) và xyclonexyl (C_6).

C_{1-4} alkoxy: Thuật ngữ “ C_{1-4} alkoxy” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nguyên tử oxy của hợp chất rượu no có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Gốc này có thể được thể hiện là $-O-C_{1-4}$ alkyl. Ví dụ về các nhóm C_{1-4} alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy (C_1), etoxy (C_2), propyloxy (C_3), và butyloxy (C_4).

C_{1-4} alkyl carbamoyl: $-NHC(=O)OR$ trong đó R là nhóm C_{1-4} alkyl như được xác định trên đây. Ví dụ về C_{1-4} alkyl carbamoyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-N(H)C(=O)OCH_3$, $-N(H)C(=O)OCH_2CH_3$, và $-N(H)C(=O)OC(CH_3)_3$.

Axylamido: $-NR(C=O)R'$ trong đó R và R' được chọn độc lập từ H và C_{1-4} alkyl như được xác định trên đây. R và R' cũng có thể là $-(CH_2)_n-$, trong đó n là 3 hoặc 4. Ví dụ về nhóm axylamido bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-N(H)C(=O)CF_3$, $N(H)C(=O)Me$, và:



C₁₋₄ alkyl este: Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl este” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nguyên tử oxy của hợp chất axit carboxylic no có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon. Gốc này có thể được thể hiện là -O-C(O)-C₁₋₄ alkyl. Ví dụ về các nhóm C₁₋₄ alkyl este bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetoxy (-O-C(O)-CH₃), propanoyloxy (-O-C(O)-CH₂CH₃), butanoyloxy (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₃) và pentanoyloxy (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃).

Bao gồm các dạng khác

Trừ khi có quy định khác, được bao gồm trong các định nghĩa trên đây là các dạng ion hóa, muối, solvat và dạng được bảo vệ đã được biết rõ của các nhóm thế này. Ví dụ, việc đề cập đến axit carboxylic (-COOH) còn bao gồm dạng anion (carboxylat) (-COO⁻), muối hoặc solvat của nó, cũng như các dạng được bảo vệ thông thường. Tương tự, việc đề cập đến nhóm amino bao gồm dạng được proton hóa (-N⁺HR¹R²), muối hoặc solvat của nhóm amino, ví dụ, muối hydroclorua, cũng như các dạng được bảo vệ thông thường của nhóm amino. Tương tự, việc đề cập đến nhóm hydroxyl còn bao gồm dạng anion (-O⁻), muối hoặc solvat của nó, cũng như các dạng được bảo vệ thông thường.

Muối

Có thể là thuận lợi hoặc mong muốn điều chế, tinh chế, và/hoặc xử lý muối tương ứng của hoạt chất, ví dụ, muối được dụng. Ví dụ về muối được dụng được thảo luận trong *Berge 1977*.

Ví dụ, nếu hợp chất này là anion, hoặc có nhóm chức có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là -COO⁻), thì muối có thể được tạo ra với cation thích hợp. Ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Na⁺ và K⁺, các cation kiềm thổ như Ca²⁺ và Mg²⁺, và các cation khác như Al³⁺. Ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ion amoni (nghĩa là, NH₄⁺) và các ion amoni được thế (ví dụ, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion thu được từ: etylamin, dietylamin, dicyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumine, và tromethamin, cũng

như các axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn phổ biến là N $(\text{CH}_3)_4^+$.

Nếu hợp chất là cation hoặc có nhóm chức có thể là cation (ví dụ, $-\text{NH}_2$ có thể là $-\text{NH}_3^+$), thì muối có thể được tạo thành với anion thích hợp. Các ví dụ về các anion vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các anion thu được từ các axit vô cơ sau: hydrocloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, sulfurơ, nitric, nitơ, phosphoric và phosphorơ.

Ví dụ về các anion hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cấu trúc thu được từ các axit hữu cơ sau đây: axit 2-axetyoxybenzoic, axetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camphorsulfonic, xinamic, xitric, edetic, etandisulfonic, etansulfonic, fumaric, gluheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, hydroxymaleic, hydroxynaphtalen carboxylic, isethionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phenylsulfonic, propionic, pyruvic, salixylic, stearic, suxinic, sulfanilic, tartaric, toluensulfonic, trifloaxetic và valeric. Ví dụ về anion hữu cơ polyme thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các anion thu được từ các axit polyme sau đây: axit tannic, carboxymetyl xenluloza.

Các solvat

Việc điều chế, tinh chế và/hoặc xử lý solvat tương ứng của hoạt chất có thể là thuận lợi hoặc được mong muốn. Thuật ngữ “solvat” được sử dụng ở đây theo nghĩa thông thường để chỉ phức hợp của chất tan (ví dụ, hoạt chất, muối của hoạt chất) và dung môi. Nếu dung môi là nước, solvat này có thể được gọi thuận tiện là hydrat, ví dụ, mono-hydrat, di-hydrat, tri-hydrat, v.v...

Chất đồng phân

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng hình học, quang học, đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, epime, cản quay (atropic), đồng phân lập thể, tautome, cấu hình, hoặc dạng anome, bao gồm nhưng không giới hạn ở, dạng cis và trans; dạng E và Z; dạng c, t, và r; dạng endo và exo; dạng R, S, và meso; dạng D và L; dạng d và l; dạng (+) và (-); dạng keto-, enol, và enolat; dạng syn và anti; dạng lõm (synclinal) và lồi (anticlinal); dạng α và β ; dạng trực

và xích đạo; dạng thuyền, ghế, xoắn, bao, và nửa ghế; và kết hợp của chúng, sau đây được gọi chung là “chất đồng phân” (hoặc “các dạng đồng phân”).

Thuật ngữ “bất đối” chỉ các phân tử mà có tính chất là ảnh qua gương của chúng không chồng khít nhau, trong khi thuật ngữ “đối xứng” chỉ các phân tử mà ảnh qua gương của chúng chồng khít lên nhau.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ các hợp chất có thành phần hóa học giống nhau, nhưng khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử hoặc nhóm trong không gian.

“Chất đồng phân không đối quang” dùng để chỉ các chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều trung tâm bất đối và các phân tử của nó không phải là hình ảnh qua gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất vật lý khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc điểm phổ, và khả năng phản ứng. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tách riêng trong các quy trình phân tích có độ phân giải cao như kỹ thuật điện di và sắc ký.

“Các chất đồng phân đối quang” dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất mà là các hình ảnh qua gương không chồng khít lên nhau.

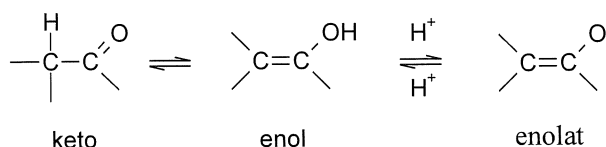
Các định nghĩa và quy ước hóa lập thể được sử dụng ở đây nói chung là tuân theo S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Các hợp 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 định là tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, các chất đồng phân không đối quang, đồng phân đối quang và đồng phân cản quay, cũng như các hỗn hợp của chúng như hỗn hợp racemic, là một phần của sáng chế. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở dạng hoạt quang, tức là, chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Khi mô tả hợp chất hoạt quang, các tiền tố D và L, hoặc R và S, được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử này xung quanh (các) tâm bất đối của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để ký hiệu dấu của sự quay ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất này, với (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất này quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là quay phải. Đối với cấu trúc hóa học đã cho, các chất đồng phân lập thể này là

giống nhau ngoại trừ chúng là các hình ảnh qua gương của nhau. Chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối quang, 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 các chất đồng phân đối quang được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, có thể xuất hiện khi không có sự chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể trong phản ứng hóa học hoặc quy trình hóa học. Thuật ngữ “hỗn hợp raxemic” và “raxemat” dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quang học.

Theo sáng chế, nguyên tử cacbon mà R¹ và Cy được liên kết vào có thể là tâm hóa lập thể, nghĩa là, khi R¹ không phải là H và R¹ và Cy là khác nhau. Các hợp chất theo sáng chế có thể là hỗn hợp raxemic, hoặc có thể là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh hoặc gần như tinh khiết đối với chất đồng phân đối ảnh.

Lưu ý là, ngoại lệ như được thảo luận dưới đây về các dạng tautome hóa, được loại trừ một cách rõ ràng ra khỏi thuật ngữ “chất đồng phân”, như được sử dụng ở đây, là các chất đồng phân cấu trúc (hoặc cấu tạo) (nghĩa là, các chất đồng phân khác nhau về các liên kết giữa các nguyên tử mà không phải chỉ bởi vị trí của nguyên tử trong không gian). Ví dụ, việc đề cập đến nhóm metoxy, -OCH₃, không được hiểu là đề cập đến chất đồng phân cấu trúc của nó, nhóm hydroxymetyl, -CH₂OH. Tương tự, việc đề cập đến ortho-clophenyl không được hiểu là đề cập đến chất đồng phân cấu trúc của nó, meta-clophenyl. Tuy nhiên, việc đề cập đến một nhóm các cấu trúc có thể bao gồm các dạng đồng phân cấu trúc nằm trong nhóm này (ví dụ, C₁₋₇ alkyl bao gồm n-propyl và iso-propyl; butyl bao gồm n-, iso-, sec-, và tert-butyl; metoxyphenyl bao gồm ortho-, meta-, và para-metoxyphenyl).

Sự loại trừ trên đây không liên quan đến các dạng tautome hóa, ví dụ, các dạng keto, enol, và enolat, như trong, ví dụ, các cặp tautome sau đây: keto/enol (được minh họa dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amidin/amidin, nitroso/oxim, thioketon/enethiol, N-nitroso/hydroxyazo, và nitro/aci-nitro.



Thuật ngữ “tautome” hoặc “dạng tautome hóa” đề cập đến các chất đồng phân cấu trúc có năng lượng khác nhau có thể chuyển đổi lẫn nhau qua hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ, các chất tautome proton (còn được biết là các chất tautome chỉ khác nhau

ở vị trí của một proton) bao gồm các dạng chuyển đổi lẫn nhau do sự di chuyển của một proton, như các hiện tượng đồng phân keto-enol và imin-enamin. Các tautome hóa trị bao gồm các dạng chuyển đổi lẫn nhau do sự sắp xếp lại của một số điện tử liên kết.

Lưu ý rằng, được bao gồm rõ ràng trong thuật ngữ “chất đồng phân” là các hợp chất có một hoặc nhiều sự thể đồng vị. Ví dụ, H có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D), và ^3H (T); C có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và tương tự.

Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như, nhưng không giới hạn ở ^2H (đoteri, D), ^3H (triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , và ^{125}I . Nhiều hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất mà các đồng vị hoạt động phóng xạ như ^3H , ^{13}C , và ^{14}C được đưa vào đó. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể là hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa, các nghiên cứu động học phản ứng, các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, như chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ photon đơn (SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bố mô của dược chất hoặc cơ chất, hoặc trong điều trị phóng xạ cho bệnh nhân. Các dược chất được thể hoặc được đánh dấu bằng đoteri theo sáng chế có thể có các tính chất DMPK (chuyển hóa dược chất và các tính chất dược động học) được cải thiện, liên quan đến phân bố, chuyển hóa, và thải trừ (ADME). Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri có thể tạo ra một số ưu điểm về điều trị do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo tăng hoặc các yêu cầu về liều giảm. Hợp chất được đánh dấu ^{18}F có thể là hữu ích cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng nói chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các chế phẩm được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị dễ dàng sẵn có cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Ngoài ra, việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đoteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra một số ưu điểm về điều trị do độ ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo tăng hoặc yêu cầu về liều giảm hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Được hiểu là đoteri trong ngữ cảnh này được xem là nhóm thế. Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế nguyên

từ bất kỳ không được ký hiệu riêng là đồng vị cụ thể có nghĩa là thể hiện đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó.

Trừ khi có quy định khác, việc đề cập đến hợp chất cụ thể bao gồm tất cả các dạng đồng phân này, bao gồm (toàn bộ hoặc một phần) hỗn hợp racemic và các hỗn hợp khác của chúng. Các phương pháp điều chế (ví dụ, tổng hợp bất đối xứng) và tách (ví dụ, kết tinh phân đoạn và các phương pháp sắc ký) của các dạng đồng phân này đã được biết trong lĩnh vực này hoặc dễ dàng thu được bằng cách điều chỉnh các phương pháp được bộc lộ ở đây, hoặc các phương pháp đã biết theo cách đã biết.

Tác dụng ức chế

Các hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều KAT thuộc họ MYST, nghĩa là, TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 và MOF.

Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế có thể là khác nhau giữa các KAT thuộc họ MYST.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế chọn lọc hoạt tính của một hoặc nhiều KAT thuộc họ MYST so với các KAT khác thuộc họ MYST, nghĩa là tác dụng ức chế của hợp chất này đối với một hoặc nhiều KAT thuộc họ MYST có thể cao hơn so với một hoặc nhiều KAT còn lại của họ MYST.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế (chọn lọc) hoạt tính của một KAT duy nhất của họ MYST. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của TIP60, MORF, MOZ, HBO1 hoặc MOF.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của hai KAT của họ MYST, ví dụ, MOZ và MORF.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của ba KAT thuộc họ MYST, ví dụ, MOZ, MORF và HBO1.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của bốn KAT thuộc họ MYST, ví dụ, MOZ, MORF, HBO1 và TIP60.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của tất cả năm KAT thuộc họ MYST, do đó các hợp chất này có thể ức chế hoạt tính của TIP60, MORF, MOZ, HBO1 và MOF.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, cụ thể là, ức chế hoạt tính của MOZ và/hoặc KAT6B và/hoặc HBO1 và/hoặc TIP60.

Chỉ định điều trị

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể cung cấp lợi ích điều trị trong nhiều rối loạn, cụ thể là, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Bệnh ung thư

Các chất ức chế quá trình axetyl hóa lysin sau dịch mã gây ra bởi KAT thuộc họ MYST được xem là các chất chống ung thư triển vọng và do đó có thể là các dược chất hữu ích, ví dụ, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư. Các chất này cũng có thể hữu ích để làm dược chất điều trị các bệnh ung thư biểu hiện quá mức các protein MYST.

"Bệnh ung thư" có thể là dạng bệnh ung thư bất kỳ. Cụ thể, bệnh ung thư có thể bao gồm bất kỳ một hoặc nhiều trong số các bệnh ung thư sau đây: bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu cấp tính dòng lympho (ALL), bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy (AML), bệnh bạch cầu mãn tính dòng lympho (CLL), bệnh bạch cầu mãn tính dòng tủy (CML), bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tế bào hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại tràng và trực tràng, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy và bệnh ung thư dạ dày.

Ngoài ra, bệnh ung thư này có thể bao gồm bệnh ung thư vỏ thượng thận, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư máu, bệnh ung thư xương, bệnh u não, bệnh ung thư hệ sinh dục nữ, bệnh ung thư hệ sinh dục nam, bệnh u lympho hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh sarcoma cơ vân ở trẻ em, bệnh sarcoma ở trẻ em, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh sarcoma nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư đường tiêu hóa, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư hạ họng, bệnh sarcoma Kaposi, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư gan, bệnh u mô bào xơ ác tính, bệnh u tuyến ức ác tính, bệnh u trung biểu mô, bệnh đa u tủy, bệnh u tủy, bệnh ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, bệnh ung thư vòm mũi họng, bệnh ung thư hệ thần kinh, bệnh u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư miệng hầu, sarcoma xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư hầu, u tuyến yên, bệnh ung thư tương bào, bệnh u lympho CNS nguyên phát, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư hệ hô hấp, bệnh u nguyên bào võng mạc, bệnh

ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư da, bệnh ung thư ruột non, bệnh sacom mô mềm, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư hệ tiết niệu, bệnh sacom tử cung, bệnh ung thư âm đạo, ung thư hệ mạch, bệnh đại phân tử globulin Waldenstrom và/hoặc khối u Wilms.

Các bệnh ung thư có thể thuộc loại bất kỳ. Ví dụ về các loại bệnh ung thư bao gồm bệnh u lympho, bệnh ung thư tế bào hắc tố, bệnh ung thư biểu mô (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư biểu mô thể tủy, bệnh ung thư biểu mô dạng nhú, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy), bệnh u sao bào, u thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh u tủy, u màng não, u nguyên bào thần kinh, bệnh sacom (ví dụ, sacom mạch, sacom sụn, sacom xương).

Bệnh ung thư này có thể là bệnh ung thư biểu hiện quá mức MYST. Bệnh ung thư này có thể biểu hiện quá mức protein MYST so với mô không bị ung thư. Trong một số trường hợp, bệnh ung thư này sản sinh quá mức MYST mRNA so với mô không bị ung thư. Protein MYST hoặc MYST mRNA bị biểu hiện quá mức có thể là một KAT bất kỳ thuộc họ MYST, nghĩa là bất kỳ một trong số TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 và MOF. Theo một số phương án, bệnh ung thư này có thể biểu hiện quá mức nhiều hơn một KAT thuộc họ MYST, ví dụ hai hoặc nhiều KAT được chọn từ nhóm bao gồm TIP60, KAT6B, MOZ, HBO1 và MOF. Bệnh ung thư này có thể là bệnh ung thư lần tránh sự nhận biết miễn dịch, ví dụ nhờ tế bào Treg liên kết khối u.

Ngoài ra hoặc thêm vào đó, bệnh ung thư này có thể là bệnh ung thư biểu hiện quá mức miền protein bromodomain: Tế bào ung thư có thể biểu hiện quá mức một hoặc nhiều protein chứa miền bromodomain (ở đây được gọi là “các protein bromodomain”) so với mô không bị ung thư. Nó có thể sản sinh quá mức một hoặc nhiều bromodomain mRNA so với mô không bị ung thư. Trong một số trường hợp, mức nồng độ protein bromodomain và/hoặc bromodomain mRNA trong tế bào này là ở mức gần tương đương với mức của tế bào không bị ung thư. Bệnh ung thư này có thể biểu hiện quá mức một hoặc nhiều protein bromodomain được chọn từ nhóm bao gồm; protein bromodomain (cụ thể là BRD2, BRD3, BRD4, BRD7, BRD8, BRD9 và BRDT), TAF1/TAF1L, TFIID, SMARC2 (còn được gọi là BRM) và SMARC4 (còn được gọi là BRG1). Ví dụ, một số bệnh ung thư đại tràng biểu hiện quá mức BRD8. Một số tế bào bị bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy biểu hiện quá mức BRD4.

Các tế bào Treg là đích điều trị ung thư

Các tế bào Treg là các tế bào ức chế miễn dịch, đóng vai trò ngăn cản tính tự miễn ở hệ miễn dịch của động vật có vú khỏe mạnh. Tuy nhiên, một số bệnh ung thư điều hòa tăng hoạt tính của Treg để lẩn tránh hệ miễn dịch của vật chủ. Sự thâm nhiễm Treg ở nhiều loại khối u có tương quan với tiên lượng xấu ở bệnh nhân và sự suy giảm tế bào Treg trong các mô hình khối u chứng minh các đáp ứng miễn dịch chống khối u được tăng cường (*Melero 2015*). Tác dụng ức chế hệ miễn dịch vật chủ do Treg liên quan đến khối u đã được báo cáo ở các bệnh ung thư phổi (*Joshi 2015*), (*Tso 2012*), vú (*Gobert 2009; Yan 2011*), tuyến tiền liệt (*Miller 2006*) & tụy (*Wang X 2016*). FOXP3 được xem là chất điều hòa chính của sự biệt hóa Treg, sự phát triển và hoạt động của tế bào Treg.

Một số nghiên cứu đã chứng minh là sự axetyl hóa FOXP3 đóng vai trò quan trọng đối với sự ổn định của protein FOXP3 và sự điều hòa khả năng tiếp cận ADN của nó; và sự axetyl hóa FOXP3 được thực hiện bởi KAT (*Dhuban 2017*). Sự suy giảm mức độ axetyl hóa FOXP3 do TIP60 đã được chứng minh là làm giảm sự phát triển của Treg, gợi ý về cơ chế khác nữa mà nhờ đó tác dụng ức chế hoạt tính axetyl hóa của protein MYST có thể được sử dụng để can thiệp các bệnh như bệnh ung thư.

Liệu pháp kết hợp

Các chất được mô tả ở đây có thể là hữu ích khi kết hợp với các liệu pháp chống ung thư khác. Chúng có thể có tác dụng hiệp đồng với liệu pháp hóa trị hoặc liệu pháp phóng xạ, và/hoặc với các liệu pháp gắn đích, bao gồm nhưng không giới hạn ở các chất ức chế FGFR1 và các liệu pháp gắn đích thụ thể hormon nhân. Ví dụ, các chất được mô tả ở đây có thể là hữu ích khi kết hợp với các thuốc gắn đích miền bromodomain bao gồm các chất ức chế BET. Các chất ức chế BET liên kết thuận nghịch với miền bromodomain của protein BET BRD2, BRD3, BRD4 và BRDT.

Tác dụng ức chế các protein KAT thuộc họ MYST, để làm giảm mức độ axetyl hóa lysin của histon (và các protein nhân khác được mô tả ở đây) sẽ làm cho các tế bào khối u nhạy cảm với liệu pháp hóa trị và phóng xạ bằng cách làm suy yếu quá trình sửa chữa hư hỏng ADN, ví dụ sửa chữa các đứt gãy sợi kép ADN (DSB), nhờ đó làm tăng tần suất chết tế bào ung thư do liệu pháp hóa trị và phóng xạ. Do đó, có khả năng là tác

dụng ức chế các protein KAT thuộc họ MYST sẽ hiệp đồng tốt với liệu pháp hóa trị và phóng xạ liều thấp.

Do đó, trong một số trường hợp, chất đối vận protein MYST được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với phác đồ điều trị phóng xạ hoặc điều trị hóa chất. Nó có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt với liệu pháp phóng xạ và/hoặc hóa trị. Các chất hóa trị và các quy trình của liệu pháp phóng xạ thích hợp sẽ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cụ thể là, hợp chất được mô tả ở đây có thể được kết hợp với liệu pháp phóng xạ hoặc hóa trị liều thấp. Các liệu pháp thích hợp cho liệu pháp phóng xạ hoặc hóa trị “liều thấp” sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Cụ thể là, khi các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để làm mất tác dụng ức chế của Treg, chúng có thể được kết hợp với các chất ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (*Melero 2015, Wang L 2016*). Ngoài ra, khi các hợp chất theo sáng chế làm mất tác dụng ức chế của Treg, chúng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp phóng xạ, để làm giảm sự suy kiệt hoạt động của Treg trong các khối u (*Persa 2015, Jeong 2016*).

Phương pháp điều trị

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị. Cũng được mô tả là phương pháp điều trị, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng có tác dụng điều trị của hợp chất của sáng chế. Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” là lượng đủ để thể hiện lợi ích cho bệnh nhân. Lợi ích này ít nhất có thể là cải thiện ít nhất một triệu chứng. Lượng được sử dụng thực sự, và tỷ lệ và thời gian sử dụng, sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng đang được điều trị. Việc kê đơn điều trị, ví dụ các quyết định về liều, thuộc trách nhiệm của nhà thực hành nói chung và các bác sĩ khác.

Như được mô tả trên đây, phương pháp điều trị chống ung thư được xác định ở đây có thể được áp dụng như một liệu pháp duy nhất hoặc có thể bao gồm, ngoài hợp chất theo sáng chế, phương pháp phẫu thuật thông thường hoặc liệu pháp phóng xạ hoặc liệu pháp hóa trị. Liệu pháp hóa trị này có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các danh mục chất chống khối u sau đây:-

- (i) thuốc chống tăng sinh/chống ung thư và kết hợp của chúng, như được sử dụng trong y học ung thư, như chất alkyl hóa (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin,

xyclophosphamid, mù tạt nitơ, melphalan, clorambucil, busulphan, temozolamid và nitrosourea); chất chống chuyển hóa (ví dụ, gemcitabine và antifolate như flopyrimidin tương tự 5 fluoraxil và tegafur, raltitrexed, methotrexate, xytosin arabinoside, và hydroxyurea); các thuốc kháng sinh chống khối u (ví dụ, anthracycline như adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin và mithramycin); chất chống phân bào (ví dụ, vinca alkaloid như vincristine, vinblastine, vindesine và vinorelbine và taxoid như taxol và docetaxel (Taxotere) và các chất ức chế polokinaza); và chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, epipodophyllotoxin như etoposide và teniposide, amsacrine, topotecan và camptothecin);

(ii) chất kìm tế bào như chất kháng oestrogen (ví dụ, tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene và iotxyfene), chất kháng androgen (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit và cyproterone axetat), chất đối vận LHRH hoặc chất chủ vận LHRH (ví dụ, goserelin, leuprorelin và buserelin), progestogen (ví dụ, megestrol axetat), chất ức chế aromataza (ví dụ như, anastrozole, letrozole, vorazol và exemestane) và chất ức chế 5*-reductaza như finasteride;

(iii) chất chống xâm lấn (ví dụ, chất ức chế họ c-Src kinaza như 4-(6-clo-2,3-metylendioxyanilino)-7-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazolin (AZD0530; đơn quốc tế WO 01/94341), N-(2-clo-6-metylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyetyl)pipezazin-1-yl]-2-metylpyrimidin-4-ylamino}thiazol-5-carboxamid (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661 và 4-((2,4-diclo-5-metoxiphenyl)amino)-6-metoxi-7-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoxy)quinolin-3-cacbonitril (bosutinib, SKI-606; Cancer research (2003), 63(2), 375-81), và các chất ức chế metalloproteinaza như marimastat, chất ức chế chức năng thụ thể hoạt hóa urokinaza plasminogen hoặc kháng thể đối với Heparanaza);

(iv) chất ức chế chức năng của yếu tố sinh trưởng: ví dụ, các chất ức chế này bao gồm kháng thể yếu tố sinh trưởng và kháng thể thụ thể yếu tố sinh trưởng (ví dụ, kháng thể kháng erbB2 trastuzumab [HerceptinT], kháng thể kháng EGFR panitumumab, kháng thể kháng erbB1 cetuximab [Erbix, C225] và kháng thể yếu tố sinh trưởng hoặc kháng thể thụ thể yếu tố sinh trưởng bất kỳ được bộc lộ bởi *Stern 2005*; các chất ức chế này còn bao gồm các chất ức chế tyrosin kinaza, ví dụ, các chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng biểu mô (ví dụ, các chất ức chế tyrosin kinaza họ EGFR như N-(3-clo-4-

flophenyl)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amin (gefitinib, ZD1839), N-(3-etylnylphenyl)-6,7-bis(2-metoxietoxy)quinazolin-4-amin (erlotinib, OSI 774) và 6-acrylamido-N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amin (CI 1033), chất ức chế erbB2 tyrosin kinaza như lapatinib, chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng tế bào gan, chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng nguồn gốc tiêu cầu như imatinib, chất ức chế serin/threonin kinaza (ví dụ, chất ức chế truyền tín hiệu Ras/Raf như chất ức chế farnesyl transferaza, ví dụ, sorafenib (BAY 43-9006)), chất ức chế sự truyền tín hiệu tế bào qua MEK và/hoặc AKT kinaza, chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng tế bào gan, chất ức chế c-kit, chất ức chế abl kinaza, chất ức chế kinaza thụ thể IGF (yếu tố sinh trưởng tương tự insulin); chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 và AX39459) và chất ức chế kinaza phụ thuộc xylin như chất ức chế CDK2 và/hoặc CDK4;

(v) chất chống tạo mạch và chất chống tạo mạch bạch huyết như các chất ức chế tác dụng của yếu tố sinh trưởng nội mô mạch máu, [ví dụ, kháng thể kháng yếu tố sinh trưởng tế bào nội mô mạch máu A (VEGFA) bevacizumab (AvastinT), kháng thể kháng yếu tố sinh trưởng tế bào nội mô mạch máu A (VEGFA) ranibizumab, aptamer kháng VEGF pegaptanib, kháng thể kháng thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch máu 3 (VEGFR3) IMC-3C5, kháng thể kháng yếu tố sinh trưởng tế bào nội mô mạch máu C (VEGFC) VGX-100, kháng thể kháng yếu tố sinh trưởng tế bào nội mô mạch máu D (VEGFD) VGX-200, dạng hòa tan của chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch máu 3 (VEGFR3) VGX-300 và chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể VEGF như 4-(4-brom-2-floanilino)-6-metoxi-7-(1-metylpipeidin-4-ylmetoxy)quinazolin (vandetanib; ZD6474; Ví dụ 2 trong WO 01/32651), 4-(4-flo-2-metylinol-5-yloxy)-6-metoxi-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazolin (cediranib; AZD2171; Ví dụ 240 trong WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985), pazopanib (GW786034), axitinib (AG013736), sorafenib và sunitinib (SU11248; WO 01/60814), các hợp chất như các hợp chất được bộc lộ trong Đơn quốc tế số WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 và WO 98/13354 và các hợp chất hoạt động bằng các cơ chế khác (ví dụ, linomide, chất ức chế chức năng integrin avb3 và angiostatin)];

(vi) chất hủy hoại mạch máu như Combretastatin A4 và các hợp chất được bộc lộ trong Đơn quốc tế số WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 và WO 02/08213;

- (vii) các liệu pháp đối nghĩa, ví dụ, các liệu pháp hướng tới các đích được liệt kê trên đây, như ISIS 2503, liệu pháp đối nghĩa kháng ras;
- (viii) các phương pháp liệu pháp gen, bao gồm ví dụ, các phương pháp thay thế các gen bất thường như p53 bất thường hoặc BRCA1 hoặc BRCA2 bất thường, các phương pháp GDEPT (liệu pháp tiền được chất enzym hướng tới gen) như các liệu pháp sử dụng cytosin deaminaza, thymidin kinaza hoặc enzym nitroreductaza vi khuẩn và các phương pháp làm tăng dung nạp của bệnh nhân với liệu pháp hóa trị hoặc liệu pháp phóng xạ như liệu pháp gen kháng đa thuốc; và
- (ix) các phương pháp liệu pháp miễn dịch, bao gồm ví dụ, các phương pháp ex vivo và in vivo để làm tăng tính sinh miễn dịch của tế bào u ở bệnh nhân, như chuyển nhiễm với xytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt đại thực bào, các phương pháp làm giảm trạng thái vô cảm tế bào T, các phương pháp sử dụng tế bào miễn dịch đã chuyển nhiễm như tế bào tua đã chuyển nhiễm xytokin, các phương pháp sử dụng dòng tế bào u đã chuyển nhiễm xytokin và các phương pháp sử dụng kháng thể kháng idiotyp

Sử dụng

Hoạt chất hoặc dược phẩm chứa hoạt chất có thể được sử dụng cho đối tượng bằng đường sử dụng thuận tiện bất kỳ, bất kể toàn thân/ngoại vi hoặc ở vị trí tác dụng mong muốn, bao gồm nhưng không giới hạn ở, miệng (ví dụ, bằng cách tiêu hóa); tại chỗ (bao gồm ví dụ, qua da, trong mũi, mắt, trong má, và dưới lưỡi); phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc liệu pháp bơm khí sử dụng, ví dụ khí dung, ví dụ qua miệng hoặc mũi); trực tràng; âm đạo; ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách tiêm, bao gồm dưới da, trong da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, nội tủy mạc, trong tủy, trong bao, dưới bao, trong ổ mắt, trong màng bụng, trong khí quản, dưới biểu bì, trong khớp, dưới màng nhện, trong dịch thủy tinh và trong xương ức; bằng cách cấy nguồn chứa, ví dụ, dưới da, trong dịch thủy tinh hoặc trong cơ. Đối tượng này có thể là sinh vật nhân chuẩn, động vật, động vật có xương sống, động vật có vú, động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột lang, chuột hamster, chuột cống, chuột nhắt), họ chuột (ví dụ, chuột nhắt), họ chó (ví dụ, chó), họ mèo (ví dụ, mèo), họ ngựa (ví dụ, ngựa), động vật linh trưởng, simian (ví dụ, khỉ hoặc vượn), khỉ (ví dụ, khỉ đuôi sóc, khỉ đầu chó), vượn (ví dụ, khỉ đột, tinh tinh, đười ươi, vượn Gibbon), hoặc người.

Dạng bào chế

Mặc dù hoạt chất có thể được sử dụng một mình, tốt hơn, nếu nó được trình bày dưới dạng dược phẩm (ví dụ, dạng bào chế) chứa ít nhất một hoạt chất, như được xác định trên đây, cùng với một hoặc nhiều chất mang, chất hỗ trợ, tá dược, chất pha loãng, chất độn, chất đệm, chất ổn định, chất bảo quản, chất làm trơn dược dụng hoặc các nguyên liệu khác đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và tùy ý chất điều trị hoặc phòng ngừa khác.

Do đó, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm, như được xác định trên đây, và các phương pháp sản xuất dược phẩm bao gồm trộn ít nhất một hoạt chất, như được xác định trên đây, cùng với một hoặc nhiều chất mang, tá dược, chất đệm, chất hỗ trợ, chất ổn định dược dụng, hoặc các nguyên liệu khác, như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “dược dụng” như được sử dụng ở đây đề cập đến các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc các dạng liều, mà trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của đối tượng (ví dụ, người) mà không có độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Mỗi chất mang, tá dược, v.v. cũng phải “chấp nhận được” theo nghĩa là tương thích với các thành phần còn lại của dạng bào chế.

Chất mang, tá dược, v.v... thích hợp có thể được tìm thấy trong các tài liệu dược chuẩn, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, xuất bản lần thứ 18, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

Các dạng bào chế này có thể được trình bày thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực dược. Các phương pháp này bao gồm bước cho hoạt chất kết hợp với chất mang, chất mang này bao gồm một hoặc nhiều thành phần phụ thêm. Nói chung, các dạng bào chế được tạo ra bằng cách trộn kỹ và đồng đều hoạt chất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn đã được chia mịn hoặc cả hai, và sau đó nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Các dạng bào chế có thể ở dạng chất lỏng, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, cồn thuốc, siro, viên nén, viên ngậm, hạt, bột, viên nang, viên nhện, viên tròn, ống tiêm, viên đạn, viên đặt âm đạo, dạng mỡ, gel, hồ nhão, kem, dạng xịt, dạng sương mù, bọt, kem lỏng, dầu, dạng truyền tĩnh mạch nhanh, thuốc tê hoặc khí dung.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng bằng đường miệng (ví dụ, bằng cách tiêu hóa) có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị rời như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi đơn vị này chứa lượng xác định trước của hoạt chất; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu; dưới dạng liều truyền tĩnh mạch nhanh; dưới dạng thuốc tê; hoặc dưới dạng bột nhão.

Viên nén có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường, ví dụ, nén hoặc tạo khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ thêm. Viên nén được nén có thể được bào chế bằng cách nén trong máy thích hợp hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với một hoặc nhiều tá dược dính (ví dụ, povidone, gelatin, acacia, sorbitol, tragacanth, hydroxypropylmetyl xenluloza); chất độn hoặc chất pha loãng (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể, canxi hydro phosphat); tá dược trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, silic dioxit); tá dược rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat, povidone liên kết chéo, natri carboxymetyl xenluloza liên kết chéo); chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán hoặc chất làm ướt (ví dụ, natri lauryl sulfat); và chất bảo quản (ví dụ, methyl p-hydroxybenzoat, propyl p-hydroxybenzoat, axit sorbic). Viên nén được tạo khuôn có thể được tạo ra bằng cách tạo khuôn trong máy thích hợp hỗn hợp của hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng tro dạng lỏng. Các viên nén có thể tùy ý được bao hoặc được khía và có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc giải phóng có kiểm soát hoạt chất bên trong nó bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza với các tỷ lệ khác nhau để tạo ra đặc tính giải phóng mong muốn. Các viên nén có thể tùy ý được tạo ra với màng bao tan trong ruột, để tạo ra sự giải phóng từng phần trong ruột mà không phải ở dạ dày.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng tại chỗ (ví dụ, qua da, trong mũi, mắt, trong má và dưới lưỡi) có thể được tạo ra dưới dạng mỡ, kem, huyền phù, kem lỏng, bột, dung dịch, bột nhão, gel, dạng xịt, khí dung hoặc dầu. Theo cách khác, dạng bào chế có thể bao gồm miếng dán hoặc băng cứu thương như băng keo hoặc băng dán được tẩm hoạt chất và tùy ý một hoặc nhiều tá dược hoặc chất pha loãng.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng tại chỗ trong miệng bao gồm viên ngậm hình thoi chứa hoạt chất trong nền được điều vị, thường là sucroza và acacia hoặc

tragacanth; kẹo ngậm chứa hoạt chất trong nền trợ như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acacia; và nước súc miệng chứa hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng tại chỗ cho mắt còn bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó hoạt chất được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, cụ thể là dung môi chứa nước cho hoạt chất.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng trong mũi, trong đó chất mang này là rắn, bao gồm bột thô có cỡ hạt, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến khoảng 500 micron mà được sử dụng theo cách trong đó thuốc hít được lấy, nghĩa là bằng cách hít mạnh qua đường mũi từ bình chứa bột được giữ gần với mũi. Các dạng bào chế thích hợp, trong đó chất mang là chất lỏng để sử dụng, ví dụ, dưới dạng thuốc xịt mũi, thuốc nhỏ mũi, hoặc bằng cách sử dụng khí dung bằng bình xịt, bao gồm các dung nước hoặc dung dịch dầu chứa hoạt chất.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng bằng cách hít bao gồm các dạng được trình bày dưới dạng thuốc xịt khí dung từ bình tăng áp, kèm theo sử dụng chất đẩy thích hợp, như diclodiflometan, tricloflometan, diclo-tetrafloetan, cacbon đioxit, hoặc các khí thích hợp khác.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng tại chỗ qua da bao gồm mỡ, kem và nhũ tương. Khi được bào chế thành mỡ, hoạt chất có thể tùy ý được sử dụng với nền parafin hoặc nền mỡ trộn lẫn được với nước. Theo cách khác, các hoạt chất có thể được bào chế thành kem với nền kem dầu trong nước. Nếu muốn, pha nước của nền kem có thể bao gồm, ví dụ, ít nhất khoảng 30% khối lượng/khối lượng rượu đa chức, nghĩa là, rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol và các hỗn hợp của chúng. Các dạng bào chế tại chỗ có thể mong muốn bao gồm hợp chất làm tăng hấp thu hoặc tính thấm của hoạt chất qua da hoặc các vùng chịu tác động khác. Ví dụ về chất làm tăng tính thấm qua da bao gồm dimetylsulfoxit và các chất tương tự có liên quan.

Khi được bào chế dưới dạng nhũ tương dùng tại chỗ, pha dầu có thể tùy ý chỉ bao gồm chất nhũ hóa (còn được gọi là chất tạo nhũ tương), hoặc nó có thể bao gồm hỗn hợp của ít nhất một chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu hoặc với cả chất béo và dầu. Tốt hơn, nếu chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa lipid đóng vai trò là chất ổn định. Còn tốt hơn, nếu bao gồm cả dầu và chất béo. Cùng với nhau, (các) chất nhũ hóa có hoặc không có (các) chất ổn định tạo thành dạng được gọi

là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và/hoặc chất béo tạo thành nền mỡ nhũ hóa mà tạo ra pha phân tán được trong dầu của các chế phẩm kem.

Chất nhũ hóa và chất ổn định nhũ tương thích hợp bao gồm Tween 60, Span 80, rượu cetostearylic, rượu myristylic, glyxeryl monostearat và natri lauryl sulphat. Việc lựa chọn dầu hoặc chất béo thích hợp cho dạng bào chế dựa trên việc đạt được các tính chất mỹ phẩm mong muốn, vì độ tan của hoạt chất trong hầu hết các dầu có thể được sử dụng trong dược phẩm nhũ tương có thể là rất thấp. Vì vậy, kem này tốt hơn nên là sản phẩm không nhờn, không nhuộm màu và có thể rửa được với độ đặc phù hợp để tránh rò rỉ từ ống hoặc các vật chứa khác. Mono hoặc dibasic alkyl este mạch thẳng hoặc có nhánh như di-isoadipat, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của axit béo dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp của các este mạch nhánh được biết là Crodamol CAP có thể được sử dụng, ba este cuối cùng là ba este được ưu tiên hơn. Các hợp chất này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp tùy thuộc vào các tính chất được yêu cầu.

Theo cách khác, các lipid có điểm nóng chảy cao như parafin mềm màu trắng và/hoặc parafin lỏng hoặc dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng trong trực tràng có thể được trình bày dưới dạng thuốc đạn với nền thích hợp chứa, ví dụ, bơ ca cao hoặc salixylat.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng trong âm đạo có thể được trình bày dưới dạng thuốc đặt, tampon, kem, gel, bột nhão, bột hoặc chế phẩm xịt chứa các chất mang đã biết trong lĩnh vực này là thích hợp, ngoài hoạt chất.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, bằng cách tiêm, bao gồm qua da, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da), bao gồm các dung dịch tiêm chứa nước và không chứa nước, đẳng trương, không chứa chất gây sốt, vô khuẩn mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất bảo quản, chất ổn định, chất kìm khuẩn, và các chất tan làm cho dạng bào chế này đẳng trương với máu của người nhận dự kiến; và huyền phù vô khuẩn chứa nước và không chứa nước mà có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc, và liposom hoặc các hệ vi hạt khác được thiết kế để đưa hợp chất này đến các thành phần máu hoặc một hoặc nhiều cơ quan. Ví dụ về các tá dược lỏng đẳng trương thích hợp để sử dụng trong các dạng bào chế này bao gồm dung dịch tiêm natri clorua, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch tiêm Lactat Ringer. Thông thường, nồng độ của hoạt chất trong dung dịch là từ khoảng 1 ng/mL

đến khoảng 10 µg/mL, ví dụ từ khoảng 10 ng/ml đến khoảng 1 µg/mL. Các dạng bào chế này có thể được trình bày trong các hộp kín liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ, ống tiêm và lọ thủy tinh, và có thể được bảo quản trong điều kiện làm lạnh khô (đông khô) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước pha tiêm, ngay trước khi sử dụng. Huyền phù và dung dịch tiêm sử dụng ngay có thể được tạo ra từ bột, hạt và viên nén vô khuẩn. Các dạng bào chế có thể ở dạng liposom hoặc các hệ vi hạt khác được thiết kế để đưa hoạt chất vào các thành phần máu hoặc một hoặc nhiều cơ quan.

Liều

Sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là liều thích hợp của hợp chất, và các chế phẩm chứa hợp chất này, có thể thay đổi tùy theo từng bệnh nhân. Việc xác định liều tối ưu thường sẽ liên quan đến việc cân bằng mức lợi ích điều trị so với nguy cơ hoặc tác dụng phụ có hại bất kỳ. Mức liều được chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt tính của hợp chất cụ thể, đường sử dụng, thời gian sử dụng, tốc độ thải trừ của hợp chất, thời gian điều trị, các thuốc, hợp chất, và/hoặc nguyên liệu khác được sử dụng kết hợp, mức độ nghiêm trọng của tình trạng và loài, giới tính, tuổi, cân nặng, tình trạng, sức khỏe chung và tiền sử bệnh trước đó của bệnh nhân. Lượng hợp chất và đường sử dụng cuối cùng sẽ do bác sĩ, bác sĩ thú y hoặc bác sĩ lâm sàng quyết định, mặc dù nói chung, liều sẽ được lựa chọn để đạt được nồng độ khu trú tại vị trí tác dụng để đạt được hiệu quả mong muốn mà không gây ra tác dụng phụ có hại hoặc gây độc đáng kể.

Việc sử dụng có thể được thực hiện bằng một liều, liên tục hoặc ngắt quãng (ví dụ, bằng các liều chia nhỏ cách nhau các khoảng thời gian thích hợp) trong suốt quá trình điều trị. Các phương pháp xác định cách thức và liều sử dụng hiệu quả nhất đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và sẽ thay đổi theo dạng bào chế được sử dụng cho liệu pháp, mục đích của liệu pháp, (các) tế bào đích được điều trị và đối tượng đang được điều trị. Một hoặc nhiều lần sử dụng có thể được thực hiện với mức liều và khuôn mẫu được lựa chọn bởi bác sĩ điều trị, bác sĩ thú y hoặc bác sĩ lâm sàng.

Nói chung, liều thích hợp của hoạt chất nằm trong khoảng từ khoảng 100 ng đến khoảng 25 mg (thường là khoảng 1 µg đến khoảng 10 mg) trên mỗi kilogam thể trọng của đối tượng này mỗi ngày. Khi hoạt chất là muối, este, amit, tiền dược chất hoặc

tương tự, lượng được sử dụng được tính toán trên cơ sở hợp chất gốc và do đó khối lượng thực tế được sử dụng sẽ tăng lên tương ứng.

Theo một phương án, hoạt chất được sử dụng cho bệnh nhân theo phác đồ liều sau đây: khoảng 100 mg, 3 lần mỗi ngày.

Theo một phương án, hoạt chất được sử dụng cho bệnh nhân theo phác đồ liều sau đây: khoảng 150 mg, 2 lần mỗi ngày.

Theo một phương án, hoạt chất được sử dụng cho bệnh nhân theo phác đồ liều sau đây: khoảng 200 mg, 2 lần mỗi ngày.

Tuy nhiên, theo một phương án, hoạt chất này được sử dụng cho bệnh nhân theo phác đồ liều sau đây: khoảng 50 hoặc khoảng 75 mg, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày.

Theo một phương án, hoạt chất được sử dụng cho bệnh nhân theo phác đồ liều sau đây: khoảng 100 hoặc khoảng 125 mg, 2 lần mỗi ngày.

Điều trị

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây trong ngữ cảnh điều trị một tình trạng, thường liên quan đến phương pháp điều trị và liệu pháp, dù là người hay động vật (ví dụ, trong các ứng dụng thú y), trong đó đạt được một số tác dụng điều trị mong muốn, ví dụ, ức chế diễn biến của tình trạng, và bao gồm giảm tốc độ diễn biến, tạm ngừng tốc độ diễn biến, thoái lui tình trạng, cải thiện tình trạng và chữa khỏi tình trạng. Điều trị dưới dạng phương pháp phòng ngừa (nghĩa là, dự phòng, ngăn ngừa) cũng được bao gồm.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều trị," như được sử dụng ở đây, liên quan đến lượng hoạt chất, hoặc nguyên liệu, chế phẩm hoặc liều chứa hoạt chất, có hiệu quả để tạo ra một số tác dụng điều trị mong muốn, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, khi được sử dụng theo phác đồ điều trị mong muốn.

Tương tự, thuật ngữ "lượng có tác dụng dự phòng," như được sử dụng ở đây, liên quan đến lượng hoạt chất, hoặc nguyên liệu, chế phẩm hoặc liều chứa hoạt chất, mà có hiệu quả để tạo ra một số tác dụng dự phòng mong muốn, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, khi được sử dụng theo phác đồ điều trị mong muốn.

Đối tượng/bệnh nhân

Đối tượng/bệnh nhân này có thể là động vật, động vật có vú, động vật có vú có nhau thai, thú có túi (ví dụ, chuột túi, gấu túi Wombat), thú đơn huyết (ví dụ, thú mỏ vịt), động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột lang, chuột hamster, chuột cống, chuột nhắt), họ chuột (ví dụ, chuột nhắt), bộ thỏ (ví dụ, thỏ), loài chim (ví dụ, chim), họ chó (ví dụ, chó nhà), họ mèo (ví dụ, mèo), họ ngựa (ví dụ, ngựa), lợn (ví dụ, lợn nhà), cừu (ví dụ, cừu nhà), phân họ trâu bò (ví dụ, bò), động vật linh trưởng, simian (ví dụ, khỉ hoặc vượn), khỉ (ví dụ, khỉ đuôi sóc, khỉ đầu chó), vượn (ví dụ, khỉ đột, tinh tinh, đười ươi, vượn Gibbon), hoặc người.

Ngoài ra, đối tượng/bệnh nhân này có thể ở dạng phát triển bất kỳ của chúng, ví dụ, bào thai. Trong một phương án được ưu tiên, đối tượng/bệnh nhân này là người.

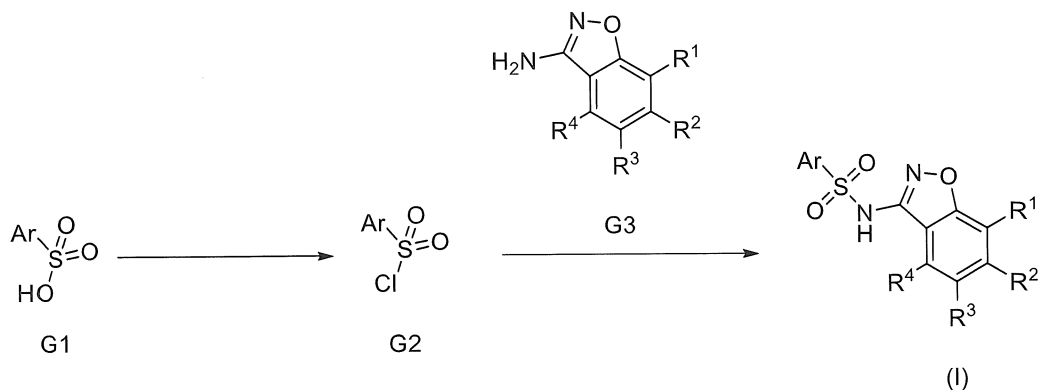
Phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp chung sau đây và sử dụng các quy trình được mô tả chi tiết trong phần ví dụ. Các điều kiện phản ứng được đề cập có tính minh họa và không làm giới hạn, ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể sử dụng một phạm vi rộng các phương pháp tổng hợp để tổng hợp các hợp chất mong muốn như, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp được mô tả trong tài liệu (ví dụ, nhưng không giới hạn ở March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, xuất bản lần thứ 7 hoặc Larock's Comprehensive Organic Transformations: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations).

Các hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp được trình bày dưới đây, trong đó các định nghĩa trên đây được áp dụng.

Quy trình tổng hợp chung 1

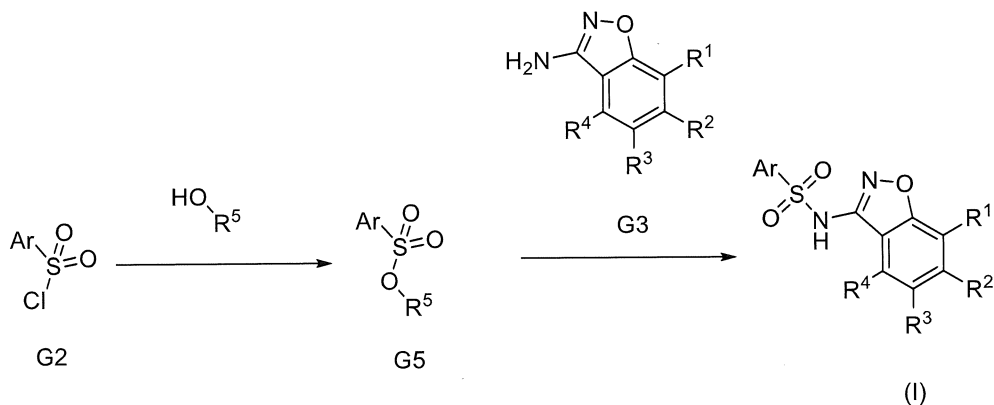
Sơ đồ 1A minh họa phản ứng tạo thành liên kết sulfonamid để tạo ra các hợp chất có cấu trúc I bằng cách tạo cặp hợp chất sulfonyl clorua có cấu trúc G2 thích hợp với amin bậc một hoặc bậc hai như benzisoxazol amin G3.



Sơ đồ 1A

Phương pháp tạo thành các sulfonamid này sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, nhưng bao gồm, ví dụ việc sử dụng bazơ thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, pyridin, LiHMDS, *n*-BuLi hoặc NaH và việc sử dụng các dạng được hoạt hóa của axit sulfonic như sulfonyl halogenua tương ứng. Sự tạo thành sulfonyl clorua có cấu trúc G2 từ axit tương ứng có cấu trúc G1 có thể đạt được bằng cách, ví dụ, sử dụng thionyl clorua hoặc xyanuric clorua.

Theo cách khác, dạng được hoạt hóa của axit sulfonic như, nhưng không giới hạn ở, pentafluorophenyl sulfonat este hoặc triclophenyl sulfonat este có cấu trúc G5 có thể được tạo cặp với amin bậc một hoặc bậc hai thích hợp, như benzisoxazol amin G3 (Sơ đồ 1B).

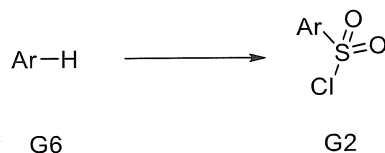


Sơ đồ 1B

Sự tạo thành sulfonat este trong G5 từ sulfonyl clorua G2 tương ứng và phenol thích hợp (R⁵ có thể là, ví dụ, pentafluorophenyl hoặc triclophenyl) có thể đạt được bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, pyridin hoặc triethylamin. Phương pháp tạo thành sulfonamid trong I sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ việc sử dụng bazơ thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, LiHMDS.

Quy trình tổng hợp chung 2

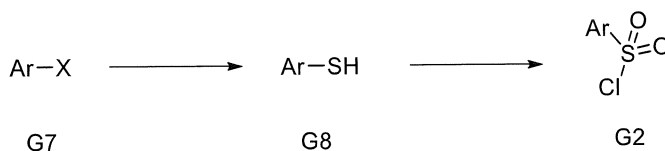
Sơ đồ 2A minh họa phản ứng tạo thành sulfonyl clorua như G2, dưới dạng nhóm thế mà là một phần của Ar.



Sơ đồ 2A

Điều này có thể đạt được bằng cách cho hợp chất aryl thích hợp có cấu trúc G6 phản ứng với, ví dụ, nhưng không giới hạn ở axit closulfonic. Theo cách khác, hợp chất aryl G6 có thể được xử lý lần lượt bằng bazơ, như, nhưng không giới hạn ở, *n*-BuLi, và lưu huỳnh dioxit để tạo ra liti arylsulfinat mà được oxy hóa thêm bằng, ví dụ, sulfuryl clorua để tạo ra sulfonyl clorua mong muốn G2. Sản phẩm G2 có thể được tách ra bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc có thể được tạo thành *in situ* và được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

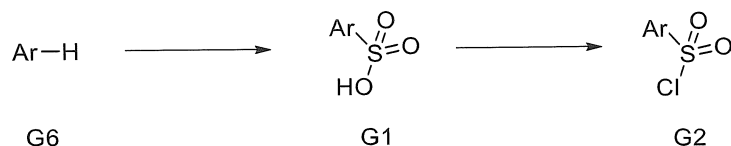
Ngoài ra, sulfonyl clorua G2 có thể được tạo thành từ aryl thiol có cấu trúc G8 được minh họa trong Sơ đồ 2B.



Sơ đồ 2B

Phương pháp tạo thành G2 bao gồm, ví dụ, sử dụng chất oxy hóa thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, hydro peroxit và kali nitrat khi có mặt nguồn clorua như, nhưng không giới hạn ở, clotrimetylsilan hoặc thionyl clorua. Thiol có cấu trúc G8 có thể được tổng hợp từ hợp chất có cấu trúc G7 trong đó (X) có thể là halogen bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm nhưng không giới hạn ở phản ứng thế ái nhân khi có mặt hoặc vắng mặt kim loại chuyển tiếp.

Theo cách khác, phản ứng sulfonat hóa hợp chất aryl như G6 có thể tạo ra axit sulfonic tương ứng có cấu trúc G1. Điều này có thể đạt được bằng chất phản ứng thích hợp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ lưu huỳnh trioxit hoặc axit sulfuric.

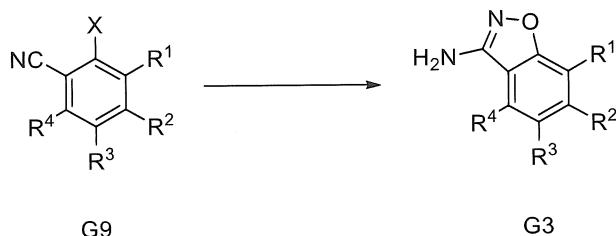


Sơ đồ 2C

Axit sulfonic G1 có thể được chuyển hóa thành sulfonyl clorua G2 bằng các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng hợp chung 1, Sơ đồ 1A.

Quy trình tổng hợp chung 3

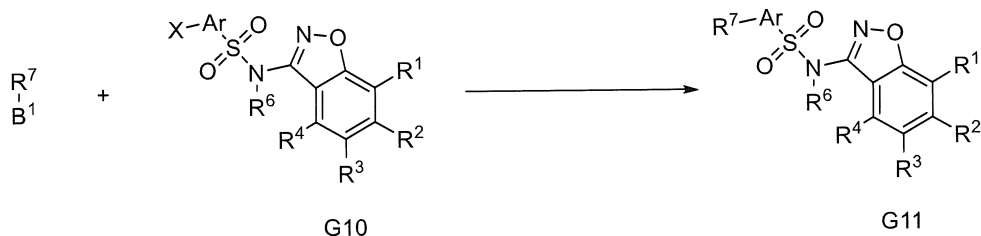
Sơ đồ 3A minh họa phản ứng tạo thành benzisoxazol amin như G3 từ aryl nitril với nhóm thế ortho X, như cấu trúc G9. Nhóm (X) có thể là, nhưng không bị giới hạn ở, halogen như nhóm clo hoặc flo và được chọn thích hợp cho phản ứng được sử dụng.



Sơ đồ 3A

Ví dụ, nguyên liệu khởi đầu G9 có thể được cho phản ứng với oxim như, nhưng không giới hạn ở, axeton oxim hoặc với, ví dụ, axit axetohydroxamic, khi có mặt bazơ thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, kali *tert*-butoxit, để tạo thành benzisoxazol amin G3.

Quy trình tổng hợp chung 4

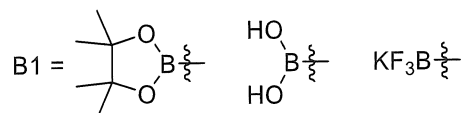


Sơ đồ 4A

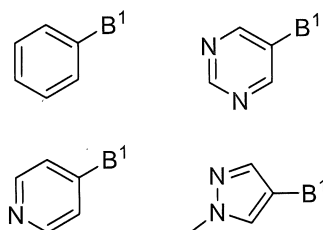
Sơ đồ 4A minh họa phản ứng đưa nhóm R⁷ vào hợp chất có cấu trúc G10 (trong đó R⁶ là H hoặc nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở 2,4-dimethoxybenzyl (DMB); các phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ này sẽ được biết đến

với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4)), dưới dạng nhóm thế mà là một phần của Ar. Điều này có thể đạt được bằng cách sử dụng phản ứng tạo cặp thích hợp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, phản ứng tạo cặp Suzuki. Các nhóm R^7B^1 và X được chọn thích hợp cho phản ứng tạo cặp được sử dụng. Ví dụ, trong trường hợp của phản ứng tạo cặp Suzuki, (X) có thể là halogen, triflat hoặc nhóm thích hợp khác và B^1 là hợp chất bo thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit boronic hoặc boronat este.

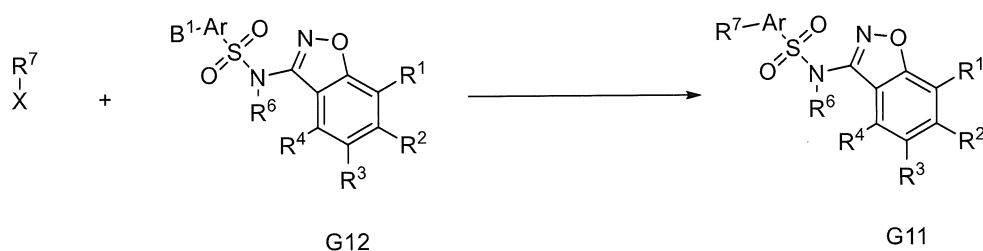
Ví dụ về B^1 có thể được sử dụng trong phản ứng tạo cặp Suzuki bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm được trình bày dưới đây.



Các loại hợp chất R^7B^1 mà có thể được sử dụng trong phản ứng tạo cặp Suzuki bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất được trình bày dưới đây.



Ngoài sơ đồ 4A, vị trí của (X) và (B^1) có thể được đảo ngược như được trình bày dưới đây trong sơ đồ 4B, để tạo ra cùng một hợp chất cuối cùng G11. Tương tự với sơ đồ 2A, các nhóm được ký hiệu bằng R^7X và B^1 được chọn thích hợp cho phản ứng tạo cặp được sử dụng. Ví dụ, trong trường hợp của phản ứng tạo cặp Suzuki (X) có thể là halogen, triflat hoặc nhóm thích hợp khác và B^1 là hợp chất bo thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit boronic hoặc este boronat.

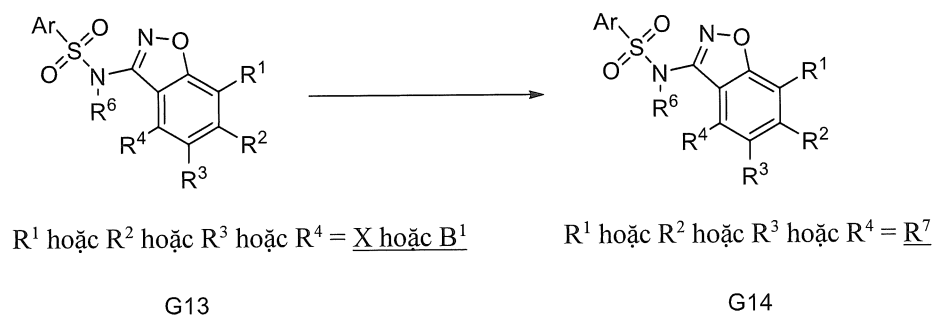


Sơ đồ 4B

Nhiều loại phản ứng tạo cặp khác nhau không phải phản ứng tạo cặp Suzuki có thể được sử dụng để đưa nhóm R^7 vào, như, ví dụ, phản ứng tạo cặp được xúc tác bởi

kim loại chuyển tiếp hoặc ví dụ, các hợp chất thiếc (phản ứng kiểu Stille) và kẽm (phản ứng kiểu Negishi). Ngoài ra, phản ứng tạo cặp kiểu Chan-Lam có thể được sử dụng khi nhóm (X) là ví dụ, nhưng không giới hạn ở, phenol (O-H) hoặc amin bậc một hoặc bậc hai ($R'R''N-H$).

Sự chuyển tiếp được mô tả trong sơ đồ 4A và 4B cũng có thể được thực hiện với nhóm thế R^1 , R^2 , R^3 hoặc R^4 trên gốc benzisoxazol trong cấu trúc G13, được trình bày bởi sơ đồ 4C dưới đây.

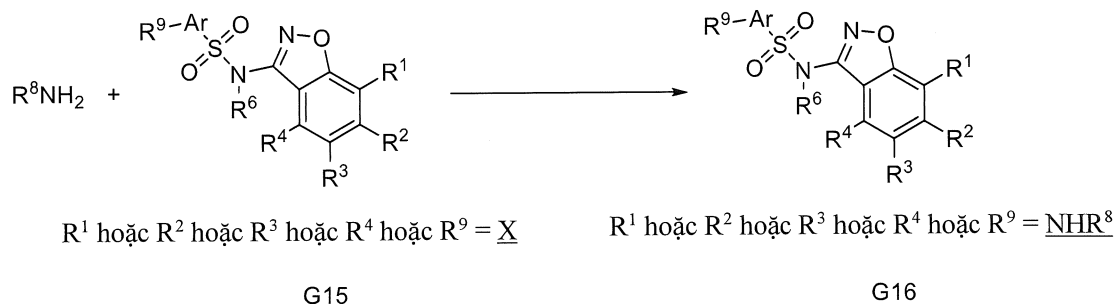


Sơ đồ 4C

Ngoài ra, nhóm thế R^7 có thể được đưa vào trước khi tạo thành sulfonamid và benzisoxazol trên tiền chất nitril G9 (khi R^1 hoặc R^2 hoặc R^3 hoặc $R^4 = X$ hoặc B^1) trong Quy trình tổng hợp chung 3, Sơ đồ 3D.

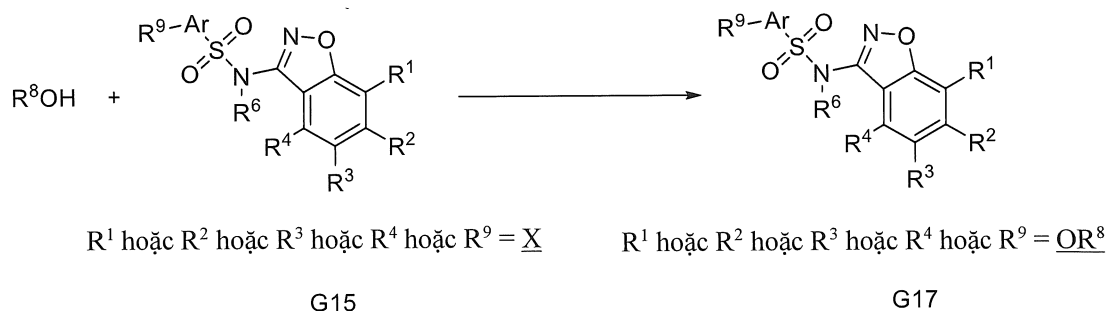
Quy trình tổng hợp chung 5

Sơ đồ 5A minh họa việc bổ sung nhóm R^8 liên kết nitơ, dưới dạng nhóm thế mà là một phần của Ar hoặc trên gốc benzisoxazol để tạo ra hợp chất có cấu trúc G16. Điều này có thể đạt được bằng cách sử dụng phản ứng tạo cặp thích hợp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phản ứng thế $SnAr$ hoặc phản ứng tạo cặp Buchwald. Nhóm được ký hiệu là (X) có thể là, nhưng không giới hạn ở, halogen và được chọn thích hợp cho phản ứng tạo cặp được sử dụng.



Sơ đồ 5A

Theo cách khác, để tổng hợp các hợp chất được liên kết ete, phương pháp tương tự có thể được sử dụng như được thể hiện trong sơ đồ 5B. Điều này có thể đạt được bằng cách sử dụng phản ứng tạo cặp thích hợp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phản ứng tạo cặp kiểu SnAr hoặc Ullman để tạo ra các hợp chất có cấu trúc G17.

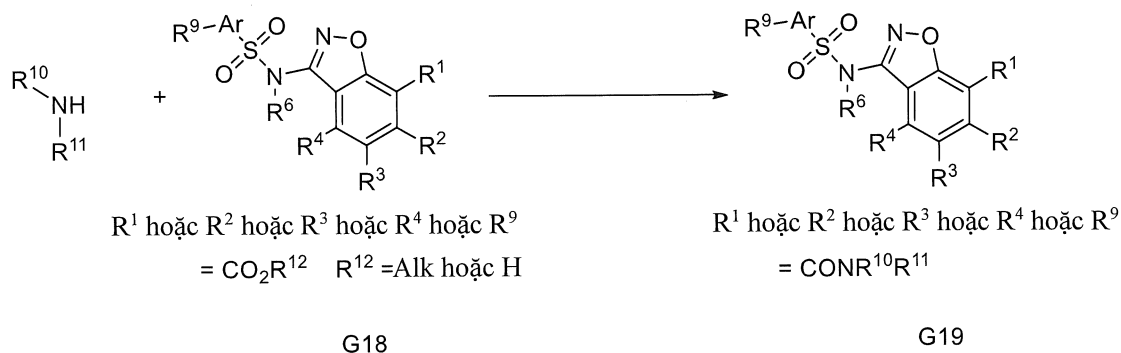


Sơ đồ 5B

Cả hai phản ứng tạo cặp trên đây cũng có thể được đảo ngược, sao cho nhóm được đưa vào là $\text{R}^8\text{-X}$.

Ngoài ra, nhóm thế OR^8 hoặc NHR^8 có thể được đưa vào trước khi tạo thành sulfonamid và benzisoxazol trên tiền chất nitril G9 (khi R^1 hoặc R^2 hoặc R^3 hoặc $\text{R}^4 = \text{X}$) trong Quy trình tổng hợp chung 3, Sơ đồ 3D.

Quy trình tổng hợp chung 6



Sơ đồ 6A

Sơ đồ 6A minh họa việc bổ sung amin ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) để tạo thành amit tương ứng, dưới dạng nhóm thế là một phần của Ar hoặc trên gốc benzisoxazol để tạo ra hợp chất có cấu trúc G19. Điều này có thể đạt được bằng cách tạo cặp axit carboxylic thích hợp với amin bậc một hoặc amin bậc hai $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$. Phương pháp tạo thành các amit này sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ, sử dụng các chất phản ứng như HATU, HBTU, T3P và EDCI/HOBt, và sử dụng các dạng được

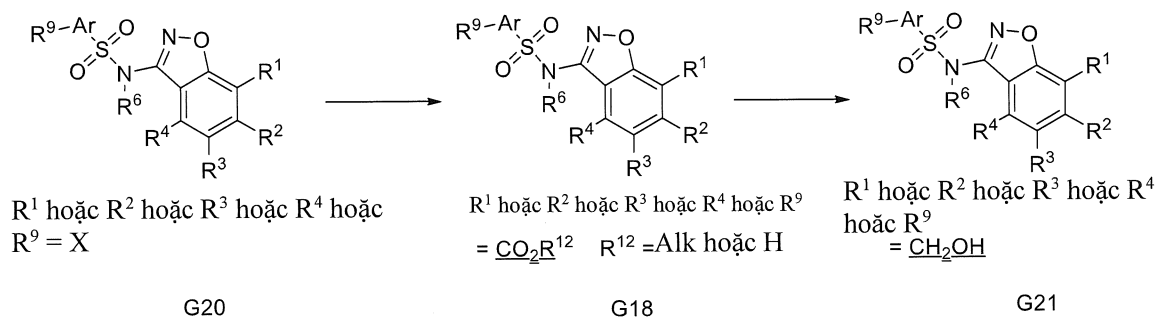
hoạt hóa của axit carboxylic như axyl halogenua, hỗn hợp anhydrit hoặc *N*-hydroxysuxinimit este. Amit G19 cũng có thể được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất este (khi $R^{12} = \text{Alk}$, như, nhưng không giới hạn ở, metyl hoặc etyl). Sự tạo thành axit carboxylic (khi $R^{12} = \text{H}$) từ este tương ứng có thể đạt được bằng, ví dụ, phản ứng thủy phân với bazơ như hydroxit kim loại kiềm hoặc axit, ví dụ, dung dịch nước axit hydrocloric.

Từ hợp chất amit G19, các chuyển hóa tiếp theo có thể được thực hiện, như, nhưng không giới hạn ở, phản ứng khử amit để tạo thành amin hoặc hydrat hóa amit để tạo thành nitril. Các phương pháp thực hiện các chuyển hóa này sẽ được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Ngoài ra, amit $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ có thể được đưa vào trước khi tạo thành sulfonamid và benzisoxazol trên tiền chất nitril G9 (khi R^1 hoặc R^2 hoặc R^3 hoặc $R^4 = \text{CO}_2\text{R}^{12}$, $R^{12} = \text{Alk}$ hoặc H) trong Quy trình tổng hợp chung 3, Sơ đồ 3D.

Quy trình tổng hợp chung 7

Sự chuyển hóa của (X) trong cấu trúc G20 trong sơ đồ 7A thành este trong cấu trúc G18 ($R^{12} = \text{Alkyl}$, như metyl hoặc etyl) sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ phản ứng cacbonyl hóa mà có thể đạt được bằng cách sử dụng cacbon monoxit khi có mặt chất xúc tác là kim loại chuyển tiếp như, nhưng không giới hạn ở, $\text{PdCl}_2\text{dppf.DCM}$; và dung môi rượu như, nhưng không giới hạn ở, metanol hoặc etanol. Phản ứng tạo thành axit carboxylic trong cấu trúc G18 ($R=\text{H}$) có thể đạt được bằng, ví dụ, phản ứng thủy phân với bazơ như hydroxit kim loại kiềm hoặc axit, ví dụ, dung dịch nước axit hydrocloric.



Sơ đồ 7A

Este hoặc axit G18 trong sơ đồ 7A có thể được khử thành hợp chất hydroxyl như cấu trúc G21. Các phương pháp thực hiện các chuyển hóa này sẽ được biết đối với

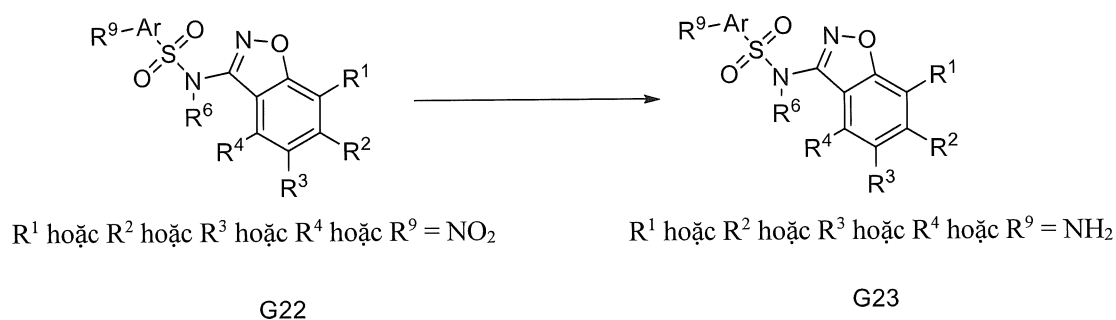
người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bao gồm, ví dụ, sử dụng các chất khử như liti nhôm hydrua (đối với este và axit carboxylic) và boran (đối với axit carboxylic).

Từ hợp chất hydroxyl G21, các chuyển hóa tiếp theo có thể được thực hiện, như, nhưng không giới hạn ở, các phản ứng Mitsunobu hoặc phản ứng thế ái nhân. Các phương pháp thực hiện các chuyển hóa này sẽ được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Ngoài ra, nhóm este có thể được đưa vào trước khi tạo thành sulfonamit và benzisoxazol trên tiền chất nitril G9 (khi R^1 hoặc R^2 hoặc R^3 hoặc $R^4 = X$) trong Quy trình tổng hợp chung 3, sơ đồ 3D.

Quy trình tổng hợp chung 8

Sơ đồ 8A minh họa phản ứng khử nhóm nitro trong cấu trúc G22 để tạo thành amin tương ứng trong cấu trúc G23, dưới dạng nhóm thế mà là một phần của Ar hoặc trên gốc benzisoxazol.



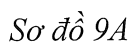
Sơ đồ 8A

Phản ứng khử nhóm nitro thành amin bậc một G23 sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm nhưng không bị giới hạn ở việc sử dụng các điều kiện khử như kim loại chuyển tiếp (Fe, In, Zn) khi có mặt HCl, hydro hóa khi có mặt kim loại chuyển tiếp hoặc chất xúc tác là kim loại chuyển tiếp.

Từ hợp chất amin G23, các chuyển hóa tiếp theo có thể được thực hiện, như, nhưng không giới hạn ở, tạo liên kết amit. Các phương pháp để thực hiện các chuyển hóa này là tương tự với các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng hợp chung 6.

Ngoài ra, nhóm amin có thể được đưa vào trước khi tạo thành sulfonamit và benzisoxazol trên tiền chất nitril G9 (khi R^1 hoặc R^2 hoặc R^3 hoặc $R^4 = \text{NO}_2$) trong Quy trình tổng hợp chung 3, Sơ đồ 3D.

Sơ đồ 9A minh họa việc đưa nhóm nitril vào cấu trúc G25, dưới dạng nhóm thế mà là một phần của Ar hoặc trên gốc benzisoxazol.



Các phương án ưu tiên sau đây có thể áp dụng cho tất cả các khía cạnh của sáng chế như được mô tả trên đây, hoặc có thể liên quan đến một khía cạnh. Các phương án ưu tiên này có thể được kết hợp với nhau trong tổ hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 có thể là H. Trong một số phương án này, một trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 là H. Trong phương án khác trong số các phương án này, hai trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 là H. Trong phương án khác trong số các phương án này, ba trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 là H.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R^1, R^2, R^3 và R^4 không phải là H.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 có thể là C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng:

hydroxy,

C₁₋₂ alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo

NH₂,
 phenyl,
 C₅₋₆ heteroaryl,
 C₁₋₄ alkyl carbamoyl,
 axylamido, hoặc
 một hoặc nhiều nhóm flo.

Trong các phương án này, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là C₁₋₃ alkyl. Ngoài ra, trong các phương án này, nhóm C₁₋₃ alkyl có thể là metyl, etyl hoặc propyl. Các nhóm này có thể không được thế. Các nhóm này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo, và có thể được perflo hóa, ví dụ CF₃, C₂F₅. Các nhóm này có thể được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm flo. Trong một số phương án, các nhóm này có thể được thế bằng một; một hoặc hai; hoặc một, hai hoặc ba nhóm flo.

Nếu nhóm alkyl được thế, nhóm thế có thể được chọn từ:

- (i) hydroxy; hoặc
- (ii) C₁₋₂ alkoxy không được thế, nghĩa là, metoxy, etoxy; hoặc C₁₋₂ alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo, ví dụ -OCH₂F, -OCH₂CF₃; hoặc
- (iii) NH₂; hoặc
- (iv) phenyl; hoặc
- (v) C₅₋₆ heteroaryl, ví dụ N-pyrazolyl; hoặc
- (vi) C₁₋₄ alkyl carbamoyl, ví dụ NHC(O)Me; hoặc
- (vii) axylamido, ví dụ NHCO₂Me.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl hoặc bằng một trong nhiều nhóm flo. Trong các phương án này, nhóm C₁₋₃ alkoxy có thể là metoxy, etoxy hoặc propyloxy. Các nhóm này có thể không được thế. Các nhóm này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo, và có thể được perflo hóa, ví dụ OCF₃, OC₂F₅. Các nhóm này có thể được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm flo. Trong một số phương án, các nhóm này có thể được thế bằng một; một hoặc hai; hoặc một, hai hoặc ba nhóm flo. Nhóm alkoxy có thể được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl. Do đó toàn bộ nhóm này có thể là OCH₂(xyclopropyl).

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là C₃₋₆ xycloalkyl. Trong các phương án này, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl có thể là xyclopropyl,

xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Cụ thể là, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl có thể là xyclopropyl.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là halo. Trong các phương án này, nhóm halo có thể là flo, clo, brom hoặc iot.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là COR^C, trong đó R^C được chọn từ NR^{N1}R^{N2}, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và methyl. Trong các phương án này, nhóm này có thể được chọn từ C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ và C(O)N(CH₃)₂.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là xyano, NH₂, NO₂. Trong một số phương án này ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là xyano. Trong các phương án khác của các phương án này, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là NH₂. Trong các phương án khác của các phương án này, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là NO₂.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl, các nhóm này tùy ý được thế bằng methyl, xyano, hydroxy hoặc metoxy. Trong một số phương án này, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là phenyl. Trong các phương án khác của các phương án này, ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ có thể là C₅₋₆ heteroaryl, Ví dụ oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl và pyrimidinyl. Nhóm phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl có thể không được thế. Trong một số phương án, nhóm phenyl có thể được thế bằng methyl, xyano hoặc metoxy. Trong một số phương án, nhóm C₅₋₆ heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm methyl, sao cho toàn bộ nhóm này là, ví dụ, dimethylpyrazolyl hoặc N-methylpyrazolyl.

Theo một số phương án, R⁴ là metoxy.

Theo một số phương án, R⁴ là metoxy, R² là CH₂OCH₃ hoặc CH₂OCH₂CH₃ và R¹ và R³ là H.

Theo một số phương án, R⁴ là metoxy, R² là phenyl, tùy ý được thế bằng methyl hoặc metoxy, và R¹ và R³ là H.

Theo một số phương án, R⁴ là metoxy, R² là C₅₋₆ heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl.

Theo một số phương án, R⁴ là metoxy và R¹, R² và R³ là H.

Theo một số phương án, R⁴ là clo, R² là C₁₋₃ alkyl hoặc brom, và R¹ và R³ là H.

Theo một số phương án, R⁴ là clo và R¹, R² và R⁴ là H.

Theo một số phương án, R^3 là C_{1-3} alkyl và R^1 , R^2 và R^4 là H.

Ar

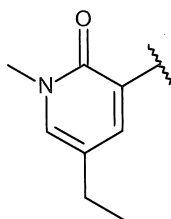
Ar được chọn từ nhóm phenyl, naptyl và C_{5-10} heteroaryl, mà có thể không được thể hoặc được thể.

Theo một số phương án, *Ar* là phenyl.

Theo một số phương án, *Ar* là naptyl.

Theo một số phương án, *Ar* là nhóm C_{5-10} heteroaryl. Nhóm C_{5-10} heteroaryl có thể được chọn từ: quinolinyl, benzothiazolyl, quinoxaliny, benzooxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuran và benzotriazolyl. Trong một số phương án này, *Ar* là quinolinyl hoặc benzothiazolyl.

Theo một số phương án, *Ar* là nhóm:



Theo một số phương án, nhóm thế cho *Ar* là C_{1-4} alkyl, tùy ý được thể bằng hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , C_{1-4} alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo. Trong các phương án này, nhóm C_{1-4} alkyl có thể là metyl, etyl, propyl hoặc butyl. Các nhóm này có thể không được thể. Các nhóm này có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm flo, và có thể được perflo hóa, ví dụ CF_3 , C_2F_5 . Nếu nhóm alkyl được thể, nhóm thể có thể được chọn từ:

(i) hydroxy; hoặc

(ii) C_{1-2} alkoxy, nghĩa là metoxy, etoxy; hoặc

(iii) NH_2 ; hoặc

(iv) C_{1-4} alkyl carbamoyl, ví dụ $NHC(O)CH_3$.

Theo một số phương án, nhóm thế cho *Ar* là C_{3-6} xycloalkyl. Trong các phương án này, nhóm C_{3-6} xycloalkyl có thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Cụ thể là, nhóm C_{3-6} xycloalkyl có thể là xyclohexyl.

Theo một số phương án, nhóm thế cho *Ar* là hydroxy; xyano; $NR^{N3}R^{N4}$, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido. Trong một số phương án này, nhóm thế có thể là hydroxy. Trong phương án khác trong số các

phương án này, nhóm thế có thể là xyano. Trong phương án khác trong số các phương án này, nhóm thế có thể là $\text{NR}^{\text{N}^3}\text{R}^{\text{N}^4}$, trong đó R^{N^3} và R^{N^4} được chọn độc lập từ H và methyl - do đó nhóm thế có thể là NH_2 , NHCH_3 hoặc $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Trong phương án khác trong số các phương án này, nhóm thế có thể là axylamido, như NHCO_2CH_3 .

Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là halo. Trong các phương án này, nhóm halo có thể là flo, clo, brom hoặc iot.

Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, hoặc bằng một trong nhiều nhóm flo. Trong các phương án này, nhóm C_{1-3} alkoxy có thể là metoxy, etoxy hoặc propyloxy. Các nhóm này có thể không được thế. Các nhóm này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo, và có thể được perflo hóa, ví dụ OCF_3 , OC_2F_5 . Nhóm alkoxy có thể được thế bằng hydroxyl, sao cho toàn bộ nhóm này là, ví dụ, $\text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$. Nhóm alkoxy có thể được thế bằng $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, sao cho toàn bộ nhóm này là, ví dụ, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. Nhóm alkoxy có thể được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl, sao cho toàn bộ nhóm này có thể là, ví dụ, $\text{OCH}_2(\text{xyclopropyl})$. Nhóm alkoxy có thể được thế bằng phenyl, sao cho toàn bộ nhóm này là, ví dụ, benzyloxy. Nhóm alkoxy có thể được thế bằng C_{5-6} heteroaryl, ví dụ pyridyl, pyrazolyl, sao cho toàn bộ nhóm này là, ví dụ, $\text{OCH}_2(\text{N-methylpyrazolyl})$ hoặc $\text{OCH}_2(\text{metoxyypyridyl})$.

Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là phenoxy, tùy ý được thế bằng flo. Trong một số phương án này, nhóm thế có thể là phenoxy. Trong các phương án khác của các phương án này, nhóm thế có thể là $\text{OC}_6\text{H}_4\text{F}$.

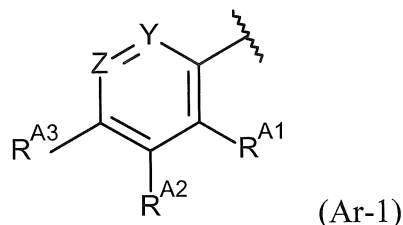
Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl. Trong một số phương án này, nhóm thế là phenyl. Trong các phương án khác của các phương án này, nhóm thế có thể là C_{5-6} heteroaryl, như oxazolyl hoặc N-pyrazolyl.

Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là SF_5 hoặc SO_2CH_3 . Trong một số phương án này, nhóm thế là SF_5 . Trong các phương án khác của các phương án này, nhóm thế là SO_2Me .

Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y-}$, trong đó Y là O hoặc CH_2 , và n là 2 hoặc 3. Nhóm thế này là đặc biệt thích hợp khi Ar là phenyl, và tạo thành vòng dung hợp không no một phần với phenyl. Do đó, Ar có thể là tetralinyl (nghĩa là, xyclohexan dung hợp), indanyl (nghĩa là, xyclopentan dung hợp), chromanyl (nghĩa là, tetrahydropyran dung hợp) hoặc dihydrobenzofuranyl.

Theo một số phương án, nhóm thế cho Ar là C₁₋₄ alkyl este. Trong một số phương án này, nhóm thế là C(O)OCH₃. Trong các phương án khác của các phương án này, nhóm thế là C(O)OC(CH₃)₃.

Một số phương án của Ar có thể được thể hiện bằng công thức (Ar-1):



trong đó Y là N hoặc C-R^{A4}, và Z là N hoặc C-R^{A5}; và

R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4} (nếu có) và R^{A5} (nếu có) được chọn độc lập từ H và các nhóm thế tùy ý cho Ar.

Theo một số phương án, R^{A2} là etyl.

Theo một số phương án, R^{A3} được chọn từ xycloalkyl; phenoxy; phenyl; C₅₋₆ heteroaryl; SF₅; và SO₂CH₃.

Theo một số phương án, Ar là 5-ethyl-2-metoxyphenyl.

Theo một số phương án, Ar là 5-CF₃-2-metoxyphenyl.

Theo một số phương án, Ar là 2,6-dimetoxyphenyl.

Theo một số phương án, Ar là quinoliny. Các hợp chất này có thể thể hiện hoạt tính chọn lọc kháng lại HBO1.

Theo một số phương án, R⁴ là metoxy, R² được chọn từ CH₂O CH₃, CH₂O CH₂CH₃ và phenyl được thể tùy ý, và Ar là 2,6-dimetoxybenzen. Các hợp chất này có thể thể hiện hoạt tính riêng kháng MOZ và MORF. Các hợp chất, trong đó R² được chọn từ CH₂OCH₃ và CH₂OCH₂CH₃ có thể thể hiện hoạt tính chọn lọc kháng MOZ và MORF.

Theo một số phương án, đối với các hợp chất trong đó R¹, R², R³ và R⁴ là H, thì Ar không phải là 4-aminophenyl.

Theo một số phương án, đối với các hợp chất trong đó R¹, R², R³ và R⁴ là H, thì Ar không phải là 2,4,6-trimetylphenyl.

Theo một số phương án, đối với các hợp chất trong đó R¹, R² và R⁴ là H, và R³ là CF₃, thì Ar không phải là 2-(difluorometoxy)phenyl.

Theo một số phương án, đối với các hợp chất trong đó R¹, R², R³ và R⁴ là H, thì Ar không phải là 4-flo-3-metyl-phenyl.

Theo một số phương án, đối với các hợp chất trong đó R^1 , R^2 và R^3 là H, và R^4 là metoxy, thì Ar không phải là naphyl không được thế.

Các hợp chất được quan tâm đặc biệt bao gồm các hợp chất được trình bày trong phần ví dụ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây chỉ được cung cấp để minh họa cho sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, như được mô tả ở đây.

Các từ viết tắt

Để thuận tiện, nhiều gốc hóa học được thể hiện bằng cách sử dụng các từ viết tắt đã được biết rõ, bao gồm nhưng không giới hạn ở, methyl (Me), ethyl (Et), *N*-propyl (nPr), isopropyl (iPr), *N*-butyl (nBu), *tert*-butyl (tBu), phenyl (Ph), benzyl (Bn), metoxy (MeO), etoxy (EtO), trimethylsilyl (TMS), và axetyl (Ac).

Để thuận tiện, nhiều hợp chất hóa học được thể hiện bằng cách sử dụng các từ viết tắt đã được biết rõ, bao gồm nhưng không giới hạn ở, metanol (MeOH), metanol được đơteri hóa (metanol- d_4) ethanol (EtOH), isopropanol (*i*-PrOH), ethyl axetat (EtOAc), axit axetic (AcOH), axetonitril (MeCN hoặc ACN), diclometan (metylen clorua, DCM), axit trifloaxetic (TFA), *N,N*-dimetylformamit (DMF), tetrahydrofuran (THF), dimetylsulfoxit (DMSO), *N*-metyl-2-pyrrolidon (NMP), axeton được đơteri hóa (axeton- d_6), cloroform được đơteri hóa (CDCl₃), dimetylsulfoxit được đơteri hóa (DMSO- d_6), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf), trietylamin (Et₃N hoặc TEA), *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA hoặc DIEA), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene diclopaladi (II) (PdCl₂(dppf)), *trans*-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (PdCl₂(PPh₃)₂), tris(dibenzylideneaxeton) dipaladi(0) (Pd₂(dba)₃), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (Pd(PPh₃)₄), 2,4-dimetoxybenzyl (DMB), ete dầu hỏa (Pet. ether), liti bis(trimetylsilyl)amit (LHMDS hoặc LiHMDS), kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS), natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS), *n*-butylliti (*n*-BuLi), *N*-bromsuxinimit (NBS), *N*-closuxinimit (NCS), pyridin *p*-toluensulfonat (PPTS), azobisisobutyronitril (AIBN), *tetrametyletylendiamin* (TMEDA), *tert*-butyldimetylsilyl clorua (TBSCl), tetra-*n*-butylamoni florua (TBAF), và diisopropyl azodicarboxylat (DIAD).

Ngoài ra, TLC đề cập đến sắc ký lớp mỏng.

Các từ viết tắt khác: thời gian lưu (rt hoặc R_t), phút (phút), giờ (h), nhiệt độ phòng (RT), đậm đặc (conc.), khí quyển (atm), dung dịch nước (aq.), bão hòa (sat.), eq (đương lượng).

Chi tiết thử nghiệm chung

Trừ khi có quy định khác các quy trình tổng quát sau đây được áp dụng. Phổ ^1H NMR được ghi lại trên thiết bị Bruker Ultrashield Plus (400 MHz) hoặc Bruker AVANCE III (400 MHz). Độ bội tín hiệu được ký hiệu bằng các từ viết tắt sau đây: s, vạch đơn; d, vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; p, vạch năm; dd, hai vạch đôi; dt, hai vạch ba; tt, ba vạch ba; br, rộng; m, nhiều vạch. Tất cả các hằng số tạo cặp quan sát được, J , được báo cáo theo Hertz (Hz). Các proton trao đổi được không phải luôn quan sát thấy.

Số liệu LCMS được tạo ra bằng cách sử dụng thiết bị Agilent 6100 Series Single Quad (LCMS-A), Agilent 1260 Infinity Series UPLC/MS (LCMS-B), Agilent 1200 (LCMS-C và LCMS-D), Waters 2695 alliance (LCMS-E), Agilent 6120 Single Quad (LCMS-F) hoặc HPLC-MS hướng khối lượng. Các đồng vị clo được báo cáo là ^{35}Cl , các đồng vị brom được báo cáo là ^{79}Br hoặc ^{81}Br hoặc cả hai $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$.

LCMS phương pháp A (LCMS-A):

Thiết bị: Agilent 6100 Series Single Quad LC/MS

Agilent 1200 Series HPLC

Bơm: bơm tứ phân 1200 Series G1311A

Thiết bị lấy mẫu tự động: Thiết bị lấy mẫu tự động được ổn nhiệt 1200 Series G1329A

Máy dò: Máy dò bước sóng thay đổi 1200 Series G1314B

Điều kiện LC:

Phân tích HPLC pha đảo

Cột: Luna C8 (2) $5\ \mu\text{m}$ $50 \times 4,6\ \text{mm}$ 100 Å

Nhiệt độ cột: 30°C

Thể tích cột: $5\ \mu\text{L}$

Dung môi A: Nước 0,1% Axit Formic

Dung môi B: MeCN 0,1% Axit Formic

Gradient: 5-100% dung môi B trong 10 phút

Phát hiện: 254 nm hoặc 214 nm

Các điều kiện MS:

Nguồn ion: Mạch bốn cực

Chế độ ion: Multimode-ES

Nhiệt độ khí làm khô: 300°C

Nhiệt độ máy hóa hơi: 200°C

Điện thế mao quản (V): 2000 (dương)

Điện thế mao quản (V): 4000 (âm)

Khoảng quét: 100-1000

Kích thước bước: 0,1 giây

Thời gian thu nhận: 10 phút

LCMS phương pháp B (LCMS-B):

Thiết bị: Agilent 1260 Infinity Series UPLC/MS

Bơm: Bơm nhị phân 1260 Infinity G1312B

Thiết bị lấy mẫu tự động: 1260 Infinity G1367E 1260 HiP ALS

Máy dò: 1290 Infinity G4212A 1290 DAD

Điều kiện LC:

Phân tích HPLC pha đảo

Cột: Poroshell 120 EC-C18 2,7 μm 50 $\times$ 3,0 mm

Nhiệt độ cột: 35°C

Thể tích cột: 1 μL

Dung môi A: Nước 0,1% Axit Formic

Dung môi B: MeCN 0,1% Axit Formic

Gradient: 5-100% dung môi B trong 3,8 phút

Phát hiện: theo dõi ở 254 nm và 214 nm

Các điều kiện MS:

Nguồn ion: Mạch bốn cực

Chế độ ion: API-ES

Nhiệt độ khí làm khô: 350°C

Điện thế mao quản (V): 3000 (dương)

Điện thế mao quản (V): 3000 (âm)

Khoảng quét: 100-1000

Kích thước bước: 0,1 giây

Thời gian thu nhận: 5 phút

LCMS phương pháp C (LCMS-C):

Kiểu LC: Agilent 1200

(Loại bơm: Bơm nhị phân, loại máy dò: DAD)

Kiểu MS: Bộ tứ cực Agilent G6110A

Điều kiện LC:

Cột: Xbridge-C18, 2,5 μm , 2,1 $\times$ 30 mm

Nhiệt độ cột: 30°C

Thu nhận bước sóng: 214nm, 254nm

Pha động: A: dung dịch nước HCOOH 0,07%, B: MeOH

Các điều kiện MS:

MS: Nguồn ion: ES+ (hoặc ES-) khoảng MS: 50 - 900 m/z

Điện thế phân mảnh: 60 Lưu lượng khí làm khô: 10 L/phút

Áp suất máy phun sương: 35 psi Nhiệt độ khí làm khô: 350°C

Vcap: 3,5 kV

Bảng gradien:

Lưu lượng (mL/phút)	T (phút)	A (%)	B (%)
0,5	0,0	70	30
0,5	0,2	70	30
0,5	1,8	5	95
0,5	2,4	5	95

0,5	2,6	70	30
0,5	3,5	70	30

Chuẩn bị mẫu:

Mẫu được hòa tan trong metanol, nồng độ khoảng 0,11 - 1 mg/mL, sau đó được lọc qua đầu lọc xylanh với 0,22 μm . (Thể tích tiêm: 1 - 10 μL)

LCMS phương pháp D (LCMS-D):

Kiểu LC: Agilent 1200

(Loại bơm: Bơm nhị phân, loại máy dò: DAD)

Kiểu MS: Bộ tứ cực Agilent G6110A

Các điều kiện LCMS:

LC: Cột: Xbridge-C18, 2,5 μm , 2,1 $\times$ 30 mm

Nhiệt độ cột: 30°C

Thu nhận bước sóng: 214nm, 254nm

Pha động: A: dung dịch nước HCOOH 0,07%, B: MeOH

Các điều kiện MS:

MS: Nguồn ion: ES⁺ (hoặc ES⁻) khoảng MS: 50 - 900 m/z

Điện thế phân mảnh: 60 Lưu lượng khí làm khô: 10 L/phút

Áp suất máy phun sương: 35 psi Nhiệt độ khí làm khô: 350°C

Vcap: 3,5 kV

Bảng gradien:

Lưu lượng (mL/phút)	T (phút)	A (%)	B (%)
0,5	0,0	70	30
0,5	0,3	70	30
0,5	0,6	50	50
0,5	0,9	40	60
0,5	1,2	30	70

0,5	3,2	5	95
0,5	3,5	5	95
0,5	4,0	70	30
0,5	5,0	70	30

Chuẩn bị mẫu:

Mẫu được hòa tan trong metanol, nồng độ khoảng 0,11 - 1 mg/mL, sau đó được lọc qua đầu lọc xylanh với 0,22 μ m. (Thể tích tiêm: 1 - 10 μ L)

LCMS phương pháp E (LCMS-E):

Thông tin thiết bị:

Mẫu LC: Waters 2695 alliance

(Loại bơm : Bơm tứ phân, Máy dò: Máy dò dây diot quang 2996)

Kiểu MS: Micromass ZQ

Điều kiện LC:

LC: Cột: Xbridge-C18, 3,5 μ m, 2,1 $\times$ 50 mm

Nhiệt độ cột: 30°C

Thu nhận bước sóng: 214nm, 254nm

Pha động: A: dung dịch nước HCOOH 0,07%, B: MeOH

Các điều kiện MS:

MS: Nguồn ion: ES+ (hoặc ES-) khoảng MS: 50 - 900 m/z

Mao quản: 3 kV Điện thế đầu cone: 3 V Điện thế phân tách: 3 V

Lưu lượng khí làm khô: 600 L/giờ Điện thế đầu cone: 50 L/giờ

Nhiệt độ loại dung môi: 300°C

Nhiệt độ nguồn: 100°C

Bảng gradien:

Lưu lượng (mL/phút)	T (phút)	A (%)	B (%)
0,3	0,0	80	20

0,3	0,5	80	20
0,3	0,8	50	50
0,3	1,2	35	65
0,3	2,0	20	80
0,3	4,0	5	95
0,3	5,0	5	95
0,3	5,8	15	85
0,3	6,2	80	20
0,3	8,0	80	20

Chuẩn bị mẫu:

Mẫu được hòa tan trong metanol, nồng độ khoảng 0,11 - 1 mg/mL, sau đó được lọc qua đầu lọc xylanh với 0,22 μm . (Thể tích tiêm: 1 - 10 μL)

LCMS phương pháp F (LCMS-F)

Thiết bị: Agilent 6120 Series Single Quad LC/MS

Agilent 1200 Series HPLC

Bơm: bơm tứ phân 1200 Series G1311A

Thiết bị lấy mẫu tự động: Thiết bị lấy mẫu tự động được ổn nhiệt 1200 Series G1329A

Máy dò: Máy dò bước sóng thay đổi 1200 Series G1314B

Điều kiện LC:

Phân tích HPLC pha đảo

Cột: Luna C8 (2) 5 μm 50 $\times$ 4,6 mm 100 Å

Nhiệt độ cột: 30°C

Thể tích cột: 1 - 10 μL

Dung môi A: Nước 0,1% Axit Formic

Dung môi B: MeCN 0,1% Axit Formic

Gradient: 0-95 % dung môi B trong 10 phút

Phát hiện: 254 nm hoặc 214 nm

Các điều kiện MS:

Nguồn ion: Mạch bốn cực

Chế độ ion: Multimode-ES & APCI

Nhiệt độ khí làm khô: 250°C

Nhiệt độ máy hóa hơi: 200°C

Điện thế mao quản (V): 4000 (dương)

Điện thế mao quản (V): 4000 (âm)

Khoảng quét: 100-1000

Kích thước bước: 0,1 giây

Thời gian thu nhận: 10 phút

HPLC điều chế hướng khối lượng

Thiết bị:

Máy dò khối lượng Waters ZQ 3100

Bơm Waters 2545

Thiết bị tổ chức chất lỏng Waters SFO System Fluidics Organizer

Máy dò dẫn điện Waters 2996

Bộ quản lý mẫu Waters 2767

Điều kiện LC:

Phân tích HPLC pha đảo

Cột: XBridge™ C18 5 µm 19 x 50mm

Thể tích tiêm 500 µL

Dung môi A: Nước 0,1% Axit Formic

Dung môi B: axetonitril 0,1% Axit Formic

Gradient: 25-100% B trong 10 phút

Tốc độ dòng: 19 mL/phút

Phát hiện: 100-600nm

Các điều kiện MS:

Nguồn ion: Một lần-từ cực

Chế độ ion: ES dương

Nhiệt độ nguồn: 150°C

Nhiệt độ khử dung môi: 350°C

Phát hiện: Đếm ion

Mao quản (KV)-3,00

Điện thế đầu cone (V): 30

Điện thế phân tách (V):3

Ống kính RF (V): 0,1

Khoảng quét: 100-1000 Amu

Thời gian quét: 0,5 giây

Thời gian thu nhận: 10phút

Lưu lượng khí

Khử dung môi L/giờ-650

Đầu cone L/giờ-100

HPLC điều chế (prep. HPLC):

Loại thiết bị: Varian 940-LC series;

Loại bơm: Bơm tứ phân;

Loại máy dò: Máy dò mảng diot

Các điều kiện HPLC:

Cột Waters Sunfire prep C18 OBD, 5 μm 19 x 100mm, rửa giải với gradient MeOH trong nước với 0,07% TFA ở tốc độ dòng là 15 mL/phút. Bước sóng thu nhận 214 nm, 254 nm.

Sắc ký lớp mỏng phân tích được thực hiện trên các tấm ốp nhôm Merck silic dioxit gel 60 F254 được quan sát bằng mắt thường sử dụng kỹ thuật làm tắt huỳnh quang dưới ánh sáng UV hoặc nhúng KMnO_4 bazơ hoặc nhúng Ninhydrin.

Sắc ký lớp mỏng điều chế (TLC điều chế hoặc prep. TLC) được thực hiện bằng cách sử dụng Tklst (Trung Quốc), loại lớn: (HPTLC): $8\pm 2\ \mu\text{m}$ >80%; (TLC): 10-40 μm . Loại: GF254. Các hợp chất được quan sát bằng mắt thường nhờ UV (254 nm).

Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống tinh chế Biotage Isolera sử dụng hộp mực silica Grace hoặc RediSep® hoặc với Tklst (Trung Quốc), loại lớn, silica gel 100-200 mắt lưới.

Việc chiếu vi sóng đạt được bằng cách sử dụng Lò phản ứng vi sóng CEM Explorer SP.

Nếu cần, các dung môi khan được mua từ Sigma-Aldrich hoặc được làm khô bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường.

Trừ khi có quy định khác, quá trình axit hóa được thực hiện với dung dịch đậm đặc hoặc dung dịch nước HCl.

Các hộp mực bổ sung được sử dụng như sau:

Thiết bị tách pha:

Nhà sản xuất Biotage

Sản phẩm: Thiết bị tách pha ISOLUTE® (3 mL trừ khi có quy định khác)

Hộp mực Si-amin:

Nhà sản xuất Biotage

Sản phẩm: Isolute® NH₂, 1 g/6 mL

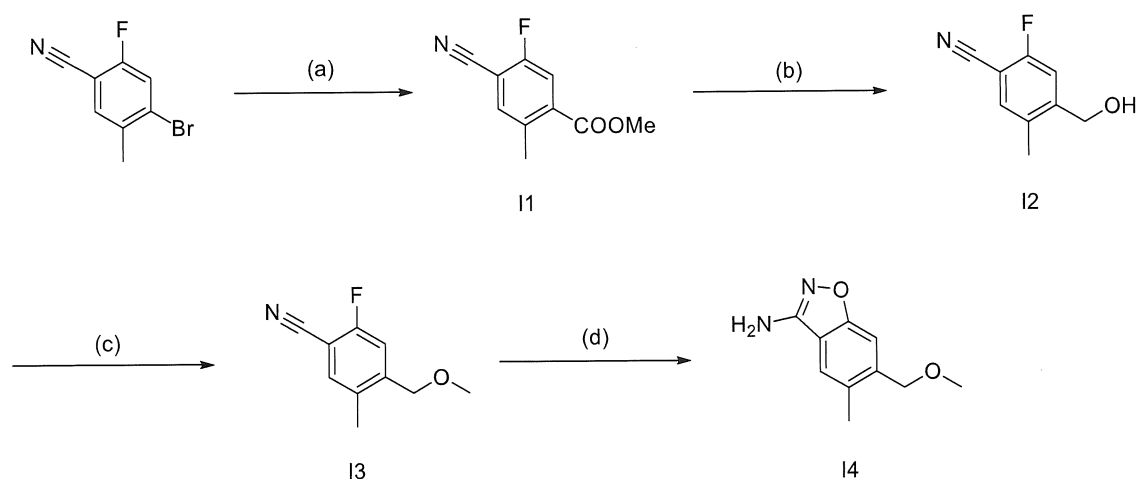
Hoặc

Nhà sản xuất Silicycle

Sản phẩm: Si-amin 500 mg hoặc 1g

Tổng hợp các chất trung gian

i) 6-(Metoxymetyl)-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-amin I4



a) Metyl 4-xyano-5-flo-2-metylbenzoat I1

Hỗn hợp của 4-brom-2-flo-5-metylbenzonitril (3,5 g, 16,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (668 mg, 0,82 mmol) và Et₃N (5,0 g, 49,1 mmol) trong MeOH (80 mL) được gia nhiệt ở 100°C dưới khí quyển CO (0,2 MPa) qua đêm.

Pd(dppf)Cl₂·DCM bổ sung (340 mg, 0,4 mmol) được thêm vào và việc gia nhiệt được tiếp tục dưới khí quyển CO (0,2 MPa) qua đêm. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, rửa bằng MeOH và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1 đến 10/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,4 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,48 phút; *m/z* 216,1 [M+Na]⁺.

b) 2-flo-4-(hydroxymetyl)-5-metylbenzonitril I2

Dung dịch chứa metyl 4-xyano-5-flo-2-metylbenzoat I1 (2,4 g, 12,4 mmol) trong THF khan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ được bổ sung thêm từng giọt LiBH₄ (dung dịch 2,0 M trong THF, 12,4 mL, 24,8 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước (80 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (90 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL × 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1 đến 10/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,6 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 1,43 phút; *m/z* 166,1 [M+H]⁺, 188,1 [M+Na]⁺.

c) 2-flo-4-(metoxymetyl)-5-metylbenzonitril I3

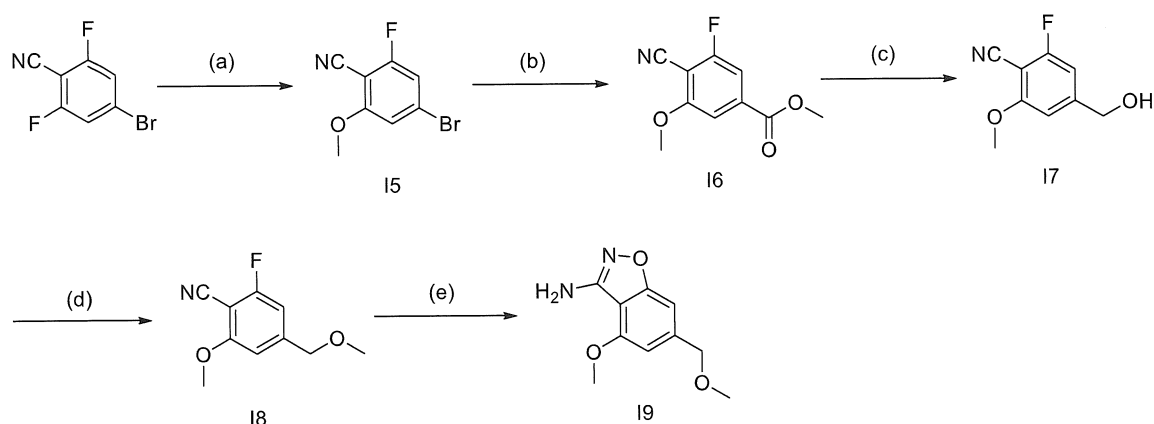
Dung dịch chứa 2-flo-4-(hydroxymetyl)-5-metylbenzonitril I2 (800 mg, 8,8 mmol) và iotmetan (3,4 g, 24,2 mmol) trong DMF (12 mL) ở 0°C được bổ sung thêm NaH (hỗn dịch 60% khối lượng/khối lượng trong dầu, 379 mg, 9,7 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1 đến 10/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (660 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,44 phút; *m/z* 180,1 [M+H]⁺, 202.1.1 [M+Na]⁺.

d) 6-(Metoxymetyl)-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-amin I4

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (792 mg, 10,6 mmol) trong DMF khan (20 mL) ở 0°C được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (1,2 g, 10,6 mmol) và hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó 2-flo-4-(metoxymetyl)-5-metylbenzonitril I3 (630 mg, 3,5 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (80 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,0 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 1,75 phút; *m/z* 193,1 [M+H]⁺.

ii) 4-Metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I9



a) 4-brom-2-flo-6-metoxybenzonitril I5

Dung dịch chứa 4-brom-2,6-diflobenzonitril (6,0 g, 27,5 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung thêm natri metanolat (1,5 g, 55,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (150 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 300/1 đến 200/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,3 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,53 phút; *m/z* 251,8/253,8 [M+Na]⁺.

b) Metyl 4-xyano-3-flo-5-metoxybenzoat I6

Hỗn hợp của 4-brom-2-flo-6-metoxybenzonitril I5 (4,3 g, 18,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (768 mg, 0,94 mmol) và Et₃N (5,7 g, 56,1 mmol) trong MeOH (50 mL) được gia nhiệt ở 100°C dưới khí quyển CO (0,2 MPa) qua đêm. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, rửa bằng MeOH và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 200/1 đến 50/1) để tạo ra hợp chất

ở đề mục (2,9 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,41 phút; m/z 210,0 $[M+H]^+$, 232,0 $[M+Na]^+$.

c) 2-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metoxymetylbenzonitril I7

Dung dịch chứa $LiBH_4$ (dung dịch 2,0 M trong THF, 13,9 mL, 27,8 mmol) trong THF khan (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa metyl 4-xyano-3-flo-5-metoxymetylbenzoat I6 (2,9 g, 13,9 mmol) trong THF khan (10 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc (100 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL $\times$ 3), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,5 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,31 phút; m/z 182,1 $[M+H]^+$, 204,1 $[M+Na]^+$.

d) 2-flo-6-metoxymetyl-4-(metoxymetyl)benzonitril I8

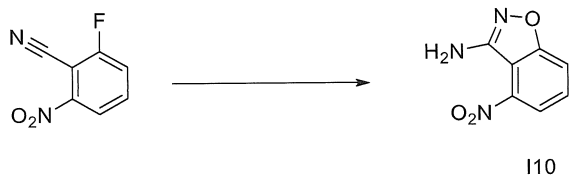
Dung dịch chứa 2-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metoxymetylbenzonitril I7 (2,7 g, 14,9 mmol) và iotmetan (10,6 g, 74,5 mmol) trong DMF (100 mL) ở 0°C được bổ sung thêm NaH (hỗn dịch 60% khối lượng/khối lượng trong dầu, 1,2 g, 29,8 mmol) với từng phần nhỏ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,2 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,22 phút; m/z 218,0 $[M+Na]^+$.

e) 4-Metoxymetyl-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I9

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (2,3 g, 30,8 mmol) trong DMF khan (1500 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (3,5 g, 30,8 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-6-metoxymetyl-4-(metoxymetyl)benzonitril I8 (2,0 g, 10,3 mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1 đến

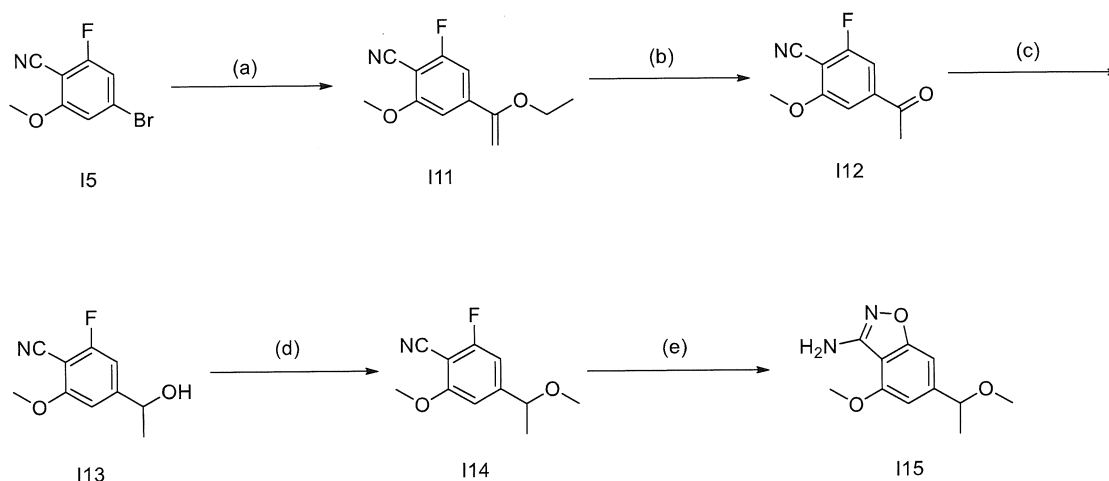
10/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (580 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.92 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3,32 (s, 3H, bị che khuất bởi pic nước). LCMS-D: R_t 1,33 phút; m/z 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

iii) 4-Nitrobenzo[*d*]isoxazol-3-amin I10



Dung dịch chứa 2-flo-6-nitrobenzonitril (1,0 g, 6,17 mmol) trong DMF/ H_2O (32 mL/32 mL) được bổ sung thêm axit axetohydroxamic (2,78 g, 37,0 mmol) và K_2CO_3 (10,23 g, 74,0 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 19 giờ. Nước (200 mL) được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 30/1 đến 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (380 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,82 phút; m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

iv) 4-Metoxi-6-(1-metoxietyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I15



a) 4-(1-etoxyvinyl)-2-flo-6-metoxibenzonitril I11

Dung dịch chứa 4-brom-2-flo-6-metoxibenzonitril I5 (2,0 g, 8,7 mmol) trong THF (40 mL) được bổ sung thêm tributyl(1-etoxyvinyl)stannane (3,4 g, 9,6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (201 mg, 0,174 mmol) và LiCl (1,15 g, 27,0 mmol) và hỗn hợp được gia

nhật ở hồi lưu dưới N_2 trong 48 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được rửa liên tục bằng nước, dung dịch nước amoni hydroxit 5% và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 200/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,6 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-C: R_t 2,41 phút; m/z 222,0 $[M+H]^+$.

b) 4-Axetyl-2-flo-6-metoxibenzonitril I12

Dung dịch chứa 4-(1-etoxyvinyl)-2-flo-6-metoxibenzonitril I11 (1,0 g, 4,5 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung thêm dung dịch nước HCl 2 M (6,0 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với dietyl ete và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (710 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 1,42 phút; m/z 194,0 $[M+H]^+$.

c) 2-Flo-4-(1-hydroxyetyl)-6-metoxibenzonitril I13

Dung dịch chứa 4-axetyl-2-flo-6-metoxibenzonitril I12 (700 mg, 3,6 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung thêm natri borohydrua (206 mg, 5,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (675 mg, 95%) dưới dạng dầu không màu. LCMS-C: R_t 0,98 phút; m/z 196,0 $[M+H]^+$.

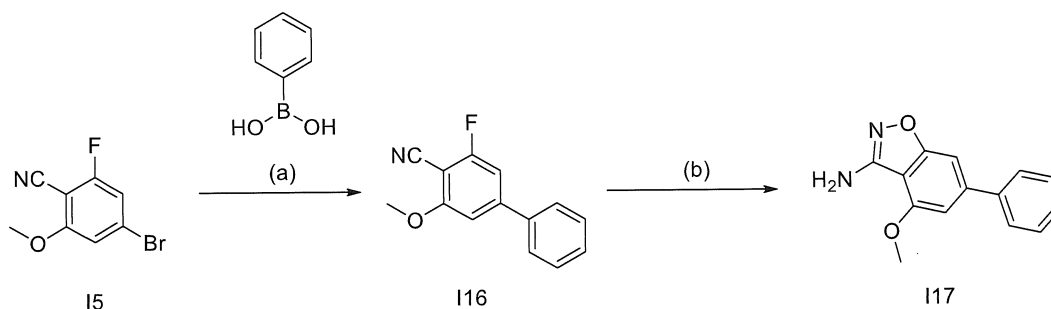
d) 2-Flo-6-metoxy-4-(1-metoxetyl)benzonitril I14

Dung dịch chứa 2-flo-4-(1-hydroxyetyl)-6-metoxibenzonitril I13 (670 mg, 3,4 mmol) và iotmetan (1,5 g, 10,3 mmol) trong DMF (20 mL) ở $0^\circ C$ được bổ sung thêm NaH (hỗn dịch 60% khối lượng/khối lượng trong dầu, 274 mg, 6,8 mmol) với từng phần nhỏ và hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 2 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (40 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (650 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-C: R_t 1,95 phút; m/z 210,0 $[M+H]^+$.

e) 4-Metoxy-6-(1-metoxyetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I15

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (698 mg, 9,3 mmol) trong DMF khan (20 mL) ở 0°C được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (1,04 g, 9,3 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-6-metoxy-4-(1-metoxyetyl)benzonitril I14 (650 mg, 3,1 mmol) trong DMF khan (10 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 300/1 đến 200/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (130 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,90 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,39 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), LCMS-C: R_t 0,73 phút; *m/z* 223,0 [M+H]⁺.

v) 4-Metoxy-6-phenylbenzo[d]isoxazol-3-amin I17



a) 3-Flo-5-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril I16

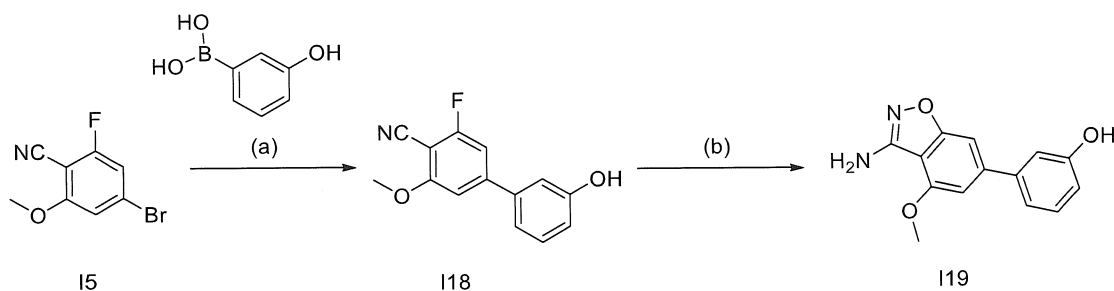
Dung dịch chứa 4-brom-2-flo-6-metoxybenzonitril I5 (6,0 g, 26,1 mmol) và axit phenylboronic (6,36 g, 52,2 mmol) trong 1,4-dioxan (200 mL) và nước (50 mL) dưới N₂ được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (2,99 g, 2,66 mmol) và Na₂CO₃ (8,29 g, 78,2 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (5,45 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 2,48 phút; *m/z* 228,0 [M+H]⁺.

b) 4-Metoxy-6-phenylbenzo[d]isoxazol-3-amin I17

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (8,15 g, 23,98 mmol) trong DMF khan (200 mL) ở 0°C được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (5,5 g, 24,0 mmol) và hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 3-flo-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril I16 (5,45 g, 7,99 mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1 đến 8/1 đến 6/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,2 g, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), LCMS-C: R_t 2,15 phút; *m/z* 241,0 [M+H]⁺

vi) 3-(3-Amino-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-yl)phenol I19



a) 3-Flo-3'-hydroxy-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril I18

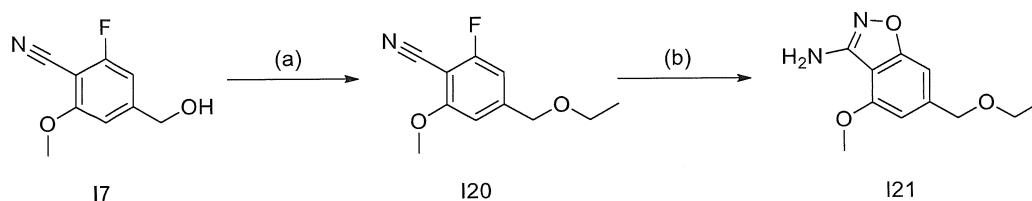
Dung dịch chứa 4-brom-2-flo-6-metoxibenzonitril I5 (650 mg, 2,8 mmol) và axit (3-hydroxyphenyl)boronic (1,2 g, 5,6 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL) và nước (10 mL) dưới N₂ được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (327 mg, 0,28 mmol) và Na₂CO₃ (899 mg, 8,5 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (687 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 2,07 phút; *m/z* 244,0 [M+H]⁺.

b) 3-(3-Amino-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-6-yl)phenol I19

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (636 mg, 8,5 mmol) trong DMF khan (60 mL) ở 0°C được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (952 mg, 8,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 3-flo-3'-hydroxy-5-metoxi-[1,1'-biphenyl]-4-cacbonitril I18 (687 mg, 2,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc.

Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (282 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 2,3 phút; m/z 257,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

vii) 6-(Etoxymetyl)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-amin I21



a) 4-(Etoxymetyl)-2-flu-6-metoxibenzonitril I20

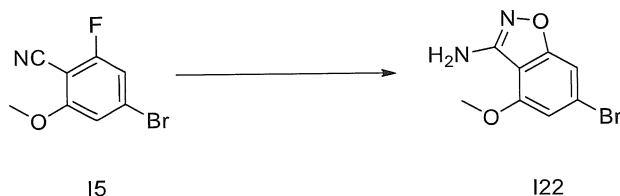
Dung dịch chứa 2-flu-4-(hydroxymetyl)-6-metoxibenzonitril I7 (1,15 g, 6,4 mmol) và iotetan (5,0 g, 31,7 mmol) trong DMF (40 mL) ở 0°C được bổ sung thêm NaH (hỗn dịch 60% khối lượng/khối lượng trong dầu, 508 mg, 12,7 mmol) với từng phần nhỏ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,0 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 2,15 phút; m/z 210,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 6-(Etoxymetyl)-4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-amin I21

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (1,1 g, 14,3 mmol) trong DMF khan (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (1,6 g, 14,3 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 4-(etoxymetyl)-2-flu-6-metoxibenzonitril I20 (1,0 g, 4,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1 đến 10/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (650 mg, 61%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,92 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (s, 3H),

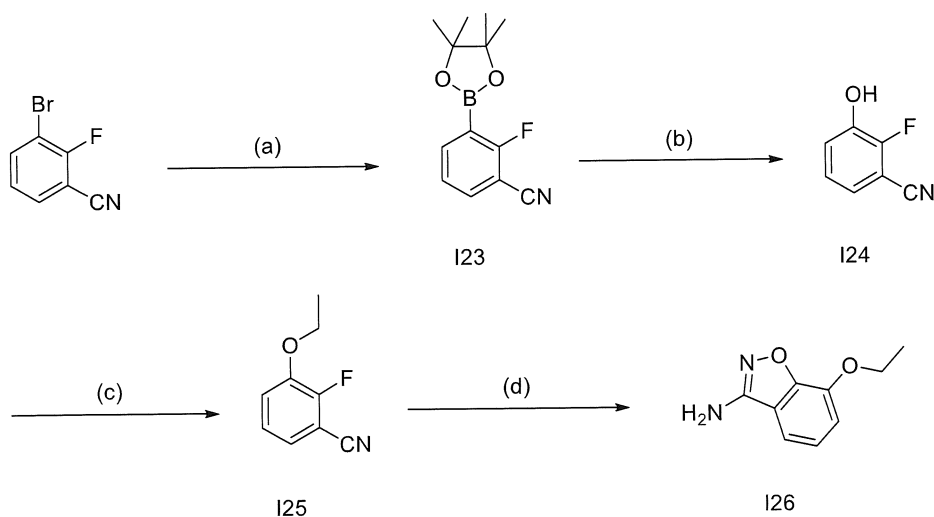
3,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS-C: R_t 0,82 phút; m/z 223,0 $[M+H]^+$.

viii) 6-Brom-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amin I22



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (2,0 g, 26,1 mmol) trong DMF khan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (2,9 g, 26,1 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 4-brom-2-flo-6-metoxibenzonitril I5 (2,0 g, 8,7 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (296 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), LCMS-C: R_t 1,4 phút; m/z 244,0 $[M+H]^+$.

ix) 7-Etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I26



a) 2-Flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril I23

Hỗn hợp của 3-brom-2-flobenzonitril (3,0 g, 15,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (11,4 g, 45 mmol), kali axetat (5,9 g, 60,0 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,2 g, 3,0 mmol) trong DMSO (45 mL) và 1,4-dioxan (15 mL) được

gia nhiệt ở 105°C dưới N₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước (30 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,9 g, >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 2-Flo-3-hydroxybenzonitril I24

Dung dịch chứa 2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril I23 (1,9 g, 7,6 mol) trong AcOH (19 mL) dưới N₂ được bổ sung từng giọt H₂O₂ (dung dịch nước 30%, 1,9 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó được rót vào hỗn hợp của EtOAc và lượng dư dung dịch nước Na₂SO₃. Sau đó các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (650 mg, 62%) dưới dạng chất rắn dạng sáp màu trắng đục. LCMS-D: R_t 0,93 phút; *m/z* 138,1 [M+H]⁺.

c) 3-Etoxy-2-flobenzonitril I25

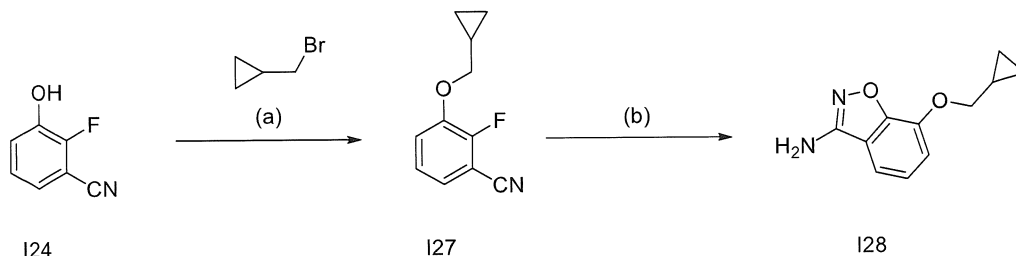
Dung dịch chứa 2-flo-3-hydroxybenzonitril I24 (360 mg, 2,6 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (4,3 g, 13,1 mmol) và iotetan (1,0 g, 6,6 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (80 mL) và được rửa bằng nước (50 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (220 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,31 phút; *m/z* 166,1 [M+H]⁺.

d) 7-Etoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I26

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (300 mg, 4,0 mmol) trong DMF (15 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung kali *tert*-butoxit (450 mg, 4,0 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 1 giờ. Dung dịch chứa 3-etoxy-2-flobenzonitril I25 (220 mg, 1,3 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C qua đêm. EtOAc (80 mL) được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng nước (50 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp

chất ở đề mục (170 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 1,68 phút; m/z 179,1 $[M+H]^+$.

x) 7-(Xyclopropylmetoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I28



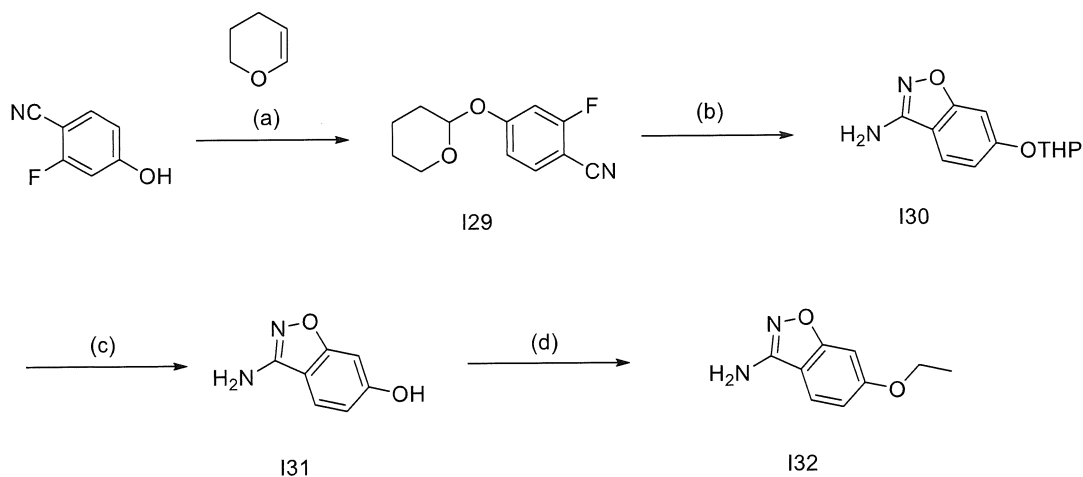
a) 3-(Xyclopropylmetoxy)-2-flobenzonitril I27

Dung dịch chứa 2-flo-3-hydroxybenzonitril I24 (360 mg, 2,6 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung thêm Cs_2CO_3 (4,3 g, 13,1 mmol), KI (87 mg, 0,5 mmol) và (brommetyl)xyclopropan (880 mg, 6,6 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. EtOAc (80 mL) được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng nước (50 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS-D: R_t 2,54 phút; m/z 192,1 $[M+H]^+$.

b) 7-(Xyclopropylmetoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I28

Được điều chế từ 3-(xyclopropylmetoxy)-2-flobenzonitril I27 theo quy trình được mô tả trong 7-etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I26, bước d. LCMS-D: R_t 2,23 phút; m/z 205,1 $[M+H]^+$.

xi) 6-Etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I32



a) 2-Flo-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzonitril I29

Dung dịch chứa 2-flo-4-hydroxybenzonitril (20 g, 145,9 mmol) và PPTS (733 mg, 2,9 mmol) trong DCM (500 mL) dưới N₂ được bổ sung 3,4-dihydro-2H-pyran (24,5 g, 292 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 100/0 đến 100/2) để tạo ra hợp chất ở đề mục (27 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 6-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzo[d]isoxazol-3-amin I30

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (13,7 g, 182,3 mmol) trong DMF (60 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (20,4 g, 182,3 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzonitril I29 (13,4 g, 60,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. EtOAc (500 mL) được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng nước (100 mL × 5). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (12,1 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,31 phút; *m/z* 235,1 [M+H]⁺.

c) 3-Aminobenzo[d]isoxazol-6-ol I31

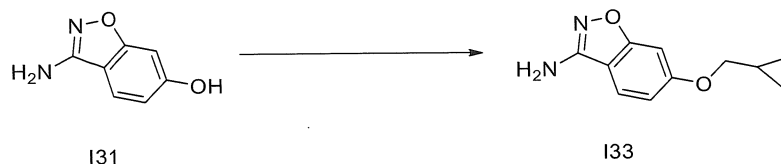
Dung dịch chứa 6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzo[d]isoxazol-3-amin I30 (3,5 g, 15 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung thêm dung dịch nước HCl 2 M (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (300 mL) và được rửa bằng nước (x 2). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,1 g, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

d) 6-Etoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I32

Hỗn hợp của 3-aminobenzo[d]isoxazol-6-ol I31 (300 mg, 2 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 g, 6 mmol), KI (66 mg, 0,4 mmol) và brometan (436 mg, 4 mmol) trong DMF (30 mL) được gia nhiệt ở 50°C dưới N₂ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (300 mL) và được rửa bằng nước (100 mL × 5). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan,

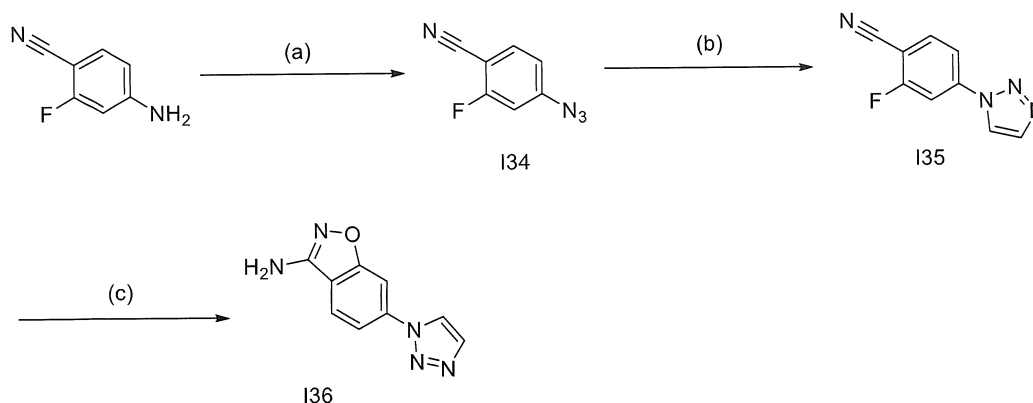
được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (270 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 0,37 phút; m/z 179,0 $[M+H]^+$.

xii) 6-(Xyclopropylmetoxy)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I33



Được điều chế từ 3-aminobenzo[*d*]isoxazol-6-ol I31 theo quy trình được mô tả trong 6-etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I32, bước d (395 mg, 97%). LCMS-D: R_t 2,27 phút; m/z 205,1 $[M+H]^+$.

xiii) 6-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I36



a) 4-Azido-2-flobenzonitril I34

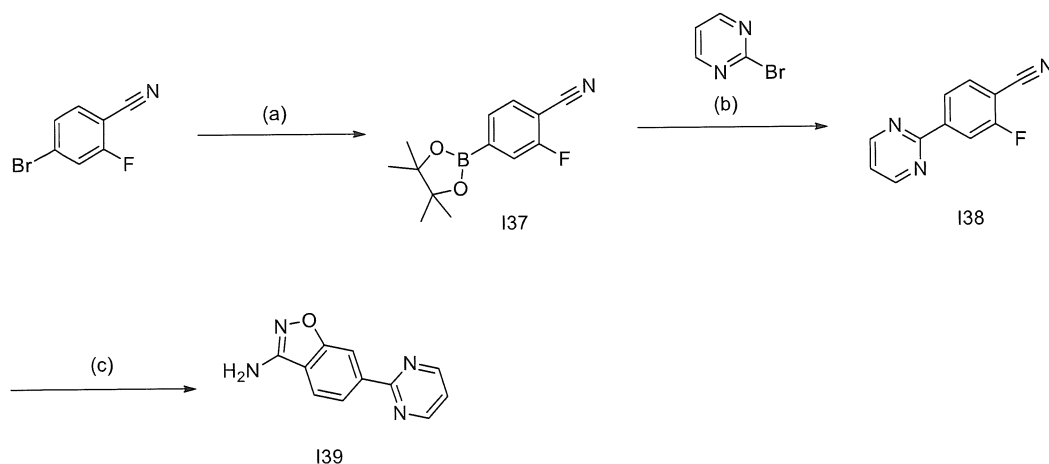
Hỗn hợp của 4-amino-2-flobenzonitril (2,0 g, 14,7 mmol) trong nước (4 mL), ACN (32 mL), và HCl đặc (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 qua đêm. Sau đó $NaNO_2$ (2,0 g, 29,4 mmol) được bổ sung từng phần vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến $0^\circ C$, NaN_3 (1,9 g, 29,4 mmol) được thêm từng phần vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (50 mL) được thêm vào và phần lớn dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó hỗn hợp nước còn lại được chiết bằng DCM ($50\text{ mL} \times 4$) và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 100/0 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 2-Flo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril I35

Hỗn hợp của 4-azido-2-flobenzonitril I34 (500 mg, 3,1 mmol), etynyltrimetylsilan (454 mg, 4,6 mmol) và CuI (704 mg, 3,7 mmol) trong THF (50 mL) được gia nhiệt ở 50°C dưới N₂ trong 24 giờ. Etynyltrimetylsilan bổ sung (454 mg, 4,6 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 24 giờ nữa, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 10/1) để tạo ra 2-flo-4-(5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril (410 mg), được hòa tan trong dung dịch 1 M của TBAF trong THF (50 mL) và được gia nhiệt ở 45°C dưới N₂ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

c) 6-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I36

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (239 mg, 3,16 mmol) trong DMF (25 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung kali *tert*-butoxit (357 mg, 3,18 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril I35 (200 mg, 1,06 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. EtOAc (100 mL) được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng nước (x 5). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 0,47 phút; *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

xiv) 6-(Pyrimidin-2-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I39

a) 2-Flo-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril I37

Hỗn hợp của 4-brom-2-flobenzonitril (1,0 g, 5,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,3 g, 5,0 mmol), kali axetat (5,9 g, 20,0 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (2,0 g, 1,0 mmol) trong DMSO (50 mL) và 1,4-dioxan (10 mL) được gia nhiệt ở 105°C dưới N₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (200 mL) và được rửa bằng nước (100 mL × 3). Lóp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/0 đến 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,1 g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

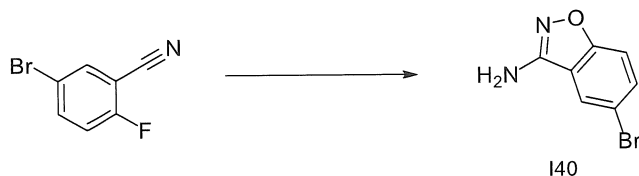
b) 2-Flo-4-(pyrimidin-2-yl)benzonitril I38

Dung dịch chứa 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan -2-yl)benzonitril I37 (464 mg, 2 mmol) và 2-brompyrimidin (736 mg, 4 mmol) trong nước (40 mL), toluen (40 mL) và *i*-PrOH (10 mL) dưới N₂ được bổ sung thêm Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,2 mmol) và K₃PO₄·3H₂O (1,33 g, 5,0 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (200 mL) và được rửa bằng nước (50 mL). Lóp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/ EtOAc = 50/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (270 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,38 phút; *m/z* 200,1 [M+H]⁺.

c) 6-(Pyrimidin-2-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I39

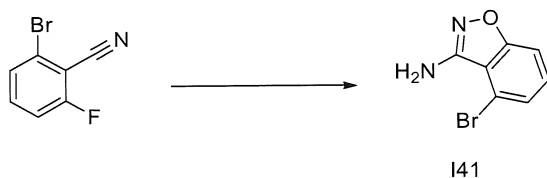
Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (306 mg, 4,07 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm kali *tert*-butoxit (457 mg, 4,07 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-4-(pyrimidin-2-yl)benzonitril I38 (270 mg, 1,36 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung vào và việc gia nhiệt được tiếp tục ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (50 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 0,38 phút; *m/z* 213,1 [M+H]⁺, 235,1 [M+Na]⁺.

xv) 5-Brombenzo[*d*]isoxazol-3-amin I40



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (23,7 g, 0,315 mol) trong DMF (800 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm *t*-BuOK (35,4 g, 0,315 mol) và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. 5-Brom-2-flobenzonitril (21,0 g, 0,105 mol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (1,5 L) và được rửa bằng nước (400 mL × 4). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (19 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,13 phút; *m/z* 212,9/214,9 [M+H]⁺.

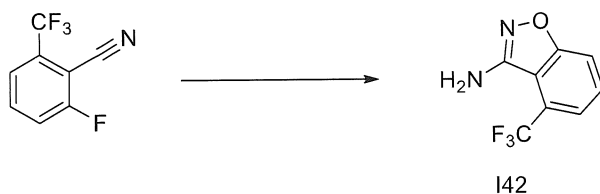
xvi) 4-Brombenzo[*d*]isoxazol-3-amin I41



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (11,25 g, 0,15 mol) trong DMF (220 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm *t*-BuOK (16,8 g, 0,15 mol) và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-brom-6-flobenzonitril (10,0 g, 0,05 mol) trong DMF (80 mL) được bổ sung từng giọt vào và tiếp tục khuấy ở 25°C qua đêm.

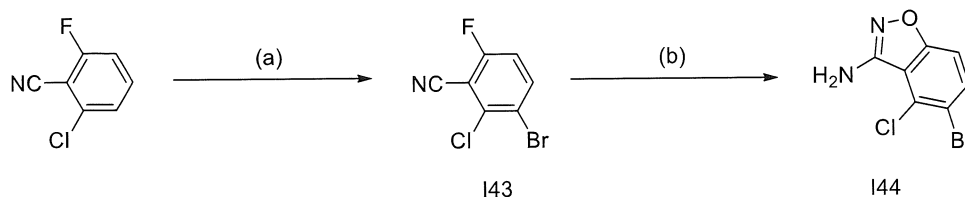
Hỗn hợp được pha loãng với nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (400 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước (400 mL x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (7,0 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. LCMS-D: R_t 2,05 phút; *m/z* 212,9/214,9 [M+H]⁺.

xvii) 4-(Triflometyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I42



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (2,25 g, 30 mmol) trong DMF (80 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm *t*-BuOK (3,37 g, 30 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-6-(triflometyl)benzonitril (1,89 g, 10 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung vào và việc gia nhiệt được tiếp tục ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (300 mL) và nước (100 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100 mL x 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/ EtOAc = 50/1 đến 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,3 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng LCMS-D: R_t 2,19 phút; *m/z* 203,0 [M+H]⁺.

xviii) 5-Brom-4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin I44



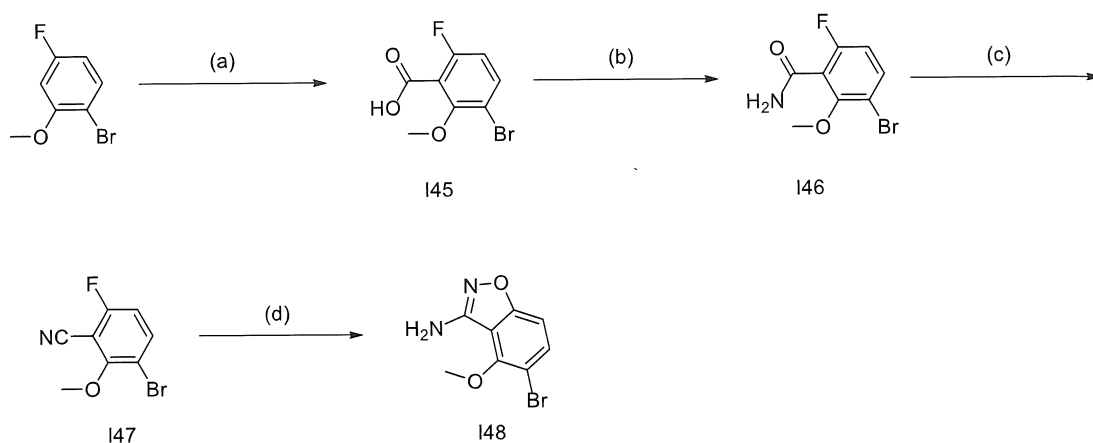
a) 3-Brom-2-clo-6-flobenzonitril I43

Dung dịch chứa 2-clo-6-flobenzonitril (1,0 g, 6,4 mmol) trong axit triflometansulfonic (10 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm NBS (1,1 g, 6,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót lên đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 200/1 đến 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (705 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Brom-4-clobenzo[d]isoxazol-3-amin I44

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (5,1 g, 67,8 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm *t*-BuOK (7,6 g, 6,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó 3-brom-2-clo-6-flobenzonitril I43 (5,3 g, 22,6 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (500 mL) và được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,1 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

xix) 5-Brom-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I48



a) Axit 3-brom-6-flo-2-metoxybenzoic I45

Dung dịch chứa diisopropylamin (5,4 g, 53,7 mmol) trong THF (150 mL) ở -78°C dưới N₂ được bổ sung thêm từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 23,4 mL, 58,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1-brom-4-flo-2-metoxybenzen (10,0 g, 48,8 mmol) trong THF (50 mL) ở -78°C và tiếp tục khuấy trong 90 phút. CO₂ được sục qua hỗn hợp này trong 20 phút kèm theo khuấy ở -78°C, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH=1 với HCl và hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM (500 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1

đến 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (8,0 g, 66%) dưới dạng dầu không màu. LCMS-D: R_t 2,12 phút; m/z 248,9/250,9 $[M+H]^+$.

b) 3-Brom-6-flo-2-metoxybenzamid I46

Hỗn hợp của axit 3-brom-6-flo-2-metoxybenzoic I45 (8,0 g, 32,1 mmol) và $SOCl_2$ (30 mL) được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong DCM (5 mL) và được bổ sung từng giọt vào NH_4OH đặc (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 20 phút sau đó được chiết bằng DCM (50 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (6,8 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-E: R_t 2,24 phút; m/z 247,8/249,8 $[M+H]^+$

c) 3-Brom-6-flo-2-metoxybenzonitril I47

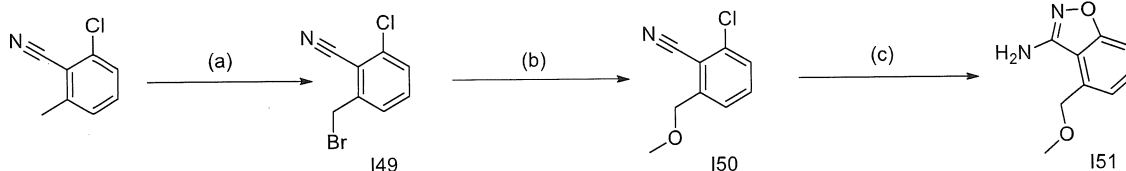
Hỗn hợp của 3-brom-6-flo-2-metoxybenzamid I46 (6,8 g, 25,6 mmol) và $SOCl_2$ (30 mL) được gia nhiệt ở 80°C qua đêm, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được phân bố giữa nước và EtOAc, các pha được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,5 g, 55%) dưới dạng dầu không màu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

d) 5-Brom-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I48

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (3,4 g, 45,7 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C dưới N_2 được bổ sung thêm t -BuOK (5,1 g, 45,7 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Sau đó dung dịch chứa 3-brom-6-flo-2-metoxybenzonitril I47 (3,5 g, 15,2 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (1000 mL) và được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc =

50/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,2 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,24 phút; m/z 243,0/244,9 $[M+H]^+$.

xx) 4-(Metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I51



a) 2-(Brommetyl)-6-clobenzonitril I49

Hỗn hợp của 2-clo-6-metylbenzonitril (2,0 g, 13,2 mmol), NBS (2,5 g, 13,8 mmol) và AIBN (660 mg, 4,0 mmol) trong CCl_4 (60 mL) được gia nhiệt ở $85^\circ C$ dưới N_2 qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và căn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/ EtOAc = 100/1 đến 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,7 g, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 2-Clo-6-(metoxymetyl)benzonitril I50

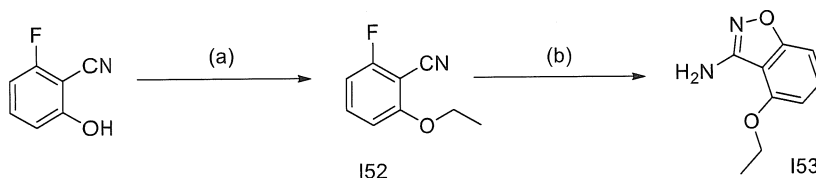
Kim loại natri (115 mg, 4,8 mmol) được hòa tan trong MeOH (5 mL) và THF (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó 2-(brommetyl)-6-clobenzonitril I49 (560 mg, 2,4 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và căn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (340 mg, 77%) dưới dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 – 7,70 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

c) 4-(Metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I51

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (422 mg, 5,6 mmol) trong DMF (25 mL) ở $-78^\circ C$ dưới N_2 được bổ sung t -BuOK (630 mg, 5,6 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ. Sau đó 2-clo-6-(metoxymetyl)benzonitril I50 (340 mg, 1,9 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được gia nhiệt ở $85^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (70 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL $\times$ 3), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Căn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOA = 5/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục

(105 mg, 31%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 1,57 phút; m/z 179,1 $[M+H]^+$.

xxi) 4-Etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I53



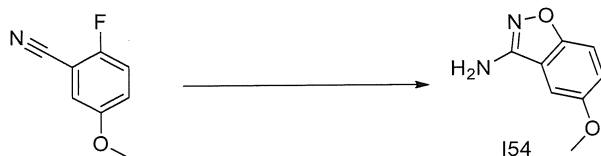
a) 2-Etoxy-6-flobenzonitril I52

Hỗn hợp của 2-flo-6-hydroxybenzonitril (2,0 g, 14,6 mmol), K_2CO_3 (6,04 g, 43,8 mmol) và brometan (2,38 g, 21,9 mmol) trong DMF (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (300 mL), được rửa bằng nước ($100\text{ mL} \times 5$), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,6 g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-E: R_t 5,24 phút; m/z 166,1 $[M+H]^+$.

b) 4-Etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I53

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (2,18 g, 29 mmol) trong DMF (40 mL) ở $0^\circ C$ dưới N_2 được bổ sung thêm *t*-BuOK (3,26 g, 29 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-etoxy-6-flobenzonitril I52 (1,6 g, 9,7 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (80 mL), được rửa bằng nước ($60\text{ mL} \times 4$), được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (240 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-E: R_t 5,05 phút; m/z 179,0 $[M+H]^+$.

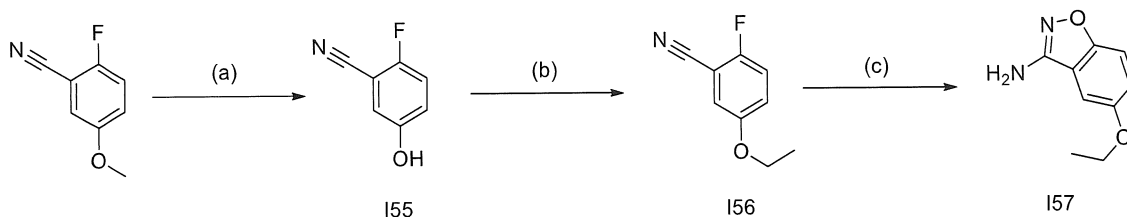
xxii) 5-Metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I54



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (1,49 mg, 19,8 mmol) trong DMF (35 mL) ở $0^\circ C$ dưới N_2 được bổ sung thêm *t*-BuOK (2,23 mg, 19,8 mmol) và hỗn hợp được gia

nhiệt ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-5-metoxybenzonitril (1,0 g, 6,6 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (70 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL x 3) sau đó được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (110 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

xxiii) 5-Etoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I57



a) 2-Flo-5-hydroxybenzonitril I55

Hỗn hợp của 2-flo-5-metoxybenzonitril (1,7 g, 1,2 mmol) và pyridin·HCl (17 g) được gia nhiệt ở 80°C dưới N₂ trong 5 giờ, sau đó được pha loãng với DCM (40 mL) và được rửa bằng dung dịch nước HCl 2 M HCl (8 mL) và nước (2 x 40 mL). Lốp hữu cơ được chiết bằng dung dịch nước K₂CO₃ (50 mL x 2) và các dịch chiết chứa nước kết hợp được rửa bằng DCM (70 mL x 2), sau đó được điều chỉnh đến độ pH=3-4 bằng dung dịch nước HCl 2 M HCl và được chiết bằng DCM (80 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (430 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Etoxy-2-flobenzonitril I56

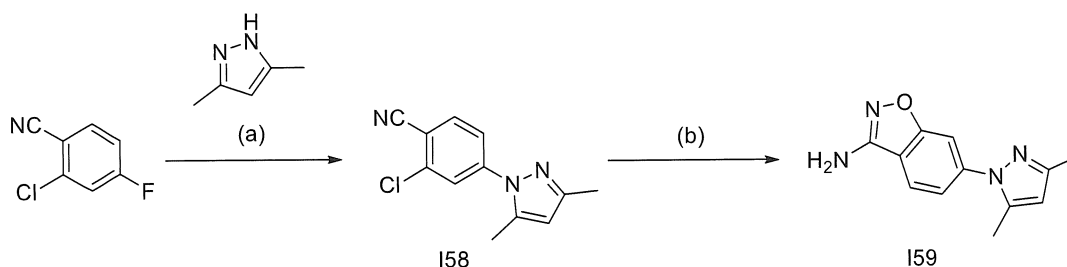
Dung dịch chứa 2-flo-5-hydroxybenzonitril I55 (430 mg, 3,1 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung thêm K₂CO₃ (1,3 g, 9,4 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ trong 30 phút. Sau đó brometan (512 mg, 4,7 mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (70 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu

hòa/EtOAc = 30/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (480 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,44 phút; m/z 166,0 $[M+H]^+$ 188,0 $[M+Na]^+$.

c) 5-Etoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I57

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (645 mg, 8,7 mmol) trong DMF (35 mL) ở 0°C dưới N_2 được bổ sung t -BuOK (978 mg, 8,7 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 5-etoxy-2-flobenzonitril I56 (480 mg, 2,9 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (60 mL) và được chiết bằng EtOAc (80 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (150 mL x 2), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (400 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,02 phút; m/z 179,1 $[M+H]^+$.

xxiv) 6-(3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I59



a) 2-Clo-4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl) benzonitril I58

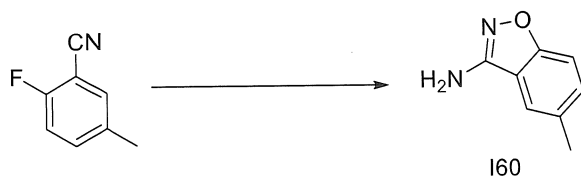
Hỗn hợp của 3,5-dimetyl-1H-pyrazol (5 g, 0,052 mol), NaH (hỗn dịch 60% trong dầu, 2,6 g, 0,065 mol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-clo-4-flobenzonitril (6,74 g, 0,043 mol) trong DMF (50 mL) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (11,0 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,58 phút; m/z 232,1 $[M+H]^+$.

b) 6-(3,5-Dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I59

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (972 mg, 12,9 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0°C dưới N_2 được bổ sung t -BuOK (1,45 g, 12,9 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 1 giờ. Sau đó 2-clo-4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl) benzonitril I58 (1 g,

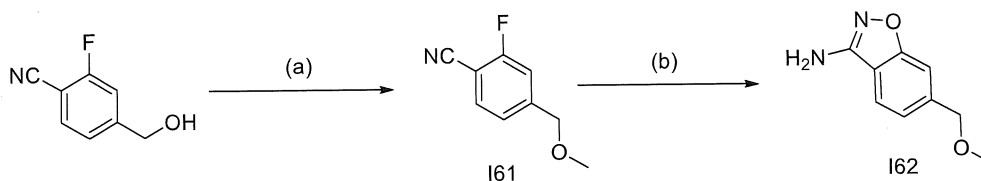
4,3 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (MeOH/DCM = 1/20) để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,22 phút; *m/z* 229,1 [M+H]⁺.

xxv) 5-Methylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin I60



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (8,33 g, 0,11 mol) trong DMF (200 mL) được bổ sung thêm *t*-BuOK (12,5 g, 0,11 mol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flu-5-methylbenzonitril (5 g, 0,37 mol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM/MeOH = 200/1 đến 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,0 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,75 phút, *m/z* 149,0 [M+H]⁺.

xxvi) 6-(Metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I62



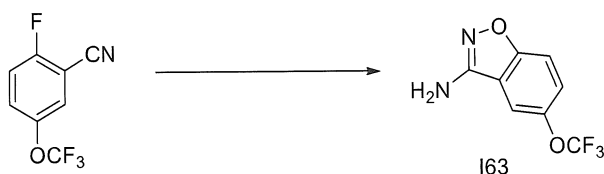
a) 2-Flo-4-(metoxymetyl)benzonitril I61

Hỗn hợp của MeI (2,0 g, 13,2 mmol) và NaH (huyền phù 60% trong dầu, 790 mg, 19,8 mmol) trong THF (50 mL) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó 2-flu-4-(hydroxymetyl)benzonitril (2,0 g, 13,2 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,7 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,01 phút; *m/z* 166,0 [M+H]⁺ 187,9 [M+Na]⁺.

b) 6-(Metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I62

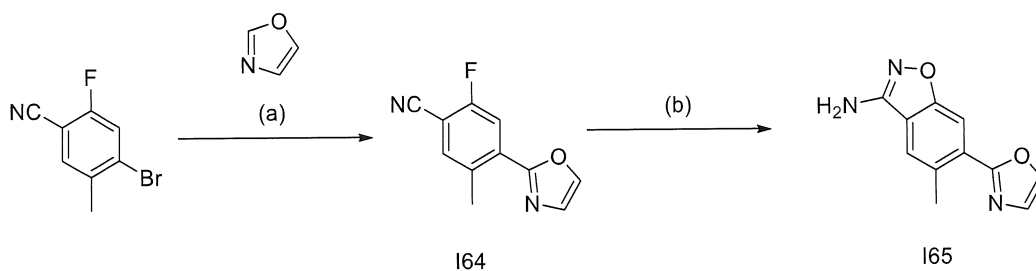
Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (1,5 g, 9,1 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung *t*-BuOK (3,06 g, 27,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-4-(metoxymetyl)benzonitril I61 (1,5 g, 9,1 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1 g, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 0,95 phút, m/z 179,0 $[M+H]^+$.

xxvii) 5-(Triflometoxy)benzo[d]isoxazol-3-amin I63



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (2,2 g, 0,029 mol) trong DMF (50 mL) được bổ sung *t*-BuOK (3,28 g, 0,029 mol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-5-(triflometoxy)benzonitril (2 g, 9,75 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,6 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,43 phút; m/z 219,0 $[M+H]^+$.

xxviii) 5-Metyl-6-(oxazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I65



a) 2-Flo-5-metyl-4-(oxazol-2-yl)benzonitril I64

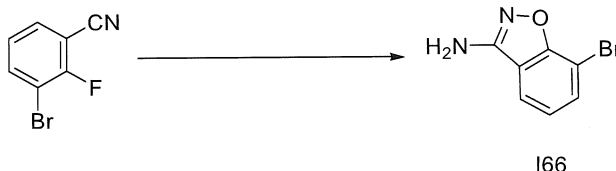
Dung dịch chứa oxazol (90 mg, 1,31 mmol) trong THF (10 mL) ở -70°C dưới N_2 được bổ sung *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 1,1 mL, 2,66 mmol) và hỗn

hợp này được khuấy trong 10 phút. ZnCl_2 rắn (380 mg, 2,79 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. 4-Brom-2-flo-5-metylbenzonitril (200 mg, 0,93 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (50 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,51 phút; m/z 203,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 5-Metyl-6-(oxazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I65

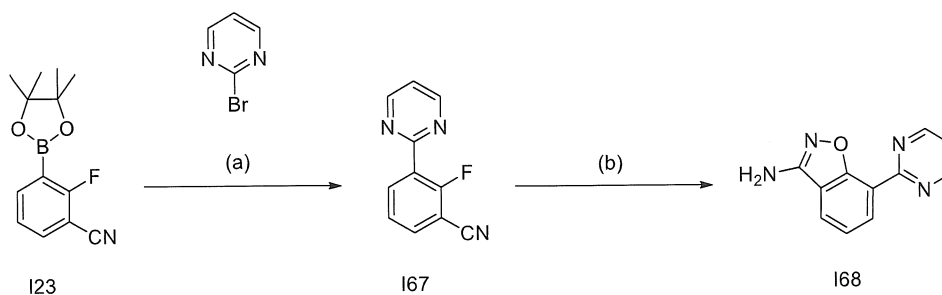
Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (189 mg, 2,52 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0°C dưới N_2 được bổ sung $t\text{-BuOK}$ (377 mg, 3,26 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-5-metyl-4-(oxazol-2-yl)benzonitril I64 (170 mg, 0,84 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (90 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,10 phút; m/z 216,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xxix) 7-Brombenzo[d]isoxazol-3-amin I66



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (3,75 g, 0,05 mol) trong DMF (60 mL) ở 0°C được bổ sung $t\text{-BuOK}$ (5,6 g, 0,05 mol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 3-brom-2-flobenzonitril (5,0 g, 0,025 mol) trong DMF (90 mL) được bổ sung từng giọt vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (300 mL), được rửa bằng nước (250 mL x 4), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,0 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,09 phút, m/z 213,0/215,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

xxx) 7-(Pyrimidin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I68



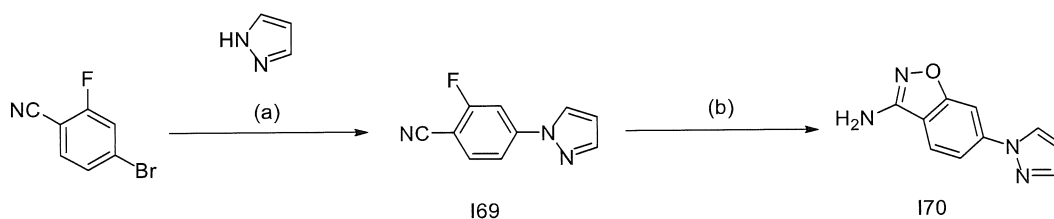
a) 2-Flo-3-(pyrimidin-2-yl)benzonitril 167

Hỗn hợp của 2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril 123 (1,5 g, 6,1 mmol), 2-brompyrimidin (1,9 g, 12,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,3 g, 1,8 mmol) và K₃PO₄ (6,5 g, 24,2 mmol) trong nước (60 mL), toluen (60 mL) và *i*-PrOH (15 mL) được gia nhiệt ở 85°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (80 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 4/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (450 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-E: R_t 4,82 phút; *m/z* 199,9 [M+H]⁺.

b) 7-(Pyrimidin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin 168

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (243 mg, 3,2 mmol) trong DMF (15 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung *t*-BuOK (363 mg, 3,2 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-3-(pyrimidin-2-yl)benzonitril 167 (400 mg, 1,6 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (80 mL) và được rửa bằng nước (60 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (230 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 0,80 phút, *m/z* 213,1 [M+H]⁺.

xxxi) 6-(1H-Pyrazol-1-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin 170



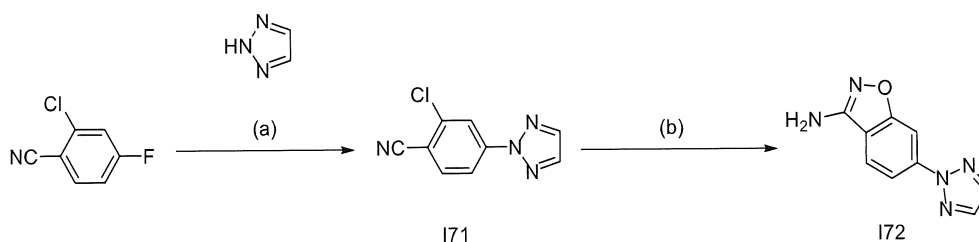
a) 2-Flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzonitril 169

Hỗn hợp của 4-brom-2-flobenzonitril (400 mg, 2,0 mmol), 1*H*-pyrazol (177 mg, 2,6 mmol), CuI (381 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (849 mg, 4,0 mmol) và (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (28 mg, 0,2 mmol) trong DMF (20 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (200 mL) và nước (100 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/ EtOAc = 100/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (120 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,20min, *m/z* 188,1 [M+H]⁺.

b) 6-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I70

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (215 mg, 2,9 mmol) trong DMF (25 mL) ở 0°C được bổ sung *t*-BuOK (322 mg, 2,9 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 2 giờ. Sau đó 2-flo-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitril I69 (120 mg, 0,64 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (100 mL) và nước (50 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (72 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

xxxii) 6-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I72



a) 2-clo-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril I71

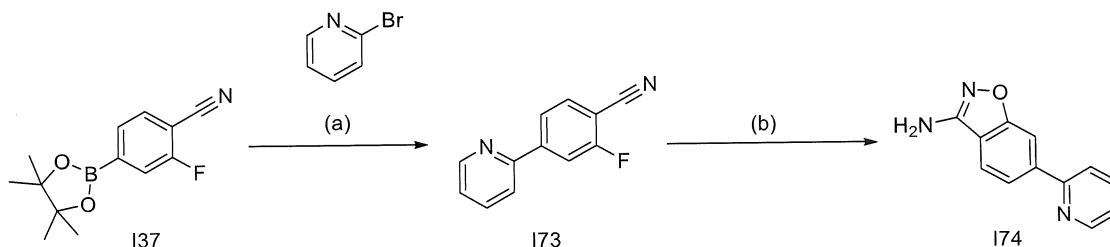
Hỗn hợp của 2*H*-1,2,3-triazol (553 mg, 8,0 mmol) và NaH (hỗn dịch 60% trong dầu, 192 mg, 4,8 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 2-clo-4-flobenzonitril (622 mg, 4,0 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (300

mL) và nước (100 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 – 8,28 (m, 3H), 8,19 – 8,14 (m 2H).

b) 6-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I72

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (221 mg, 2,9 mmol) trong DMF (25 mL) ở 0°C được bổ sung *t*-BuOK (330 mg, 2,9 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C trong 2 giờ. Sau đó 2-clo-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzonitril I71 (200 mg, 0,98 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (100 mL) và nước (50 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (90 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,93 phút, *m/z* 202,1 [M+H]⁺.

xxxiii) 6-(Pyridin-2-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I74



a) 2-Flo-4-(pyridin-2-yl)benzonitril I73

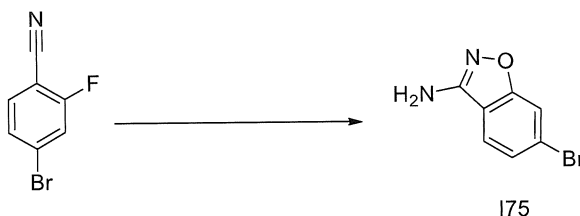
Hỗn hợp của 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril I37 (494 mg, 2,0 mmol), 2-bromopyridin (948 mg, 6,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (293 mg, 0,4 mmol) và K₃PO₄·3H₂O (2,66 g, 10,0 mmol) trong H₂O (40 mL), toluen (40 mL) và *i*-PrOH (10 mL) được gia nhiệt ở 85°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (200 mL) và nước (30 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 30/1 đến 10/1) để

tạo ra hợp chất ở đề mục (190 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,32 phút, m/z 199,1 $[M+H]^+$.

b) 6-(Pyridin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I74

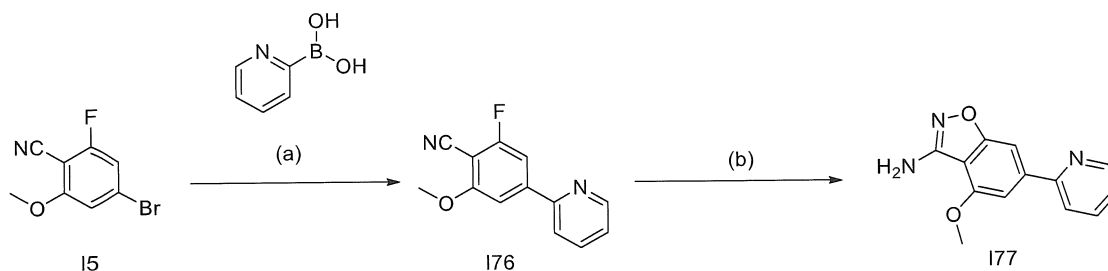
Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (216 mg, 2,88 mmol) trong DMF (50 mL) ở 0°C được bổ sung thêm *t*-BuOK (323 mg, 2,88 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2-flo-4-(pyridin-2-yl)benzonitril I73 (190 mg, 0,96 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (200 mL) và nước (50 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL x 3), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/0 đến 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (105 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 0,83 phút, m/z 212,1 $[M+H]^+$.

xxxiv) 6-Brombenzo[d]isoxazol-3-amin I75



Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (13,7 g, 182 mmol) trong DMF (60 mL) ở 0°C được bổ sung *t*-BuOK (20,5 g, 182 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa 4-brom-2-flobenzonitril (12,2 g, 60,8 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (500 mL) và nước (200 mL), các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (x 2), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (8,1 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,34 phút; m/z 213,0 / 215,0 $[M+H]^+$.

xxxv) 4-Metoxy-6-(pyridin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I77



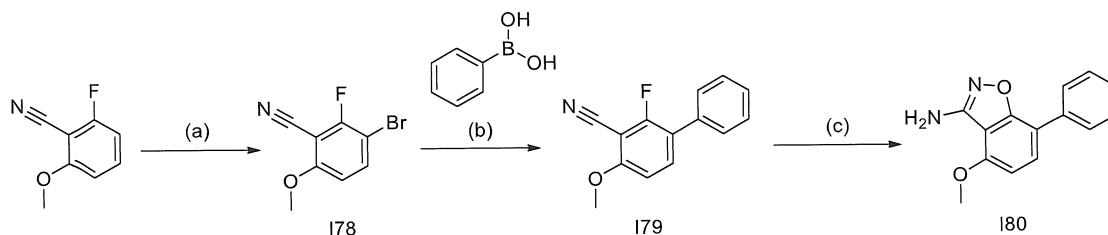
a) 2-Flo-6-metoxý-4-(pyridin-2-yl)benzonitril I76

Hỗn hợp của 4-brom-2-flo-6-metoxýbenzonitril I5 (244 mg, 1,06 mmol), axit pyridin-2-ylboronic (195 mg, 1,59 mmol), CuCl (105 mg, 1,06 mmol), Pd(OAc)₂ (24 mg, 0,106 mmol), XPhos (100 mg, 0,212 mmol) và Cs₂CO₃ (1,38 g, 4,24 mmol) trong DMF (10,6 mL) được gia nhiệt dưới khí quyển nitơ trong ống 20 mL được đầy kín ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được lặp lại ba lần nữa ở cùng tỷ lệ và bốn phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, được kết hợp và được chiết bằng EtOAc (80 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 10/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (190 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 2,13 phút; *m/z* 229,0 [M+H]⁺.

b) 4-Metoxý-6-(pyridin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I77

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (178 mg, 2,37 mmol) trong DMF khan (20 mL) ở 0°C được bổ sung kali *tert*-butoxit (266 mg, 2,37 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-6-metoxý-4-(pyridin-2-yl)benzonitril I76 (180 mg, 0,79 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 200/1 đến 100/1 đến 60/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (70 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 0,52 phút; *m/z* 242,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 – 8,68 (m, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

xxxvi) 4-Metoxý-7-phenylbenzo[d]isoxazol-3-amin I80



a) 3-Brom-2-flo-6-metoxybenzonitril 178

Dung dịch chứa Br₂ (507 mg, 3,2 mmol) trong CCl₄ (4,0 mL) được bổ sung dung dịch chứa 2-flo-6-metoxybenzonitril (480 mg, 3,2 mmol) và Fe (8,0 mg, 0,1 mmol) trong CCl₄ (4,0 mL) ở -10°C trong thời gian 30 phút và sau đó hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc, các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước Na₂SO₃ bão hòa (x 2), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất ở đề mục (580 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,12 phút; *m/z* 229,9 [M+H]⁺.

b) 2-Flo-4-metoxy-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonitril 179

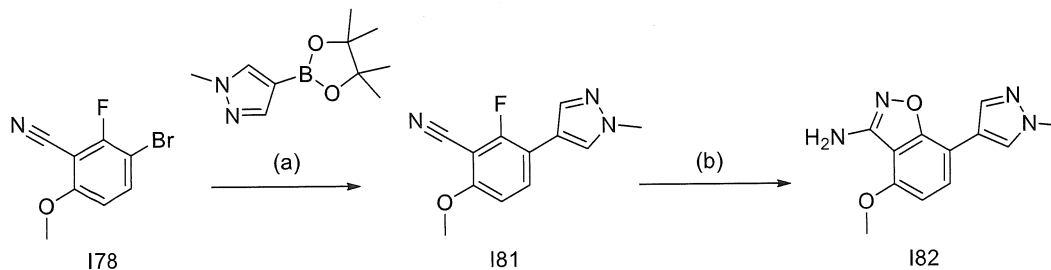
Dung dịch chứa 3-brom-2-flo-6-metoxybenzonitril 178 (600 mg, 2,6 mmol), axit phenylboronic (636 mg, 5,2 mmol) và Na₂CO₃ (829 mg, 7,8 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL) và nước (10 mL) dưới N₂ được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (300 mg, 0,26 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc, các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (538 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,43 phút; *m/z* 228,0 [M+H]⁺.

c) 4-Metoxy-7-phenylbenzo[d]isoxazol-3-amin 180

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (533 mg, 7,11 mmol) trong DMF khan (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung kali *tert*-butoxit (797 mg, 7,11 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-4-metoxy-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonitril 179 (538 mg, 2,37 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1

đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (413 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu da cam. LCMS-C: R_t 1,33 phút; m/z 209,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 – 7,79 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

xxxvii) 4-Metoxý-7-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I82



a) 2-Flo-6-metoxý-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitril I81

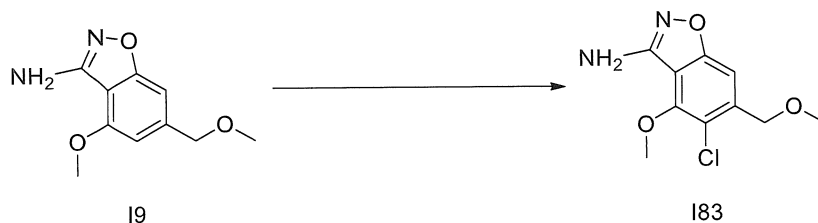
Dung dịch chứa 3-brom-2-flo-6-metoxýbenzonitril I78 (720 mg, 3,31 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,30 g, 6,26 mmol) và Na_2CO_3 (995 mg, 9,39 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) và nước (10 mL) dưới N_2 được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (358 mg, 0,30 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở $100^\circ C$ qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (485 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 1,26 phút; m/z 232,0 $[M+H]^+$.

b) 4-Metoxý-7-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I82

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (474 mg, 6,24 mmol) trong DMF khan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung kali *tert*-butoxit (700 mg, 6,24 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-6-metoxý-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitril I81 (485 mg, 2,04 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở $60^\circ C$ qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (225 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 0,46 phút; m/z 245,0 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,19 (s, 1H), 7,95 (s,

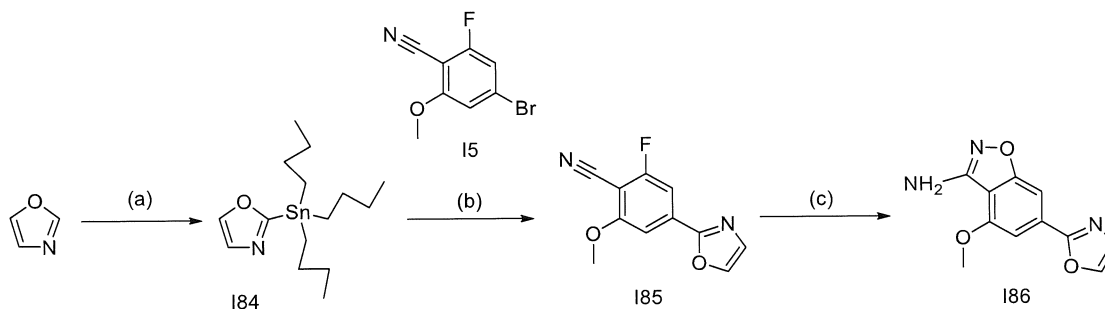
1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

xxxviii) 5-Chloro-4-methoxy-6-(methoxymethyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I83



Dung dịch chứa 4-methoxy-6-(methoxymethyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin 19 (300 mg, 1,4 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung NCS (192 mg, 1,4 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (100 mL) và được rửa bằng H₂O (40 mL × 3). Lốp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 7/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (190 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 1,21 phút; m/z 242,9 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

xxxix) 4-Methoxy-6-(oxazol-2-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I86



a) 2-(Tributylstannyl)oxazol I84

Dung dịch chứa oxazol (500 mg, 7,25 mmol) trong THF (15 mL) ở -78°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 2,9 mL, 7,32 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó tributylclostannane (1,96 mL, 7,25 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hấp thụ trong hexan (50 mL). Kết tủa tạo thành được lấy ra bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,0 g, 77%) dưới dạng dầu không

màu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 6H), 1,31 – 1,26 (m, 6H), 1,16 – 1,10 (m, 6H), 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H).

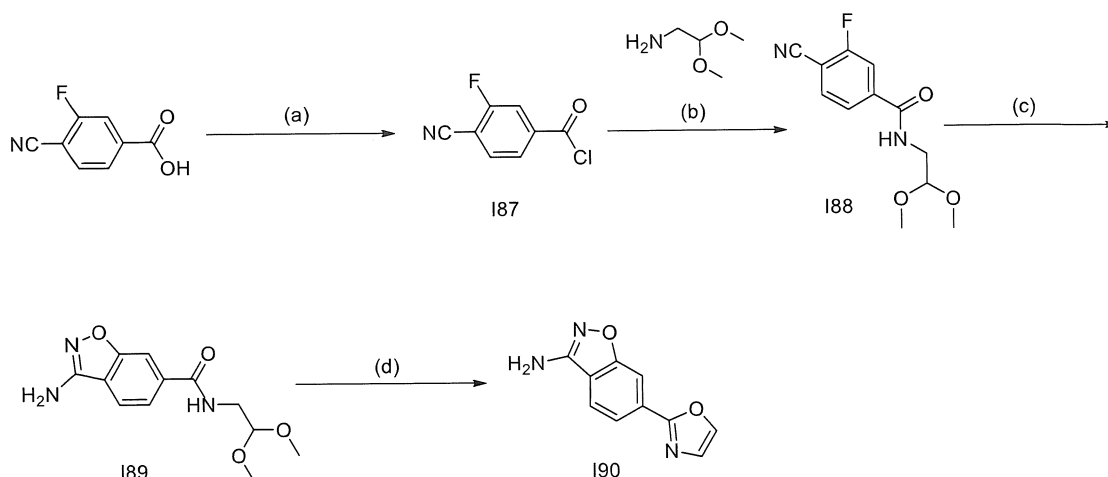
b) 2-Flo-6-metoxy-4-(oxazol-2-yl)benzonitril I85

Dung dịch chứa 4-brom-2-flo-6-metoxybenzonitril I5 (305 mg, 1,33 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL) được bổ sung 2-(tributylstannyl)oxazol I84 (1,43 g, 3,98 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (154 mg, 0,133 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 8/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (370 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 1,86 phút; m/z 218,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) 4-Metoxy-6-(oxazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I86

Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (382 mg, 5,09 mmol) trong DMF (25 mL) ở 0°C được bổ sung kali *tert*-butoxit (570 mg, 5,09 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-6-metoxy-4-(oxazol-2-yl)benzonitril I85 (370 mg, 1,7 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất ở đề mục (100 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 0,57 phút; m/z 232,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

xl) 6-(Oxazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I90



a) 4-Xyano-3-flobenzoyl clorua I87

Dung dịch chứa axit 4-xyano-3-flobenzoic (1,0 g, 6,1 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C được bổ sung DMF (0,1 mL) và từng giọt oxalyl clorua (1,86 g, 12,1 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) 4-Xyano-N-(2,2-dimetoxyetyl)-3-flobenzamit I88

Dung dịch chứa 4-xyano-3-flobenzoyl clorua I87 (1,1 g, 6,06 mmol) và Et₃N (1,84 g, 18 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C được bổ sung 2,2-dimetoxyethanamin (955 mg, 9,1 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1/1, v/v) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,55 phút, *m/z* 274,9 [M+Na]⁺.

c) 3-Amino-N-(2,2-dimetoxyetyl)benzo[d]isoxazol-6-carboxamit I89

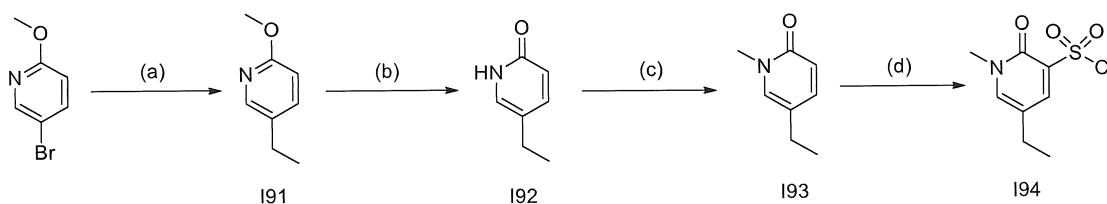
Dung dịch chứa axit axetohydroxamic (448 mg, 5,95 mmol) trong DMF (30 mL) ở 0°C được bổ sung từng phần *t*-BuOK (889 mg, 7,92 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó 4-xyano-N-(2,2-dimetoxyetyl)-3-flobenzamit I88 (500 mg, 1,98 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1/1, v/v) để tạo ra hợp chất ở đề

mục (380 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 0,59 phút, m/z 287,9 $[M+Na]^+$.

d) 6-(Oxazol-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I90

Hỗn hợp của 3-amino-*N*-(2,2-dimetoxyetyl)benzo[d]isoxazol-6-carboxamit I89 (240 mg, 0,9 mmol) và P_2O_5 (193 mg, 1,36 mmol) trong axit metansulfonic (10 mL) được gia nhiệt ở 150°C trong điều kiện chiếu vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước, được bazơ hóa bằng dung dịch nước KOH và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1, v/v) để tạo ra hợp chất ở đề mục (50 mg, 28%) dưới dạng chất rắn. LCMS-D: R_t 1,57 phút, m/z 201,9 $[M+H]^+$.

xli) 5-Etyl-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-sulfonyl clorua I94



a) 5-Etyl-2-metoxypyridin I91

Dung dịch chứa 5-brom-2-metoxypyridin (10,2 g, 54,25 mmol) trong THF (200 mL) ở -78°C dưới N_2 được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 24,0 mL, 60,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ. Sau đó iotetan (12,7 g, 81,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 20 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước (5 mL) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM, được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,8 g, 38%) dưới dạng dầu không màu. LCMS-D: R_t 1,80 phút; m/z 138,1 $[M+H]^+$.

b) 5-Etylpyridin-2(1H)-on I92

Dung dịch chứa 5-ethyl-2-metoxypyridin I91 (1,6 g, 11,66 mmol) trong HCl đặc (30 mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (800 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

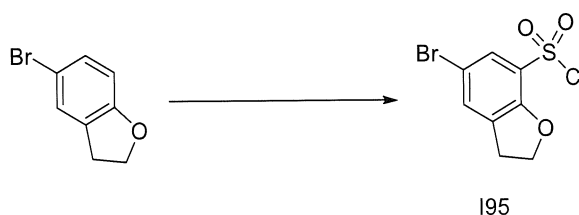
c) 5-Etyl-1-methylpyridin-2(1H)-on I93

Hỗn hợp của 5-ethylpyridin-2(1H)-on I92 (800 mg, 6,5 mmol), K₂CO₃ (1,8 g, 13 mmol) và iotmetan (1,85 g, 13 mmol) trong MeOH (20 mL) được gia nhiệt ở 50°C dưới N₂ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong DCM (100 mL), được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (500 mg, 56%) dưới dạng dầu không màu. LCMS-D: R_t 0,68 phút; *m/z* 138,1 [M+H]⁺.

d) 5-Etyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-sulfonyl clorua I94

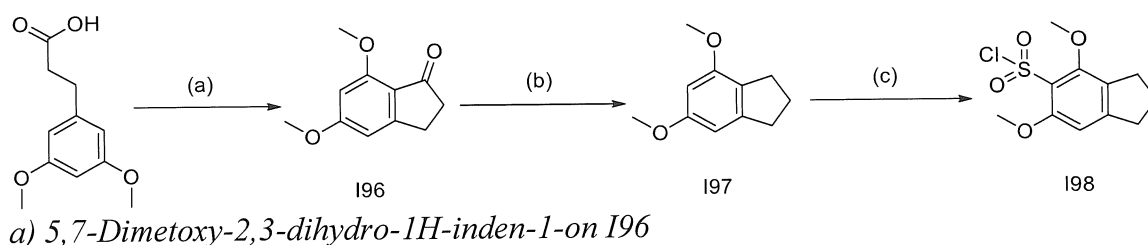
Hỗn hợp của axit closulfonic (6 mL) và 5-etyl-1-methylpyridin-2(1H)-on I93 (0,6 g, 4,37 mmol) được gia nhiệt ở 150°C dưới N₂ trong 3 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót lên đá lạnh (100 g). Hỗn hợp được chiết bằng DCM (50 mL × 3) và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng nước đá lạnh, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS-D: R_t 1,58 phút; *m/z* 236,0 [M+H]⁺.

xlii) 5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonyl clorua I95



5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran (2,0 g, 10 mmol) được bổ sung từ từ vào axit closulfonic (6 mL) ở -5°C và hỗn hợp được khuấy ở -5°C trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào nước đá lạnh (100 mL) và được chiết bằng EtOAc ($180\text{ mL} \times 2$). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước ($250\text{ mL} \times 3$), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 15/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,45 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), LCMS-D: R_t 2,74 phút; m/z 318,8/320,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

xliii) 4,6-Dimetoxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-sulfonyl clorua I98



Hỗn hợp của axit 3-(3,5-dimetoxyphenyl)propanoic (5 g, 23,8 mmol) và axit metansulfonic (24 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 10 phút sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=9 với dung dịch nước KOH 10 M và được chiết bằng EtOAc ($\times 5$). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,5 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,76 phút; m/z 193,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

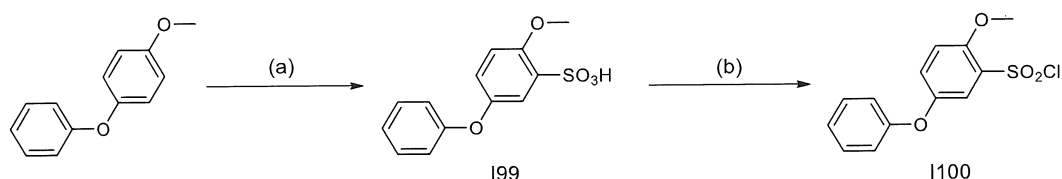
b) 4,6-Dimetoxy-2,3-dihydro-1H-inden I97

Hỗn hợp của 5,7-dimetoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on I96 (3,0 g, 15,6 mmol) và triethylsilan (7,3 g, 62,4 mmol) trong TFA (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 11 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,0 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,80 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H).

c) 4,6-Dimetoxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-sulfonyl clorua I98

Dung dịch chứa 4,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden I97 (1 g, 5,6 mmol) và TMEDA (0,72 g, 6,17 mmol) trong *n*-hexan (20 mL) ở -70°C được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 2,5 mL, 6,17 mmol) và hỗn hợp được để ấm đến 0°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh lại đến -65°C, được sục bằng khí SO₂ trong 20 phút, sau đó được để ấm chậm đến 10°C. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng diethyl ete khô. Chất rắn được tạo huyền phù trong *n*-hexan (20 mL), được làm lạnh đến 0°C và SO₂Cl₂ (0,83 g, 6,2 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C dưới N₂ trong 1 giờ, sau đó được lọc. Bánh lọc được hòa tan trong diethyl ete và được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (550 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,72 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,96 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,18 – 2,08 (m, 2H).

xliv) 2-Methoxy-5-phenoxybenzensulfonyl clorua I100



a) Axit 2-methoxy-5-phenoxybenzensulfonic I99

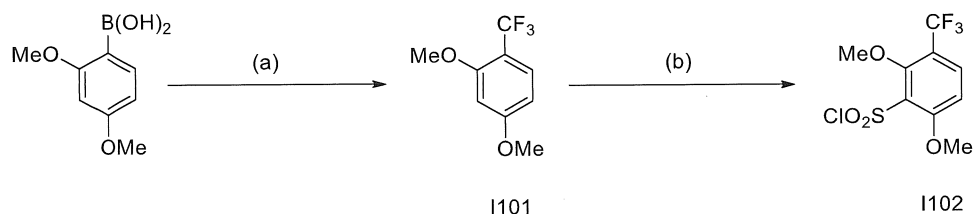
Dung dịch chứa 1-methoxy-4-phenoxybenzen (2 g, 10 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa axit closulfonic (0,35 mL) trong DCM (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp được rót chậm vào nước đá lạnh (100 mL) và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng DCM (100 mL x 2) và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (560 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS-D: R_t 0,62 phút; *m/z* 281,0 [M+H]⁺.

b) 2-Methoxy-5-phenoxybenzensulfonyl clorua I100

Hỗn hợp của axit 2-methoxy-5-phenoxybenzensulfonic I99 (250 mg, 0,9 mmol) và PCl₅ (284 mg, 1,3 mmol) trong POCl₃ (3 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được bổ sung từ từ vào nước đá lạnh (20 mL) và được chiết bằng DCM (15 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề

mục (51 mg, 18%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS-D: R_t 2.72 phút; m/z 295,0 $[M-Cl+OCH_3]^+$, 317,0 $[M-Cl+OCH_3+Na]^+$.

xliv) 2,6-Dimetoxy-3-(triflometyl)benzensulfonyl clorua I102



a) 2,4-Dimetoxy-1-(triflometyl)benzen I101

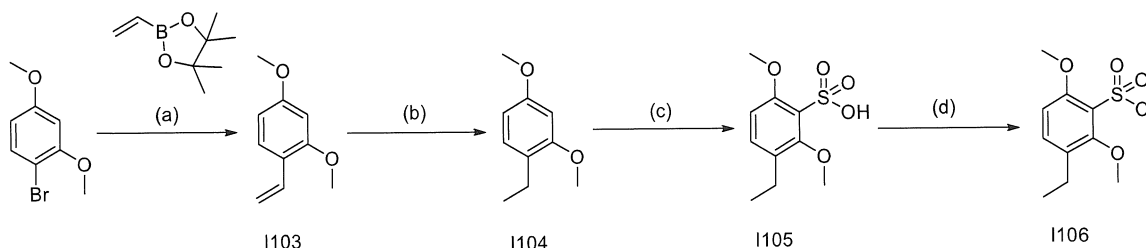
Hỗn hợp của axit (2,4-dimetoxyphenyl)boronic (3,0 g, 16,5 mmol), CF_3SO_2Na (18,0 g, 115,4 mmol), $Cu(OAc)_2$ (748 mg, 4,1 mmol), imidazol (281 mg, 4,1 mmol), 2,4,6-collidine (3,0 g, 33,0 mmol) và NH_4Cl (11,3 g, 206,0 mmol) trong nước (16,5 mL) và DCM (100 mL) ở $0^\circ C$ được bổ sung từng giọt $t-BuOOH$ (3,6 mL, 4,1 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất ở đề mục (900 mg, 27%) dưới dạng dầu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,45 – 6,37 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

b) 2,6-Dimetoxy-3-(triflometyl)benzensulfonyl clorua I102

Dung dịch chứa 2,4-dimetoxy-1-(triflometyl)benzen I101 (1,5 g, 7,3 mmol) và TMEDA (0,93 g, 8,0 mmol) trong n -hexan (30 mL) ở $-78^\circ C$ dưới N_2 được bổ sung từng giọt $n-BuLi$ (2,5 M trong hexan, 3,2 mL, 8,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ. Sau đó khí SO_2 được sục qua hỗn hợp ở $-78^\circ C$ trong 20 phút và sau đó được để ấm đến $0^\circ C$ và được khuấy trong 1 giờ. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng hexan. Bánh lọc được tạo huyền phù trong n -hexan (30 mL), được làm lạnh đến $0^\circ C$ và SO_2Cl_2 (1,1 g, 8,0 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng n -hexan lạnh. Bánh lọc được hòa tan trong ete và được rửa bằng nước. Pha nước được chiết bằng ete và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan,

được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.84 (m, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).

xlvi) 3-Etyl-2,6-dimethoxybenzenesulfonyl chloride I106



a) 2,4-Dimethoxy-1-vinylbenzene I103

Huyền phù chứa 1-brom-2,4-dimethoxybenzen (4,0 g, 18,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (3,4 g, 22,1 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (753 mg, 0,92 mmol) và K_2CO_3 (7,6 g, 55,2 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL) và nước (10 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N_2 qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua miếng Xelit và được rửa với EtOAc. Dịch lọc được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (60 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,6 g, 86%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS-D: R_t 2,28 phút; m/z 165,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) Ethyl-2,4-dimethoxybenzene I104

Dung dịch chứa 2,4-dimethoxy-1-vinylbenzen I103 (2,6 g, 15,8 mmol) trong EtOAc (50 mL) được bổ sung 10% Pd/C (300 mg) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển H_2 qua đêm. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua Xelit và được rửa với EtOAc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,0 g, 83%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS-D: R_t 2,39 phút; m/z 167,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

c) Axit 3-ethyl-2,6-dimethoxybenzenesulfonic I105

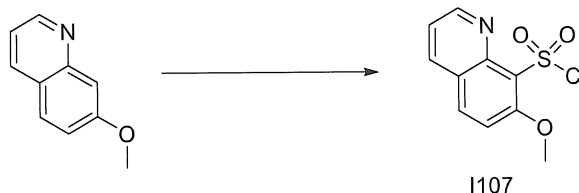
Được điều chế từ ethyl-2,4-dimethoxybenzen I104 theo quy trình được mô tả cho 2,6-dimethoxybenzenesulfonyl chloride I111. Sản phẩm thu được được phát hiện ra chủ

yếu là axit 3-ethyl-2,6-dimethoxybenzenesulfonic. LCMS-D: R_t 2,36 phút; m/z 247,0 $[M+H]^+$.

d) 3-Ethyl-2,6-dimethoxybenzenesulfonyl chloride I106

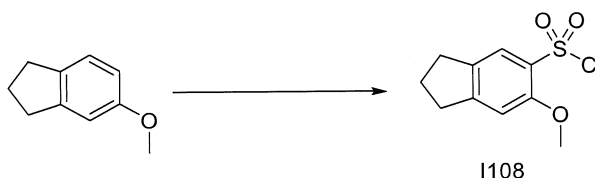
Hỗn hợp của axit 3-ethyl-2,6-dimethoxybenzenesulfonic I105 (300 mg, 1,22 mmol) và thionyl chloride (6 mL) được gia nhiệt ở 95°C trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở dạng bột (322 mg, 100%) dưới dạng dầu màu nâu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

xlvi) 7-Methoxyquinolin-8-sulfonyl chloride I107



Axit closulfonic (1,8 g, 15,7 mmol) được bổ sung từng giọt vào 7-methoxyquinolin (500 mg, 3,14 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, được rót lên đá lạnh và sau đó được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 3) và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở dạng bột (280 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 0,27 phút; m/z 239,9 $[M-\text{Cl}+\text{H}_2\text{O}]^+$

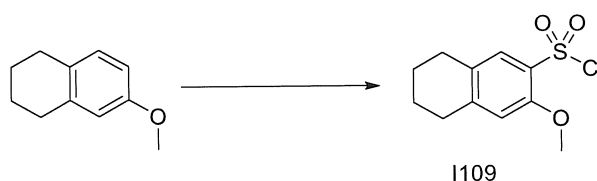
xlvi) 6-Methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-sulfonyl chloride I108



Dung dịch chứa 5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden (3,1 g, 20,9 mmol) trong DCM (40 mL) ở -5°C dưới N_2 được bổ sung từng giọt axit closulfonic (6,5 g, 62,8 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -5°C trong 40 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước đá (20 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL $\times$ 3), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp

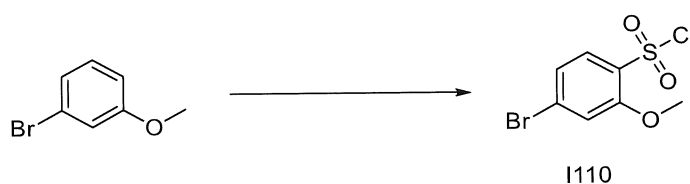
suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (3,1 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H).

xlix) 3-Metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonyl clorua I109



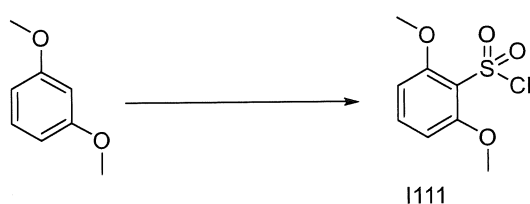
Được điều chế từ 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen và closulfonic theo quy trình được mô tả cho 6-metoxi-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-sulfonyl clorua I108 và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

l) 4-Brom-2-metoxybenzensulfonyl clorua I110



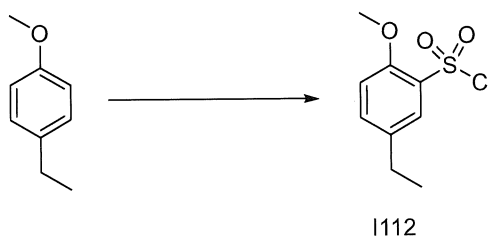
1-Brom-3-metoxibenzen (15,0 g, 80 mmol) được bổ sung từ từ vào axit closulfonic (16 mL) ở -5°C và hỗn hợp được khuấy ở -5°C trong 5 phút. Hỗn hợp được rót vào nước đá lạnh (50 mL) và được chiết bằng EtOAc ($80\text{ mL} \times 2$). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước ($150\text{ mL} \times 3$), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,6 g, 17%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

li) 2,6-Dimetoxybenzensulfonyl clorua I111



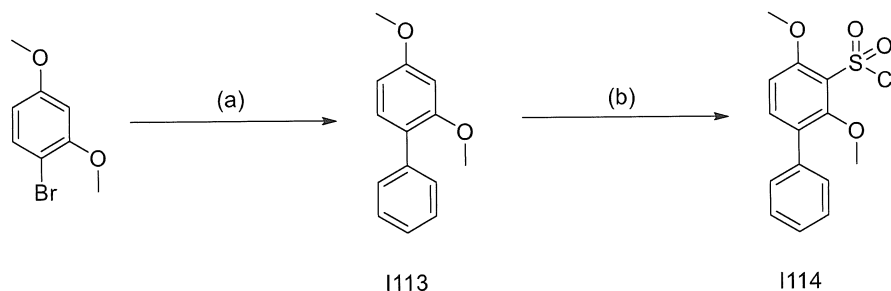
Dung dịch chứa 1,3-dimethoxybenzen (5,0 g, 36 mmol) và TMEDA (4,6 g, 39,8 mmol) trong *n*-hexan (100 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 16,0 mL, 39,8 mmol) trong khi giữ nhiệt độ phản ứng bên trong thấp hơn 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút sau đó được làm lạnh đến -78°C và được sục bằng khí SO₂ trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp được để ấm chậm đến 10°C và kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng diethyl ete khô. Chất rắn được tạo huyền phù trong *n*-hexan (100 mL), được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa SO₂Cl₂ (4,9 g, 36 mmol) trong *n*-hexan (20 mL) được bổ sung từng giọt vào trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 3°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng *n*-hexan lạnh. Sau đó chất rắn được phân bố giữa diethyl ete và nước, các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết thêm bằng diethyl ete. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,0 g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3,97 (s, 6H).

lii) 5-Etyl-2-methoxybenzenesulfonyl clorua I112



1-Etyl-4-methoxybenzen (5,0 g, 37 mmol) được bổ sung từng giọt vào axit closulfonic (20 mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó được rót lên đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,6 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,70 phút; *m/z* 256,9 [M+Na]⁺.

liii) 2,4-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonyl clorua I114



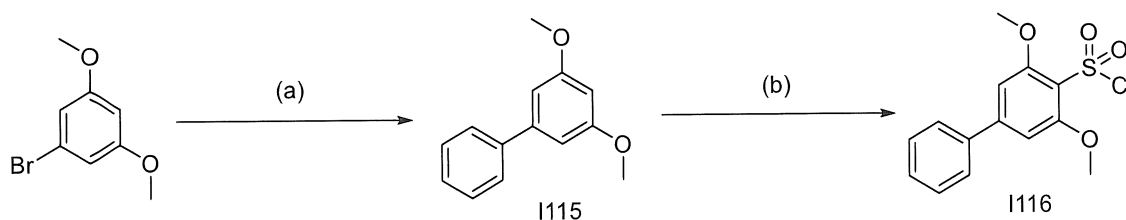
a) 2,4-Dimethoxy-1,1'-biphenyl I113

Huyền phù chứa 1-brom-2,4-dimethoxybenzen (5,0 g, 23,0 mmol), axit phenylboronic (3,4 g, 27,6 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,3 g, 1,15 mmol) và kali cacbonat (7,3 g, 69,0 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) và nước (6 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N_2 trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng Xelit và được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,8 g, 57%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS-D: R_t 2,46 phút; m/z 215,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 2,4-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonyl clorua I114

Dung dịch chứa 2,4-dimethoxy-1,1'-biphenyl I113 (1,0 g, 4,70 mmol) và TMEDA (601 mg, 5,20 mmol) trong *n*-hexan (40 mL) ở 0°C dưới N_2 được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 2,1 mL, 5,20 mmol) trong khi giữ nhiệt độ phản ứng bên trong thấp hơn 5°C . Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút sau đó được làm lạnh đến -70°C và được sục bằng khí SO_2 trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp này được để ấm chậm đến 10°C và kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete khô. Chất rắn được tạo huyền phù trong *n*-hexan (40 mL), được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa SO_2Cl_2 (634 mg, 4,7 mmol) trong *n*-hexan (5 mL) được bổ sung từng giọt vào trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 3°C . Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng *n*-hexan lạnh. Sau đó chất rắn được phân bố giữa dietyl ete và nước, các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết thêm bằng dietyl ete. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (590 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

liv) 3,5-Dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl clorua I116



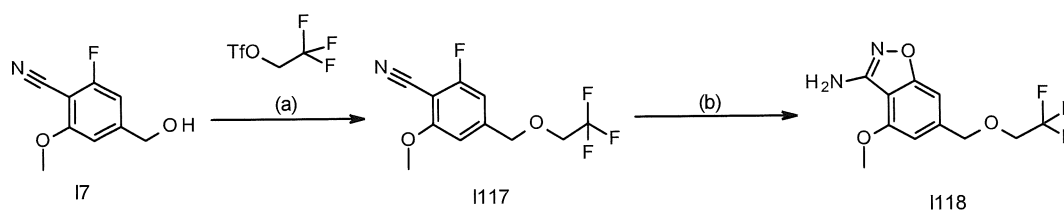
a) 3,5-Dimetoxy-1,1'-biphenyl I115

Huyền phù chứa 1-brom-3,5-dimetoxybenzen (5,0 g, 23,0 mmol), axit phenylboronic (2,8 g, 23,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,57 g, 0,69 mmol) và kali cacbonat (4,8 g, 34,6 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL) và nước (20 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước, được chiết bằng EtOAc và dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 500/1 đến 200/1 đến 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (5,2 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,47 phút; *m/z* 215,0 [M+H]⁺.

b) 3,5-Dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl clorua I116

Được điều chế từ 3,5-dimetoxy-1,1'-biphenyl I115 theo quy trình được mô tả cho 2,4-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonyl clorua I114. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 6,81 (s, 2H), 4,04 (s, 6H).

lv) 4-Metoxy-6-((2,2,2-trifloetoxy)metyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I118



a) 2-Flo-6-metoxy-4-((2,2,2-trifloetoxy)metyl)benzonitril I117

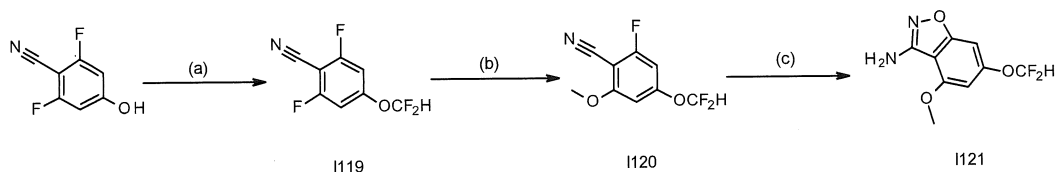
Dung dịch chứa 2-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metoxybenzonitril I7 (500 mg, 2,76 mmol) trong THF khô (50 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung NaH (hỗn dịch 60% khối lượng/khối lượng trong dầu, 331 mg, 8,28 mmol) sau đó là 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,9 g, 8,28 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha

loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phản ứng được lặp lại hai lần sử dụng 2-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metoxymetionitril I7 (100 mg, 0,55 mmol) và ba mẻ này được kết hợp và được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (577 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,43 phút; m/z 263,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 4-Metoxi-6-((2,2,2-trifloetoxi)metyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I118

Huyền phù chứa axit axetohydroxamic (86 mg, 1,14 mmol) và *t*-BuOK (128 mg, 1,14 mmol) trong DMF khan (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-6-metoxi-4-((2,2,2-trifloetoxi)metyl)benzonitril I117 (100 mg, 0,38 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Theo đó, phản ứng được tăng quy mô bằng cách sử dụng 2-flo-6-metoxi-4-((2,2,2-trifloetoxi)metyl)benzonitril I117 (400 mg, 1,52 mmol) và hai mẻ này được kết hợp và được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1 đến 5/1) để tạo ra sản phẩm ở đề mục (350 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 2,08 phút; m/z 277,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

lvi) 6-(Diflometoxi)-4-metoxymetionitril I121



a) 4-(Diflometoxi)-2,6-diflobenzonitril I119

Huyền phù chứa KOH (22,0 g, 392 mmol) trong axetonitril (30 mL) và nước (30 mL) ở -20°C được bổ sung từng phần 2,6-diflo-4-hydroxybenzonitril (3,1 g, 20,0 mmol) sau đó là dietyl (bromdiflometyl)phosphonat (10,0 g, 37,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề

mục (4,0 g, 97%) dưới dạng dầu không màu. LCMS-C: R_t 2,11 phút; m/z 205,9 $[M+H]^+$.

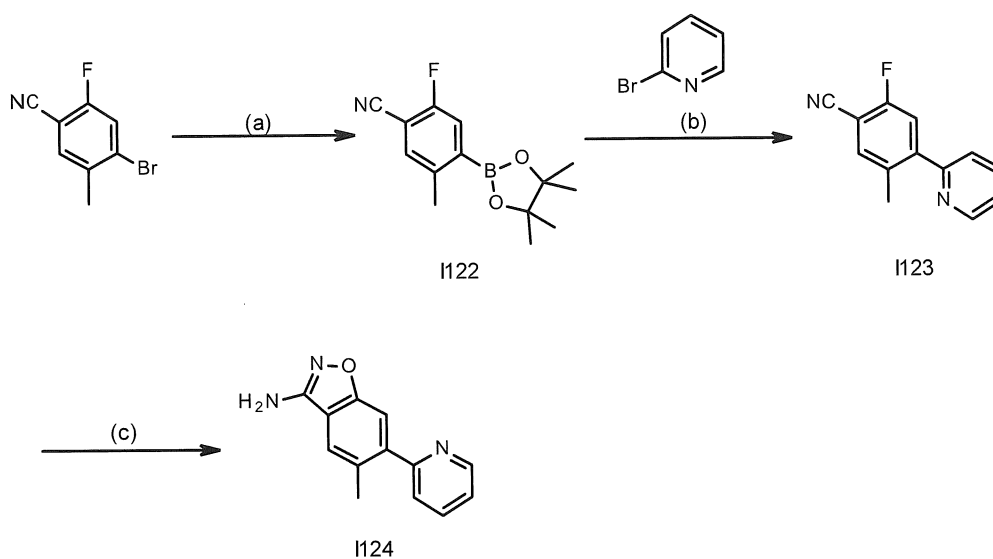
b) 4-(Diflometoxy)-2-flo-6-metoxybenzonitril I120

Dung dịch chứa 4-(diflometoxy)-2,6-diflobenzonitril I119 (2,52 g, 12,3 mmol) trong THF khô (30 mL) được bổ sung từng phần NaOMe (1,32 g, 24,57 mmol) và hỗn hợp được làm ấm ở 40°C qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (663 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,11 phút; m/z 217,9 $[M+H]^+$.

c) 6-(Diflometoxy)-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I121

Huyền phù chứa axit axetohydroxamic (680 mg, 9,15 mmol) và *t*-BuOK (1,03 g, 9,15 mmol) trong DMF khan (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó 5-(diflometoxy)-1-flo-2-isoxyno-3-metoxybenzen I120 (663 mg, 3,05 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1 đến 8/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (186 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LCMS-C: R_t 1,14 phút; m/z 231,0 $[M+H]^+$.

lviii) 5-Metyl-6-(pyridin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin I124



a) 2-Flo-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril 1122

Hỗn hợp của 4-brom-2-flo-5-metylbenzonitril (500 mg, 2,34 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,78 g, 2,34 mmol), kali axetat (918 mg, 9,36 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (188 mg, 0,23 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu dưới N₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước, được chiết bằng EtOAc (300 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL × 3), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,56 g, 88%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-C: R_t 2,75 phút; *m/z* 262,0 [M+H]⁺.

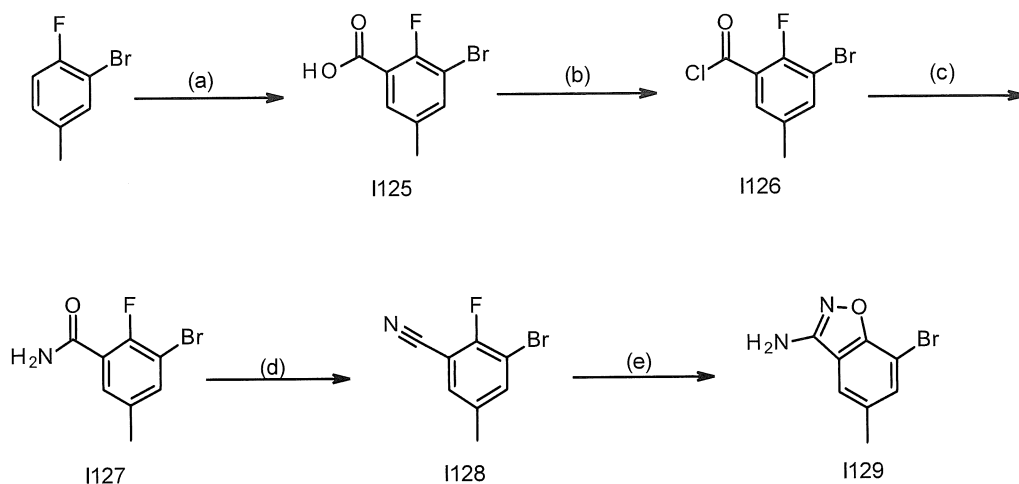
b) 2-Flo-5-metyl-4-(pyridin-2-yl)benzonitril 1123

Dung dịch chứa 2-flo-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril 1122 (1,32 g, 5,1 mmol) và 2-brompyridin (1,69 g, 7,65 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) và nước (10 mL) dưới N₂ được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (589 mg, 0,5 mmol) và Na₂CO₃ (2,16 g, 20,4 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 8/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (440 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS-C: R_t 1,09 phút; *m/z* 213,0 [M+H]⁺.

c) 5-Metyl-6-(pyridin-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-amin 1124

Huyền phù chứa axit axetohydroxamic (255 mg, 3,39 mmol) và *t*-BuOK (381 mg, 3,39 mmol) trong DMF khan (30 mL) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó 2-flo-5-metyl-4-(pyridin-2-yl)benzonitril I123 (240 mg, 1,13 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 8/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (180 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 0,50 phút; *m/z* 226,0 [M+H]⁺.

lix) 7-Brom-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin I129



a) Axit 3-brom-2-flo-5-metylbenzoic I125

Dung dịch chứa 2-brom-1-flo-4-metylbenzen (10,0 g, 53 mmol) và diisopropylamin (5,9 g, 58 mmol) trong THF khan (200 mL) ở -78°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 25,6 mL, 64,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Lượng dư CO₂ rắn (băng khô) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở -78°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (500 mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (12,3 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-C: R_t 2,03 phút; *m/z* 232,8 [M+H]⁺.

b) 3-Brom-2-flo-5-metylbenzoyl clorua I126

Dung dịch chứa axit 3-brom-2-flo-5-metylbenzoic I125 (12,3 g, 53 mmol) và DMF (4 giọt) trong DCM (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ được bổ sung từng giọt oxalyl clorua (13,0 g, 106 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (14,0 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

c) *3-Brom-2-flo-5-metylbenzamid I127*

Dung dịch chứa 3-brom-2-flo-5-metylbenzoyl clorua I126 (14,0 g, 53 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch nước amoni hydroxit 30% (100 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (200 mL), được rửa bằng nước (200 mL × 3), nước muối và lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (12,0 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-C: R_t 1,01 phút; *m/z* 231,9 [M+H]⁺.

d) *3-Brom-2-flo-5-metylbenzonitril I128*

Dung dịch chứa 3-brom-2-flo-5-metylbenzamid I127 (10,0 g, 43,0 mmol) và thionyl clorua (15,4 g, 129 mmol) trong DMF (100 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (200 mL) và được rửa bằng nước (400 mL × 5), nước muối và lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (5,0 g, 54%) dưới dạng chất rắn màu nâu, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-C: R_t 2,50 phút; *m/z* 213,9 [M+H]⁺.

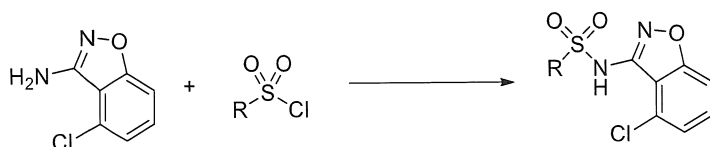
e) *7-Brom-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-amin I129*

Huyền phù chứa axit axetohydroxamic (5,27 g, 70,2 mmol) và *t*-BuOK (7,88 g, 70,2 mmol) trong DMF khan (200 mL) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó 3-brom-2-flo-5-metylbenzonitril I128 (5,0 g, 23,4 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (300 mL), được rửa bằng nước (600 mL × 4), nước muối và lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký

cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,8 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-C: R_t 0,50 phút; m/z 226,9 $[M+H]^+$.

Quy trình tổng hợp của các ví dụ

Ví dụ 1-45 (Bảng A):



Phương pháp AA

LiHMDS (1 M trong THF, 445 μ L, 0,445 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,297 mmol) trong THF (3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (0,445 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được làm giảm đến khoảng 1 mL trước khi DCM (3 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được cho qua thiết bị tách pha, sau đó phần hữu cơ được nạp lên lõi Si-amin 1g (Biotage) và lõi này được rửa bằng MeOH (6 mL), sau đó sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch HCl (2 M, 1:1 metanol:1,4-dioxan 6 mL). Sau đó các dung dịch rửa HCl được làm bay hơi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp AB

LiHMDS (1 M trong THF, 445 μ L, 0,445 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,297 mmol) trong THF (3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (0,445 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được làm giảm đến khoảng 1 mL trước khi DCM (3 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được cho qua thiết bị tách pha, sau đó phần hữu cơ được nạp lên lõi Si-amin 1g (Biotage) và lõi này được rửa bằng MeOH (6 mL), sau đó sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch HCl (2 M, 1:1 metanol:1,4-dioxan 6 mL). Sau đó các dung dịch rửa HCl được làm bay hơi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm thô được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Biotage

Isolera, lõi SiO₂, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp AC

LiHMDS (1 M trong THF, 445 μ L, 0,445 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clobenzo[d]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,297 mmol) trong THF (3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (0,445 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được làm giảm đến khoảng 1 mL trước khi DCM (3 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được cho qua thiết bị tách pha, sau đó phần hữu cơ được nạp lên lõi Si-amin 1g (Biotage) và lõi này được rửa bằng MeOH (10 mL), sau đó sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch HCl trong metanol (~1,25 M, 10 mL). Sau đó các dung dịch rửa HCl được làm bay hơi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp AD

Dung dịch chứa 4-clobenzo[d]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,298 mmol) và sulfonyl clorua (2 đương lượng, 0,595 mmol) trong pyridin (1,5 mL) được chiếu vi sóng trong 2 giờ ở 100°C. Khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24 g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp AE

Huyền phù chứa sulfonyl clorua (2 đương lượng, 1,19 mmol) và 4-clobenzo[d]isoxazol-3-amin (100 mg, 0,593 mmol) trong pyridin (1,5 mL) được chiếu vi sóng trong 2 giờ ở 100°C. Khi làm nguội, hỗn hợp được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24 g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C sau đó là MeOH 0-40% trong EtOAc) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

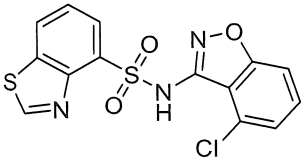
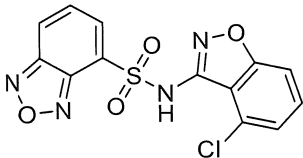
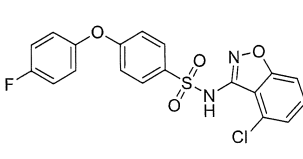
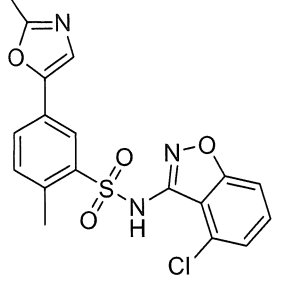
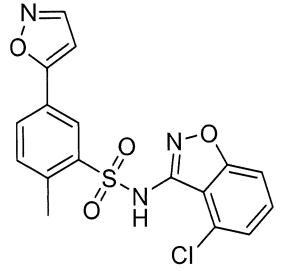
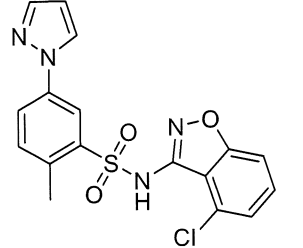
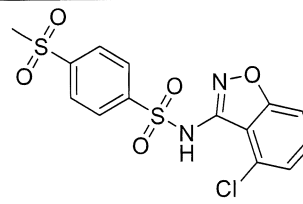
Phương pháp AF

Huyền phù chứa sulfonyl clorua (2 đương lượng, 1,19 mmol) và 4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (100 mg, 0,593 mmol) trong pyridin (1 mL) được chiếu vi sóng trong 1 giờ ở 80°C. Khi làm nguội, hỗn hợp được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24 g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

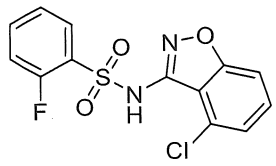
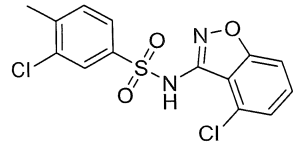
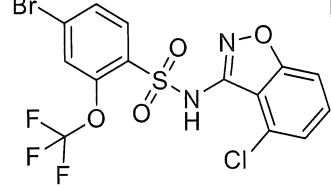
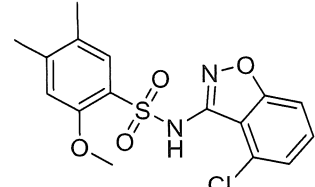
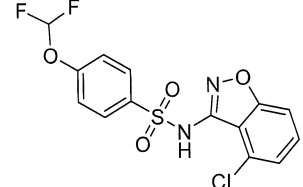
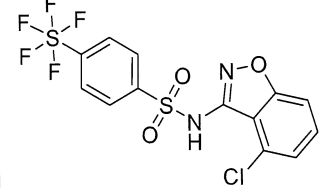
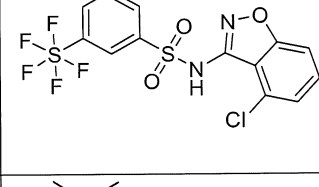
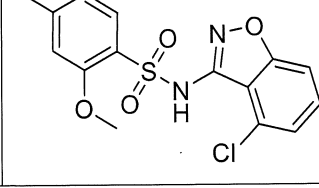
Bảng A

	Cấu trúc	Tên	Số liệu phân tích	Phương pháp
1		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-(metoxymetyl) benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,538 phút, <i>m/z</i> 352,1 [M-H] ⁻	Phương pháp AB
2		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-3-(metoxymetyl) benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,374 phút, <i>m/z</i> 353,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
3		3,4-diclo- <i>N</i> -(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metoxy benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,751 phút, <i>m/z</i> 409,0 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
4		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-phenoxybenzen sulfonamit	LCMS-A: rt 6,745 phút, <i>m/z</i> 401,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
5		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-flo-2-metoxybenzen sulfonamit	LCMS-A: rt 6,360 phút, <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
6		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metyl-2H-benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-4-sulfonamit	LCMS-A: rt 6,200 phút, <i>m/z</i> 364,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA

7		<i>N</i> -(4-clobenzo [d]isoxazol-3-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazol-4-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,346 phút, m/z 367,0 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
8		<i>N</i> -(4-clobenzo [d]isoxazol-3-yl)-2-hydroxybenzo[d]oxazol-6-sulfonamid	LCMS-A: rt 5,856 phút, m/z 364,0 [M-H] ⁻	Phương pháp AA
9		4-(benzyloxy)- <i>N</i> -(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid	LCMS-A: rt 6,764 phút, m/z 415,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
10		<i>N</i> -(4-clobenzo [d]isoxazol-3-yl)-2,5-bis(2,2,2-trifloetoxy)benzensulfonamid	LCMS-A: rt 6,785 phút, m/z 505,0 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
11		<i>N</i> -(4-clobenzo [d]isoxazol-3-yl)-2-(oxazol-5-yl)benzensulfonamid	LCMS-A: rt 6,322 phút, m/z 376,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
12		metyl 2-(<i>N</i> -(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)sulfamoyl)benzoat	LCMS-A: rt 6,484 phút, m/z 367,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AA
13		<i>N</i> -(4-clobenzo [d]isoxazol-3-yl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,103 phút, m/z 378,0 [M-H] ⁻	Phương pháp AA
14		<i>N</i> -(4-clobenzo [d]isoxazol-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepine-7-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,362 phút, m/z 381,1	Phương pháp AA

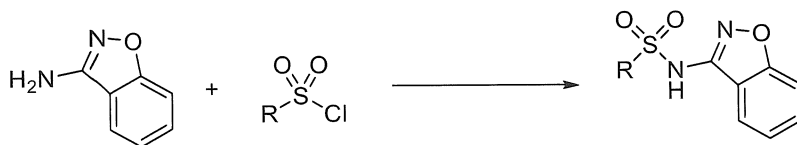
		sulfonamit	$[M+H]^+$	
15		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzo [<i>d</i>]thiazol-4-sulfonamit	LCMS-A: rt 6,212 phút, <i>m/z</i> 366,0 $[M+H]^+$	Phương pháp AA
16		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzo [<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamit	LCMS-A: rt 6,973 phút, <i>m/z</i> 351,0 $[M+H]^+$	Phương pháp AA
17		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-(4-flophenoxy)benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,781 phút, <i>m/z</i> 419,1 $[M+H]^+$	Phương pháp AA
18		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metyl-5-(2-metyloxazol-5-yl)benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,410 phút, <i>m/z</i> 404,1 $[M+H]^+$	Phương pháp AA
19		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-(isoxazol-5-yl)-2-metylbenzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,542 phút, <i>m/z</i> 390,1 $[M+H]^+$	Phương pháp AA
20		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metyl-5-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,493 phút, <i>m/z</i> 389,1 $[M+H]^+$	Phương pháp AA
21		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-(metylsulfonyl)benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,317 phút, <i>m/z</i> 385,0 $[M-H]^-$	Phương pháp AA

22		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-isopropylbenzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,745 phút, <i>m/z</i> 351,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phương pháp AA
23		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-(triflometoxy)benzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,763 phút, <i>m/z</i> 391,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Phương pháp AA
24		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-isopropoxybenzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,620 phút, <i>m/z</i> 367,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phương pháp AA
25		4-(<i>tert</i> -butyl)- <i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,826 phút, <i>m/z</i> 365,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phương pháp AA
26		4-clo- <i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,614 phút, <i>m/z</i> 343,0, 345,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phương pháp AA
27		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-methylbenzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,447 phút, <i>m/z</i> 321,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Phương pháp AC
28		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)benzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,321 phút, <i>m/z</i> 375,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phương pháp AC
29		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,6-diflobenzen sulfonamid	LCMS-A: rt 6,657 phút, <i>m/z</i> 343,0 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻	Phương pháp AC

30		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-flobenzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,389 phút, <i>m/z</i> 327,0 [M+H] ⁺	Phương pháp AC
31		3-clo- <i>N</i> -(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-metylbenzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,808 phút, <i>m/z</i> 355,0, 357,0 [M-H] ⁻	Phương pháp AC
32		4-brom- <i>N</i> -(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit	LCMS-A: rt 7,440 phút, <i>m/z</i> 468,9, 470,9 [M-H] ⁻	Phương pháp AC
33		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metoxi-4,5-dimetylbenzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,538 phút, <i>m/z</i> 367,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AC
34		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-(diflometoxy)benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,487 phút, <i>m/z</i> 373,0 [M-H] ⁻	Phương pháp AC
35		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-(pentafluor-λ ⁶ -sulfanyl)benzen sulfonamit	LCMS-A: rt 7,021 phút; <i>m/z</i> 435,0 [M+H] ⁺	Phương pháp AD
36		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-3-(pentafluor-λ ⁶ -sulfanyl)benzen sulfonamit	LCMS-A: rt 7,219 phút; <i>m/z</i> 435,0 [M+H] ⁺	Phương pháp AD
37		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-isopropyl-2-metoxi-4-metylbenzensulfonamit	LCMS-A: rt 7,537 phút; <i>m/z</i> 395,1 [M+H] ⁺	Phương pháp AD

38		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-(diflometoxy) benzensulfonamit	LCMS-A: rt 6,695 phút; <i>m/z</i> 375,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AD
39		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-5-sulfonamit	LCMS-A: rt 6,620 phút; <i>m/z</i> 367,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AD
40		5-(<i>tert</i> -butyl)- <i>N</i> -(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metoxy benzensulfonamit	LCMS-B: rt 3,876 phút, <i>m/z</i> 395,2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AD
41		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-isopropyl-2-metoxybenzen sulfonamit	LCMS-A: rt 6,684 phút, <i>m/z</i> 381,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AD
42		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit	LCMS-B: rt 3,859 phút, <i>m/z</i> 363,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AD
43		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamit	LCMS-B: rt 3,823 phút, <i>m/z</i> 385,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AD
44		<i>N</i> -(4-clobenzo [<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-sulfonamit	LCMS-B: rt 3,785 phút, <i>m/z</i> 349,1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AE
45		5-brom- <i>N</i> -(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit	LCMS-B: rt 3,752 phút, <i>m/z</i> 417,0, 419,0 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	Phuong pháp AF

Ví dụ 46-71 (Bảng D):



Phương pháp BA

Hỗn hợp của benzo[*d*]isoxazol-3-amin và sulfonyl clorua trong pyridin (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc hoặc chiết DCM (2x1 mL) và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (gradient EtOAc/benzin dầu hỏa 40-60°C) hoặc HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra sản phẩm mong muốn. Xem bảng B về các thành phần phản ứng và lượng được sử dụng cũng như các điều kiện tinh chế.

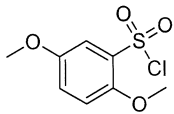
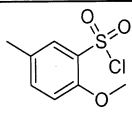
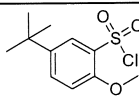
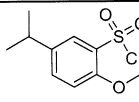
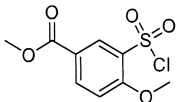
Phương pháp BB

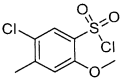
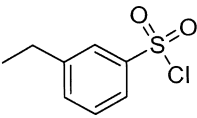
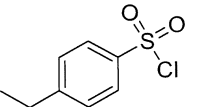
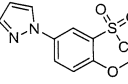
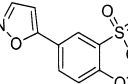
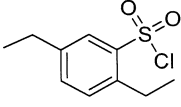
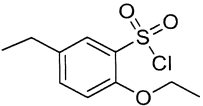
Hỗn hợp của benzo[*d*]isoxazol-3-amin và sulfonyl clorua trong pyridin (0,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 64 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và một phần của nguyên liệu thô (50 mg hoặc ít hơn) được tinh chế bằng HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra sản phẩm mong muốn. Xem bảng B về các thành phần phản ứng và lượng được sử dụng.

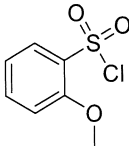
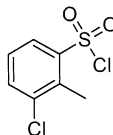
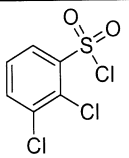
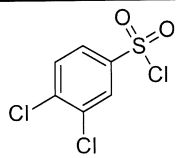
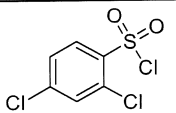
Phương pháp BC

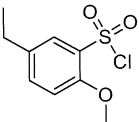
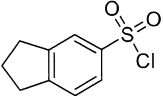
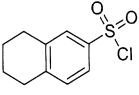
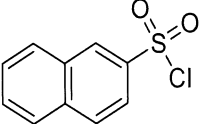
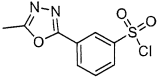
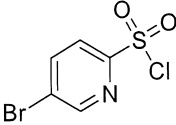
Hỗn hợp của benzo[*d*]isoxazol-3-amin và sulfonyl clorua trong pyridin (0,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và một phần của nguyên liệu thô (50 mg hoặc ít hơn) được tinh chế bằng HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra sản phẩm mong muốn. Xem bảng B về các thành phần phản ứng và lượng được sử dụng.

Bảng B.

Sản phẩm	Benzenesulfonyl clorua			Benzo[d]isoxazol-3-amin		Phương pháp/Hoạt động/Phương pháp tinh chế
	Cấu trúc và tên	Khối lượng (g)	Số mol (mmol)	Khối lượng (g)	Số mol (mmol)	
46	 2,5-dimethoxybenzenesulfonyl clorua	0,143	0,602	0,030	0,23	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-45%
47	 2-methoxy-5-methylbenzenesulfonyl clorua	0,150	0,682	0,031	0,23	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-40%
48	 5-(tert-butyl)-2-methoxybenzenesulfonyl clorua	0,148	0,563	0,033	0,25	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-40%
49	 5-isopropyl-2-methoxybenzenesulfonyl clorua	0,140	0,561	0,031	0,23	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-40%
50	 metyl 3-(benzenesulfonyl)-4-methoxybenzoat	0,142	0,535	0,030	0,22	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-100%

51	 5-clo-2-metoxý-4-metylbenzensulfonyl clorua	0,156	0,611	0,033	0,24	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-100%
52	 3-etylbenzensulfonyl clorua	0,036	0,180	0,028	0,21	Phương pháp BA/Chiết DCM/Sắc ký cột gradient 0-50%
53	 4-etylbenzensulfonyl clorua	0,074	0,360	0,032	0,24	Phương pháp Ba/chiết DCM/Sắc ký cột gradient 0-50%
54	 2-metoxý-5-(1H-pyrazol-1-yl)benzensulfonyl clorua	0,148	0,54	0,034	0,25	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-100%
55	 5-(isoxazol-5-yl)-2-metoxýbenzensulfonyl clorua	0,158	0,58	0,030	0,22	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-100%
56	 2,5-dietylbenzensulfonyl clorua	0,063	0,27	0,030	0,22	Phương pháp Ba/chiết DCM/Sắc ký cột gradient 0-100%
57	 2-etoxý-5-etylbenzensulfonyl clorua	0,170	0,68	0,027	0,20	Phương pháp BA/Lọc/ Sắc ký cột gradient 0-40%. Lượng axeton tối thiểu được

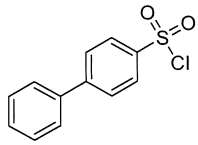
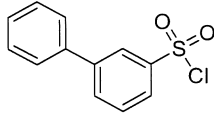
						nghiên nhỏ, sản phẩm chứa khoảng 10% sản phẩm phụ là axit sulfonic
58	 2-metoxibenzensulfonyl clorua	0,101	0,488	0,029	0,21	Phương pháp BA/Lọc/ HPLC hướng khối lượng
59	 3-clo-2-metylbenzensulfonyl clorua	0,105	0,466	0,033	0,25	Phương pháp BB
60	 2,3-diclobenzensulfonyl clorua	0,171	0,698	0,032	0,24	Phương pháp BB
61	 3,4-diclobenzensulfonyl clorua	0,100	0,640	0,032	0,24	Phương pháp BB
62	 	0,170	0,694	0,031	0,23	Phương pháp BB

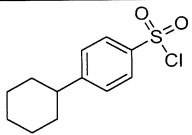
	2,4-diclobenzensulfonyl clorua					
63	 5-etyl-2- metoxybenzensulfonyl clorua	0,107	0,454	0,033	0,25	Phương pháp BC
64	 2,3-dihydro-1H-inden-5- sulfonyl clorua	0,120	0,553	0,029	0,22	Phương pháp BC
65	 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2- sulfonyl clorua	0,103	0,447	0,032	0,24	Phương pháp BC
66	 naphtalen-2-sulfonyl clorua	0,111	0,490	0,030	0,23	Phương pháp BC
67	 3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2- yl)benzensulfonyl clorua	0,1025	0,396	0,033	0,25	Phương pháp BC
68	 5-brompyridin-2-sulfonyl clorua	0,111	0,432	0,033	0,25	Phương pháp BB

Phương pháp CA

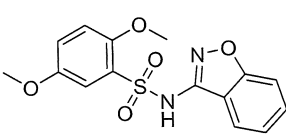
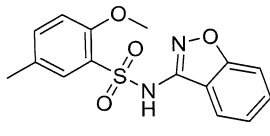
Hỗn hợp của benzo[*d*]isoxazol-3-amin và sulfonyl clorua trong pyridin (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ khi phần thứ hai của benzensulfonyl clorua được thêm vào và được khuấy thêm 64 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế hướng khối lượng (đến 50 mg nguyên liệu thô) hoặc bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/benzin đầu hòa 0-40% 40-60°C) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Xem bảng C về các thành phần phản ứng và lượng được sử dụng cũng như các điều kiện tinh chế.

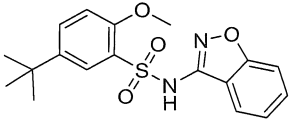
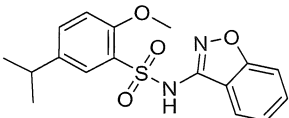
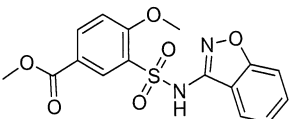
Bảng C.

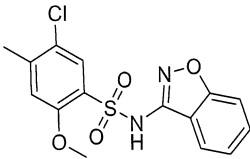
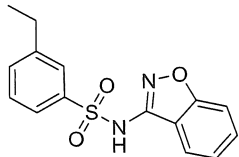
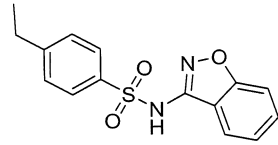
Sản phẩm	Benzensulfonyl clorua (được bổ sung làm 2 phần)				Benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin		Phương pháp/ Phương pháp tinh chế
	Cấu trúc và tên	Phần	Khối lượng (g)	Số mol (mmol)	Khối lượng (g)	Số mol (mmol)	
69	 [1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl clorua	thứ nhất	0,117	0,463	0,060	0,45	Phương pháp CA/HPLC hướng khối lượng
		thứ hai	0,103	0,408			
70	 [1,1'-biphenyl]-3-sulfonyl clorua	thứ nhất	0,092	0,36	0,052	0,39	Phương pháp CA/Sắc ký cột
		thứ hai	0,088	0,35			

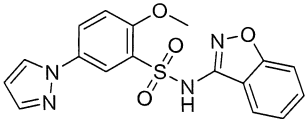
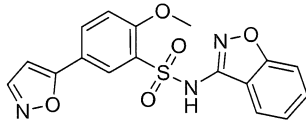
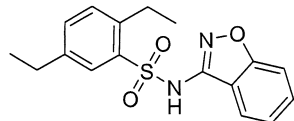
71	 4- xyclohexylbenzensulfony l clorua	thứ nhất	0,103	0,398	0,065	0,48	Phương pháp CA/Sắc ký cột
		thứ hai	0,101	0,390			

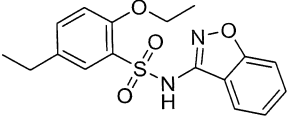
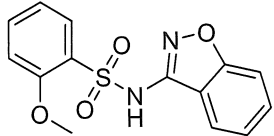
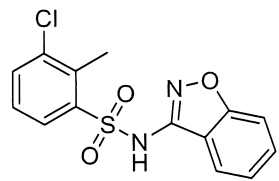
Bảng D

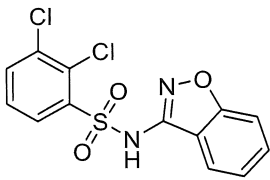
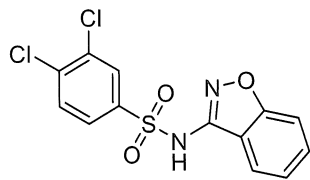
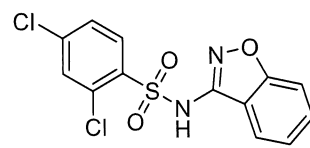
	Cấu trúc	Tên	Phân tích
46		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,5-dimethoxybenzen-sulfonamit	LCMS-B: rt 3,560 phút; <i>m/z</i> 335,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 10,01 (br s, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,64 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dt, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
47		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-methoxy-5-metylbenzen sulfonamit	LCMS-B: rt 3,585 phút; <i>m/z</i> 319,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 9,94 (br s, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,63 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (dt, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,28 (s, 3H),

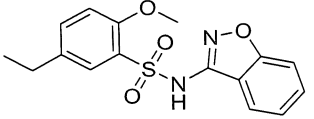
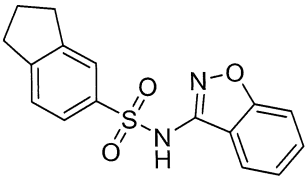
48		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-(<i>tert</i> -butyl)-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,806 phút; m/z 361,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 10,00 (br s, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)
49		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-isopropyl-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,744 phút; m/z 347,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 9,97 (br s, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,5, 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H)
50		metyl 3-(<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)sulfamoyl)-4-methoxybenzoat	LCMS-A: rt 6,024 phút; m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 10,24 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (s, 3H)

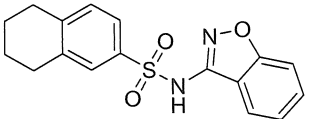
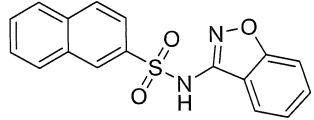
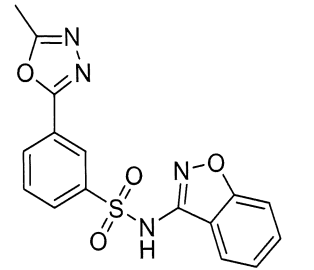
51		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylbenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,738 phút; <i>m/z</i> 353,1/355,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,10 – 8,06 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)
52		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-3-etylbenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,707 phút; <i>m/z</i> 303,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,85 – 7,82 (m, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 2,70 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H)*, 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), * Trùng một phần với pic nước
53		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-4-etylbenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,690 phút; <i>m/z</i> 303,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,93 – 7,89 (m, 2H), 7,65 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 2,71 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H)*, 1,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), * Trùng một phần với pic nước

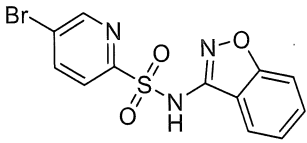
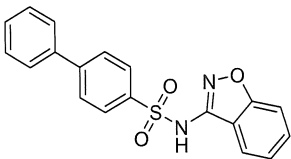
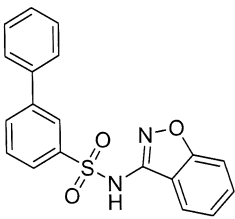
54		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-methoxy-5-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)benzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,554 phút; <i>m/z</i> 371,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,33 – 8,31 (m, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,1, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H),
55		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-(isoxazol-5-yl)-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,516 phút; <i>m/z</i> 372,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 2H), 7,63 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H)
56		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,5-diethylbenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,801 phút; <i>m/z</i> 331,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 3,10 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H)*, 2,66 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H)*, 1,22 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), * Trùng một phần với pic nước

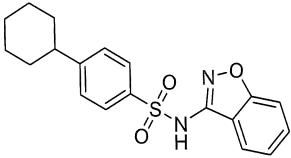
57		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 2-etoxy-5- etylbenzen sulfonamit	LCMS-B: rt 3,763 phút; m/z 347,2 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 9,78 (br s, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 7,1, 0,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), NB khoảng 10% tạp chất axit sulfonic
58		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 2- metoxybenz en sulfonamit	HPLC-MS: rt 5,11 phút; m/z 305,2 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 10,35 – 9,70 (br s, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,90 – 7,86 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 3,90 – 3,87 (s, 3H),
59		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 3-clo-2- metylbenzen sulfonamit	HPLC-MS: rt 6,38 phút; m/z 323,22/325,17 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 11,10 – 10,01 (br s, 1H), 8,15 – 8,10 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 2,77 – 2,74 (s, 3H)

60		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-2,3-diclobenzen sulfonamid	HPLC-MS: rt 6,27 phút; m/z 343,13/345,15/347,10 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,25 – 8,22 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,93 – 7,90 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,44 – 7,38 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Hz, 1H)
61		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-3,4-diclobenzen sulfonamid	HPLC-MS: rt 6,62 phút; m/z 343,13/345,15/347,10 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,19 – 8,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,85 – 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Hz, 1H)
62		<i>N</i> -(benzo[d]isoxazol-3-yl)-2,4-diclobenzen sulfonamid	HPLC-MS: rt 6,42 phút; m/z 343,13/345,15/347,16 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,26 – 8,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,75 – 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,44 – 7,38 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 0,9$ Hz, 1H)

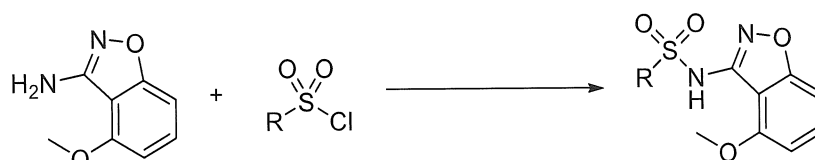
63		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 5-etyl-2- metoxy benzen sulfonamit	HPLC-MS: rt 5,39 phút; m/z 333,2 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 10,19 – 9,73 (br s, 1H), 8,13 – 8,08 (ddd, J = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (ddd, J = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 – 3,82 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 – 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
64		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 2,3-dihydro- 1<i>H</i>-inden-5- sulfonamit	HPLC-MS: rt 5,45 phút; m/z 315,2 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 10,80 – 9,43 (br s, 1H), 8,04 – 7,99 (ddd, J = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (ddd, J = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 2,97 – 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,12 – 2,05 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 2H),

65		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 5,6,7,8- tetrahydrona phthalen-2- sulfonamid	HPLC-MS: rt 5,57 phút; m/z 329,5 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 10,44 – 9,90 (br s, 1H), 8,03 – 7,98 (ddd, J = 8,1, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 3H), 7,60 – 7,55 (ddd, J = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,81 – 2,76 (m, 4H), 1,83 – 1,73 (m, 4H),
66		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3- yl)naphthalen -2- sulfonamid	HPLC-MS: rt 5,46 phút; m/z 325,1 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 11,03 – 9,58 (br s, 1H), 8,66 – 8,62 (m, 1H), 8,15 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 3H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,56 – 7,52 (ddd, J = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H),
67		<i>N</i>- (benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-yl)- 3-(5-metyl- 1,3,4- oxadiazol-2- yl)benzen sulfonamid	HPLC-MS: rt 5,00 phút; m/z 357,7 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, axeton-<i>d</i>₆) δ 8,62 – 8,61 (dd, J = 1,6, 1,6 Hz, 1H), 8,29 – 8,26 (ddd, J = 7,8, 1,4, 1,4 Hz, 1H), 8,23 – 8,19 (ddd, J = 8,0, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,99 – 7,96 (ddd, J = 8,1, 0,9, 0,9 Hz, 1H), 7,85 – 7,80 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (ddd, J = 7,9, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,60 (s, 3H),

68		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-bromopyridin-2-sulfonamid	LCMS-B: rt 3,583 phút; <i>m/z</i> 354/356 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 11,19 – 10,23 (br s, 1H), 8,81 – 8,78 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,38 – 8,34 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 8,06 – 8,01 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H),
69		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamid	HPLC-MS: rt 6,62 phút; <i>m/z</i> 351,19 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,11 – 8,06 (m, 2H), 8,04 – 8,00 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,66 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dt, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H),
70		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamid	LCMS-B: rt 3,754 phút; <i>m/z</i> 351,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,29 – 8,26 (m, 1H), 8,03 – 8,00 (m, 1H), 7,97 (dddd, <i>J</i> = 9,0, 7,8, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 4H), 7,58 (dt, <i>J</i> = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H)

71		<i>N</i> -(benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4-cyclohexylbenzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,999 phút; <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, axeton- <i>d</i> ₆) δ 8,02 – 7,98 (m, 1H), 7,93 – 7,89 (m, 2H), 7,65 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 4H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 4H), 1,32 – 1,24 (m, 1H),
----	---	--	--

Ví dụ 72-88 (Bảng E):



Phương pháp EA

NaH (60% trong dầu khoáng, 49 mg, 1,22 mmol) được bổ sung dung dịch chứa 4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,305 mmol) trong THF (3,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (1 đương lượng, 0,305 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm giảm đến khoảng 1 mL trước khi DCM (3 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được cho qua thiết bị tách pha, sau đó phần hữu cơ được nạp lên lõi Si-amin 1g (Biotage) và lõi này được rửa bằng MeOH (6 mL), sau đó sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch HCl (1,25 M trong metanol, 6 mL). Các dung dịch rửa HCl được làm bay hơi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp EB

NaH (60% trong dầu khoáng, 61 mg, 1,52 mmol) được bổ sung dung dịch chứa 4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,305 mmol) trong DMF (3,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (1 đương lượng, 0,305 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên

silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (benzin dầu hỏa 0-100% 40-60°C sau đó là MeOH 0-60% trong EtOAc) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp EC

NaH (60% trong dầu khoáng, 22 mg, 0,914 mmol) được bổ sung dung dịch chứa 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,305 mmol) trong DMF (5 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (1 đương lượng, 0,305 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được dập tắt bằng nước (3 mL), được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng sau đó được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (benzin dầu hỏa 0-100% 40-60°C sau đó là MeOH 0-60% trong EtOAc) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp ED

NaH (60% trong dầu khoáng, 5 hoặc 10 đương lượng) được bổ sung dung dịch chứa 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (100 mg, 0,609 mmol) trong THF (5,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (1 đương lượng, 0,609 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (benzin dầu hỏa 0-100% 40-60°C sau đó là 0-60% MeOH trong EtOAc) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp EF

NaH (60% trong dầu khoáng, 122 mg, 3,05 mmol) được bổ sung dung dịch chứa 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (100 mg, 0,609 mmol) trong THF (5,0 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (1 đương lượng, 0,609 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (benzin dầu hỏa 0-100% 40-60°C sau đó là MeOH 0-60% trong EtOAc) và chất rắn đã tách được nghiền bằng sóng âm trong MeOH (1 mL) và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp EG

NaH (60% trong dầu khoáng, 122 mg, 3,05 mmol) được bổ sung dung dịch chứa 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (100 mg, 0,609 mmol) trong THF (5,0 mL) và

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sulfonyl clorua (1 đương lượng, 0,609 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Các chất dễ bay hơi được làm giảm đến khoảng 1 mL trước khi DCM (3 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào một cách thận trọng và được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được cho qua thiết bị tách pha, sau đó phần hữu cơ được nạp lên lõi Si-amin 1g (Biotage) và lõi này được rửa bằng MeOH (6 mL), sau đó sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch HCl (2 M, 1:1 metanol:1,4-dioxan, 6 mL). Sau đó các dung dịch rửa HCl được làm bay hơi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Phương pháp EH

Huyền phù chứa 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (48 mg, 0,29 mmol) và NaH (60% trong dầu khoáng, 0,117 mg, 2,93 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trước khi được làm lạnh đến -78°C. Hỗn hợp đã được làm lạnh được bổ sung sulfonyl clorua (1,5 đương lượng, 0,439 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C sau đó là MeOH 0-40% trong EtOAc) để tạo ra chất rắn mà được tạo huyền phù trong dietyl ete (25 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong 5 phút. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô bằng không khí để tạo ra sản phẩm mong muốn.

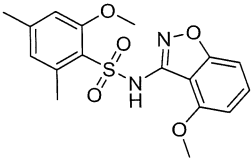
Phương pháp EI

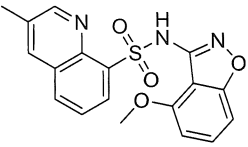
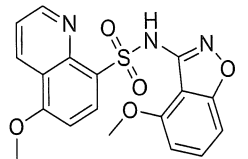
Hỗn hợp của 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,035 g, 0,21 mmol) và sulfonyl clorua (1,05 đương lượng, 0,22 mmol) trong pyridin (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Việc chiết bằng DCM (2 x 1 mL) và tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) tạo ra sản phẩm mong muốn.

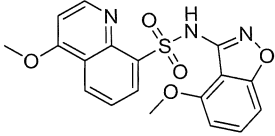
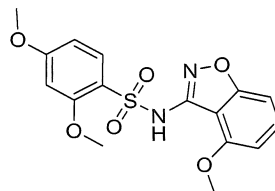
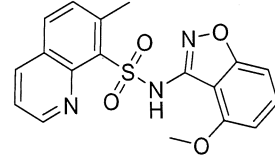
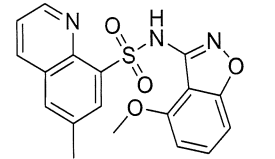
Phương pháp EJ

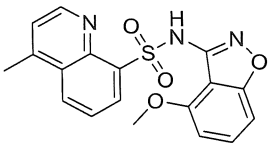
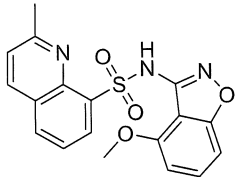
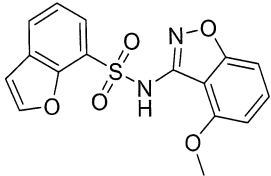
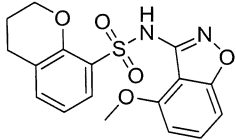
Dung dịch chứa 4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (1 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung LiHMDS (1M trong THF, 1,5 đương lượng). Sau khi khuấy 10 phút, sulfonyl clorua (1,5 đương lượng) được thêm vào và phản ứng được để khuấy trong 17 giờ, để ngoài trời. THF được loại bỏ *trong chân không*, sau đó DCM (3 mL) và nước (3 mL) được bổ sung vào và được khuấy trong 10 phút. Sau khi tách các lớp, phần hữu cơ được nạp lên lõi Si-amin 1 g (Biotage). Lõi này được rửa bằng MeOH (6 mL), sau đó được tách với 1,25 M HCl trong MeOH (6 mL). Sau đó các dung dịch rửa HCl được làm bay hơi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm mong muốn.

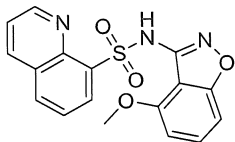
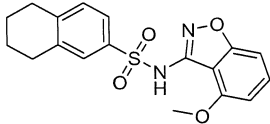
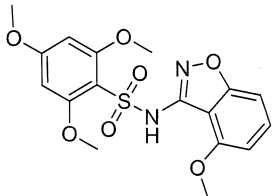
Bảng E

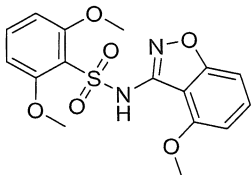
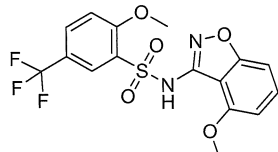
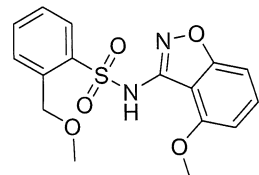
	Cấu trúc và hiệu suất (nếu có)	Tên	Số liệu phân tích	Phương pháp
72	 15 mg, 13%	2-methoxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-4,6-dimethylbenzenesulfonamid	LCMS-A: rt 6,474 phút, <i>m/z</i> 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,51 – 9,42 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,87 (s, 1H), 6,87 – 6,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,80 – 6,74 (s, 1H), 3,99 – 3,93 (s, 3H), 3,84 – 3,78 (s, 3H), 2,58 – 2,54 (s, 3H), 2,31 – 2,25 (s, 3H),	Phương pháp EA

73	 10 mg, 8%	<i>N</i>-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-3-methylquinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,469 phút, $m/z = 370,1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,94$ (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=7,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,52 (s, 3H),	Phương pháp EB
74	 35 mg, 29%	5-methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)quinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,461 phút, $m/z = 386,1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9,08$ (dd, $J=4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J=8,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,5, 4,3$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)	Phương pháp EC

75	 29 mg, 24%	4-methoxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)quinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,253 phút, m/z 386,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,93 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,52 – 8,37 (m, 2H), 7,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)	Phương pháp EC
76	 59 mg, 26%	2,4-dimethoxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-A: rt 6,188 phút, m/z = 365,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,76 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,55 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)	Phương pháp ED 10 đương lượng NaH được sử dụng
77	 68 mg, 30%	<i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-7-methylquinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,419 phút, m/z = 370,2 $[M+H]^+$	Phương pháp EF
78	 4 mg, 2%	<i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-6-methylquinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,332 phút, m/z = 370,1 $[M+H]^+$	Phương pháp ED 5 đương lượng NaH được sử dụng

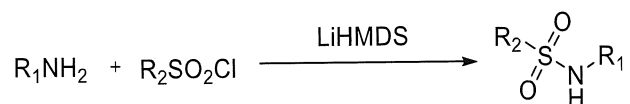
79	 15 mg, 7%	<i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-4-methylquinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,325 phút, $m/z = 370,1$ $[M+H]^+$	Phương pháp ED 5 đương lượng NaH được sử dụng
80	 50 mg, 22%	<i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2-methylquinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,349 phút, $m/z = 370,1$ $[M+H]^+$	Phương pháp ED 5 đương lượng NaH được sử dụng
81	 38 mg, 18%	<i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzofuran-7-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,225 phút, $m/z = 345,1$ $[M+H]^+$	Phương pháp EG
82	 44 mg, 20%	<i>N</i> -(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)croman-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,282 phút, $m/z = 361,1$ $[M+H]^+$	Phương pháp EG

83	 10 mg, 9%	N-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)quinolin-8-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,198 phút; $m/z = 356,2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,08$ (dd, $J=4,3$, 1,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=8,4$, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=8,3$, 4,3 Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H)	Phương pháp EH
84	 9 mg, 12%	N-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-sulfonamid	LCMS-A: rt 6,955 phút; m/z 359,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,81 – 1,77 (m, 4H), NB: dung môi che khuất 2xCH ₂ béo	Phương pháp EI
85		2,4,6-trimethoxy-N-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-A: rt 6,095 phút; m/z 395,1 $[M+H]^+$	Phương pháp EJ

86		2,6-dimethoxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-A: rt 5,991 phút; <i>m/z</i> 365,1 [M+H] ⁺	Phương pháp EJ
87		2-methoxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)benzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,379 phút; <i>m/z</i> 403,0 [M+H] ⁺	Phương pháp EJ
88		<i>N</i> -(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-(methoxymethyl)benzenesulfonamid	LCMS-B: rt 3,344 phút; <i>m/z</i> 349,1 [M+H] ⁺	Phương pháp EJ

Ví dụ 89-147 (Bảng F)

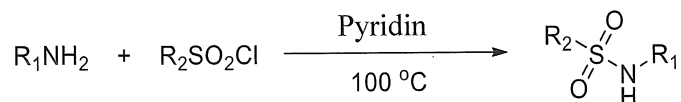
Phương pháp FA



Dung dịch chứa amin (0,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (10 mL) ở -78°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó dung dịch chứa sulfonyl clorua (1,5 đương lượng) trong THF khan (2,0 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được

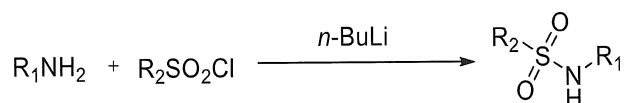
tinh chế bằng sắc ký cột hoặc TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục. Các biến đổi đối với các điều kiện trên đây đã được lưu ý trong bảng F.

Phương pháp FB



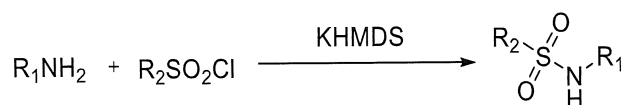
Dung dịch chứa amin (0,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong pyridin (5 mL) dưới N₂ được bổ sung sulfonyl clorua (2,0 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước HCl 1 M, sau đó nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột hoặc TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục. Các biến đổi đối với các điều kiện trên đây đã được lưu ý trong bảng F.

Phương pháp FC



Dung dịch chứa amin (0,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (10 mL) ở -20°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa sulfonyl clorua (1,5 đương lượng) trong THF khan (2,0 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế TLC điều chế (DCM/MeOH=20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục.

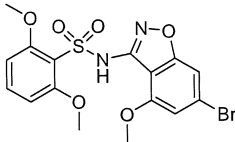
Phương pháp FD

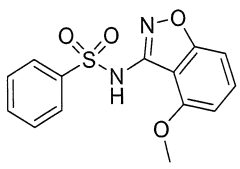


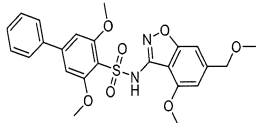
Dung dịch chứa amin (0,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (10 mL) ở -78°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt KHMDS (dung dịch 1 M trong THF, số đương

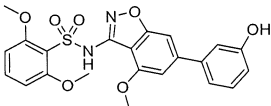
lượng được xác định trong bảng F) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C hoặc 0°C trong 30 phút đến 1 giờ (xác định trong bảng F). Dung dịch chứa sulfonyl clorua (số đương lượng được xác định trong bảng F) trong THF khan (2,0 mL) sau đó được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột hoặc TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục.

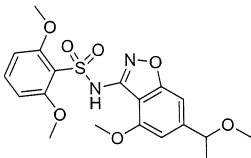
Bảng F

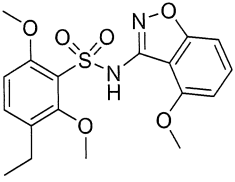
	Tên và cấu trúc	Phân tích	Chất trung gian (nếu có)	Phương pháp	Lưu ý
89	 <i>N</i> -(6-brom-4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamidit	LCMS-C: R_t 2,18 phút, m/z 442,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,80 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (s, 6H),	2,6-Dimethoxybenzenesulfonyl clorua I111 6-brom-4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I22	FA	4 đương lượng LiHMDS được sử dụng. TLC điều chế (DCM/MeOH =100/1)

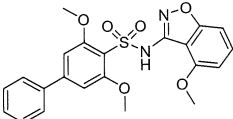
90	 <i>N</i>-(4-Metoxymetoxibenzodisoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 1,97 phút, <i>m/z</i> 304,9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 3H), 7,43 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H),		FA	Được khuấy 2 giờ trước khi bổ sung sulfonyl clorua. TLC điều chế (DCM/MeOH =100/1)
----	--	---	--	----	---

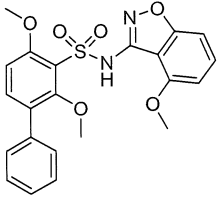
91	 3,5-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxy-6-(methoxymethyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamid	LCMS-C: R_t 2,33 phút, m/z 485,0 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,41 (s, 3H),	3,5-Dimethoxy- [1,1'- biphenyl]-4- sulfonyl clorua I116 4-Methoxy-6- (methoxymethyl) benzo[<i>d</i>]isoxa zol-3-amin I9	FA	5 đương lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy 2 giờ trước khi bổ sung sulfonyl 1 clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc=2 /1)
----	--	---	---	-----------	--

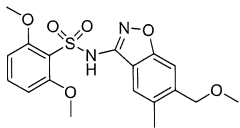
92	 <i>N</i>-(6-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 2,19 phút, m/z 457,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 3-(3-Amino-4- methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-6- yl)phenol I19	FA	8 đường lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy 1 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =30/1)
----	---	---	--	----	---

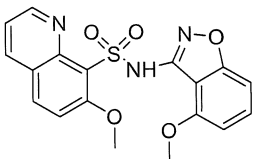
93	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxy-6-(1-methoxyethyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidit	LCMS-C: R_t 1,94 phút, m/z 423,0 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,45 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 4-Methoxy-6- (1- methoxyethyl)be nzo[<i>d</i>]isoxazol -3-amin I15	FA	Được khuấy 2 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =75/1)
----	---	--	---	----	---

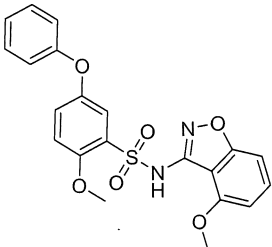
94	 3-ethyl-2,6-dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 2,31 phút, m/z 393,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H),	3-Etyl-2,6-dimethoxybenzenesulfonyl clorua I106	FA	Được khuấy 3 giờ trước khi bổ sung sulfonyl clorua. TLC điều chế (DCM/MeOH =75/1)
----	--	---	---	----	---

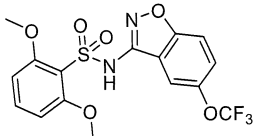
95	 3,5-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamidit	LCMS-C: R_t 2,34 phút, m/z 441,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,58-7,44 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 6H),	3,5-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonyl clorua I116	FA	3,3 đương lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy ở - 70°C trong 3 giờ trước khi bổ sung 1,8 đương lượng sulfonyl 1 clorua. Tinh chế: Được kết tủa từ DCM với Ete dầu hỏa
----	---	--	--	----	---

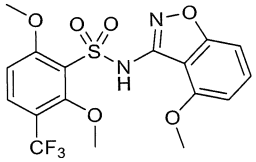
96	 2,4-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamid	LCMS-C: R_t 2,42 phút, m/z 441,0 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,48- 7,42 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,34 (s, 3H),	2,4-Dimethoxy- [1,1'- biphenyl]-3- sulfonyl clorua I114	FA	2 đương lượng LiHM DS được sử dụng và được khuấy 3 giờ trước khi bổ sung sulfonyl 1 clorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =50/1)
----	--	---	--	-----------	---

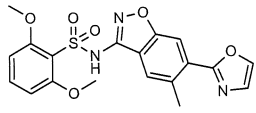
97	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(6-(methoxymethyl)-5-methylbenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,38 phút, m/z 393,1 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,3 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,75- 6,73 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfony 1 clorua I111 6-(Metoxy metyl)-5- metylbenzo[<i>d</i>] isoxazol-3- amin I4	FA	2 đương lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy 2,5 giờ trước khi bổ sung 3 đương lượng sulfony 1 clorua. Được tinh chế bằng HPLC điều chế
----	---	---	---	----	---

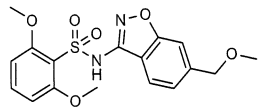
98	 7-Methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)quinolin-8-sulfonamid	LCMS-D: R_t 1,79 phút, m/z 385,8 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,6 (s, 1H), 8,98 (dd, $J =$ 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0,$ 4,0 Hz, 1H), 7,52 (d, $J =$ 6,0 Hz, 1H), 7,50 (t, $J =$ 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, $J =$ 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, $J =$ 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (s, 3H),	7-Methoxy quinolin-8- sulfonyl clorua I107	FA	LiHM DS được bổ sung ở -60°C và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung sulfonyl 1 clorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =20/1)
----	--	--	---	----	--

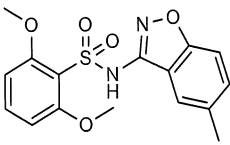
99	 2-Methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-phenoxybenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,91 phút, m/z 427,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15-6,99 (m, 7H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H),	2-Methoxy-5-phenoxybenzenesulfonylchlorua I100	FA	1,1 đương lượng LiHMDS và 1,05 đương lượng sulfonylchlorua I100 được sử dụng. Sản phẩm không được tinh chế
----	--	--	--	----	---

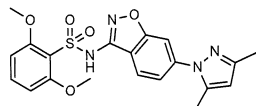
100	 2,6-Dimethoxy-N-(5-(trifluoromethoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,61 phút, m/z 419,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,01 (d, $J =$ 0,8 Hz, 1H), 7,59-7,42 (m, 3H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 5- (Trifluoromethoxy) benzo[d]isoxazol-3-amin I63	FA	Bổ sung LiHM DS ở - 60 °C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=5 /1)
-----	---	---	--	----	--

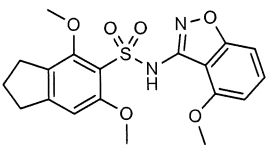
101	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,64 phút, m/z 433,1 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 7,92 (d, $J =$ 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, $J =$ 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,85 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy -3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamid I102	FA	Bổ sung 2 đường lượng LiHMDS ở 0°C. TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=1 /1)
-----	--	--	---	----	--

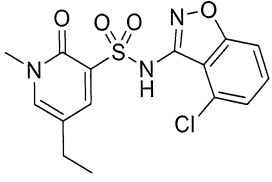
102	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(5-methyl-6-(oxazol-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidit	LCMS-D: R_t 2,42 phút, m/z 415,9 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,07 (t, $J =$ 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,30 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,70 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 5-Metyl-6- (oxazol-2- yl)benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-amin I65	FA	1,5 đường lượng LiHM DS được sử dụng. TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=1 /2)
-----	---	---	---	-----------	--

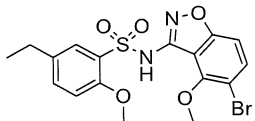
103	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(6-(methoxymethyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,22 phút, m/z 378,9 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,4 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,32 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 6-(Methoxy methyl)benzo[<i>d</i>] isoxazol-3- amin I62	FA	Bổ sung LiHM DS ở - 78°C và khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=2 /1)
-----	--	--	---	----	---

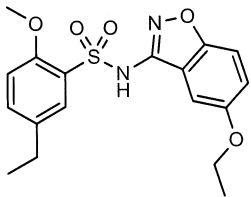
104	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(5-methylbenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,40 phút, m/z 348,9 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,3 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,40 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chloride I111 5-Methyl benzo[<i>d</i>]isoxa- zol-3-amine I60	FA	Bổ sung LiHM DS ở - 60°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chloride. TLC điều chế (DCM/ MeOH =20/1)
-----	---	--	--	----	--

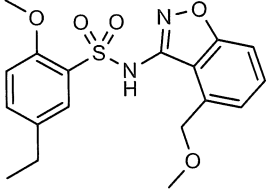
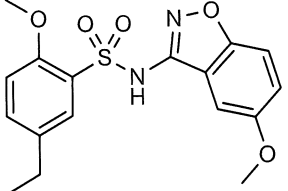
105	 <i>N</i>-(6-(3,5-Dimethyl-1<i>H</i>-pyrazol-1-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,44 phút, m/z 429,1 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 6-(3,5- Dimethyl-1<i>H</i>- pyrazol-1- yl)benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-amin I59	FC	
-----	--	---	--	----	--

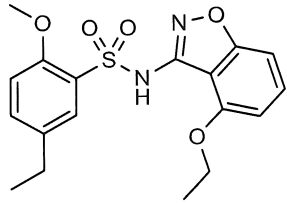
106	 4,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydro-1<i>H</i>-inden-5-sulfonamid	LCMS-D: R_t 2,58 phút, m/z 405,1 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,58 (t, $J =$ 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, $J =$ 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,88- 2,84 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 2H),	4,6-Dimethoxy- 2,3-dihydro- 1 <i>H</i> -inden-5- sulfonyl clorua I98	FA	Bổ sung 1,33 đương lượng LiHM DS ở - 78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 0,67 đương lượng sulfonyl 1 clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/Et OAc=1 /1)
-----	--	--	--	----	--

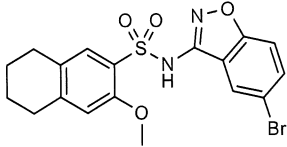
107	 N-(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-sulfonamit	LCMS-D: R_t 2,34 phút, <i>m/z</i> 368,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,46 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H),	5-etyl-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-sulfonyl clorua I94	FA	Bổ sung 2,1 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 2 đương lượng sulfonyl clorua. Sắc ký cột (DCM/MeOH =50/1)
-----	---	--	--	-----------	---

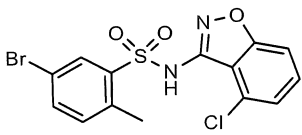
108	 <i>N</i>-(5-brom-4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,82 phút, m/z 441,0 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,8 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonylchlorua I112 5-Brom-4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I48	FD	Bổ sung 2 đương lượng KHMD S, được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 2 đương lượng sulfonylchlorua. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/Et OAc=50/1 đến 3/1)
-----	---	--	---	----	---

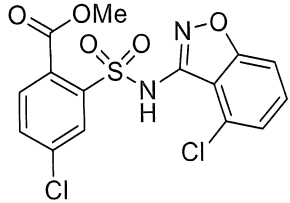
109	 <i>N</i>-(5-ethoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamide	LCMS-D: R_t 2,78 phút, m/z 377,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,20 (dd, $J = 9,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonyl chloride I112 5-Ethoxybenzo[d]isoxazol-3-amine I57	FB	Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/Et OAc=4/1 đến 3/1)
-----	---	--	---	----	---

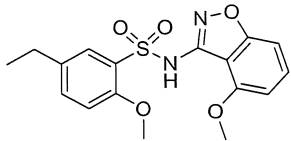
110	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(4-(methoxymethyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid	LCMS-D: R_t 2,66 phút, m/z 377,1 [$M+H$]⁺;	5-Etyl-2-methoxybenzen sulfonyl clorua I112 4-(Metoxy metyl)benzo[<i>d</i>] isoxazol-3- amin I51	FB	TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=2 /1)
111	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(5-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid	LCMS-D: R_t 2,65 phút, m/z 363,1 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,5 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 9,8, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Etyl-2-methoxybenzen sulfonyl clorua I112 5-Metoxy benzo[<i>d</i>]isoxa zol-3-amin I54	FB	TLC điều chế

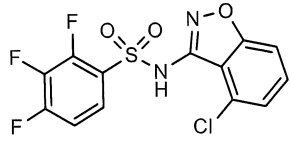
112	 <i>N</i>-(4-ethoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamide	LCMS-E: R_t 5,57 min m/z 376,7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonyl chloride I112 4-Ethoxybenzo[d]isoxazol-3-amine I53	FA	Bổ sung 1,5 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 1,5 đương lượng sulfonyl chloride. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc=3/1)
-----	---	--	---	----	--

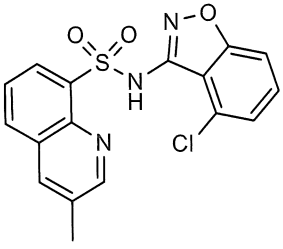
113	 <i>N</i>-(5-bromobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-sulfonamid	LCMS-D: R_t 3,07 phút, m/z 437,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,73-2,69 (m, 4H), 1,71 (m, 4H),	3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-sulfonyl clorua I109 5-brom benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I40	FA	Bổ sung 2 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 2 đương lượng sulfonyl clorua 1. Sắc ký cột (DCM/MeOH =200/1 đến 100/1)
-----	---	---	---	----	--

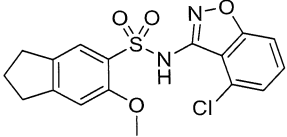
114	 5-brom-<i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-methylbenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,82 phút, m/z 401,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73-7,76 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 2H), 2,49 (s, 3H),	FA	Bổ sung 1 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 0,67 đương lượng sulfonyl clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc=6/1)
-----	--	---	----	---

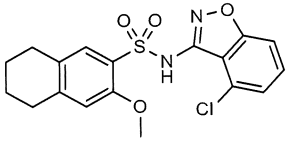
115	 Metyl 4-clo-2-(<i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)sulfamoyl)benzoat	LCMS-D: R_t 2,78 phút, m/z 401,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H),	FD	Bổ sung 0,67 đương lượng KHMD S, được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 0,67 đương lượng sulfonyl 1 clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/Et OAc=1 /1)
-----	---	--	----	---

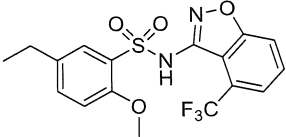
116	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,56 phút, m/z 363,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,12-7,11 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Etyl-2-methoxybenzenesulfonylchlorua I112	FA	Bổ sung 2 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 2 đương lượng sulfonylchlorua. Sắc ký cột (DCM/MeOH =30/1)
-----	--	---	---	----	---

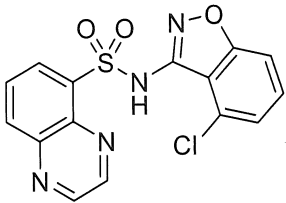
117	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,3,4-triflobenzensulfonamid	LCMS-D: R_t 2,59 phút, m/z 363,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74-7,69 (m, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H),	FA	Bổ sung 1 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 1 đương lượng sulfonyl clorua. Sắc ký cột (DCM/MeOH =100/1 đến 30/1)
-----	--	---	----	---

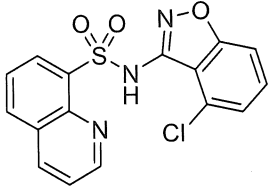
118	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-3-metylquinolin-8-sulfonamit	LCMS-D: R_t 2,62 phút, m/z 374,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34-8,25 (m, 3H), 7,76-7,61 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H),		FA	Bổ sung 1,5 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 1,5 đương lượng sulfonyl clorua. Sắc ký cột (DCM/MeOH =20/1)
-----	---	--	--	----	--

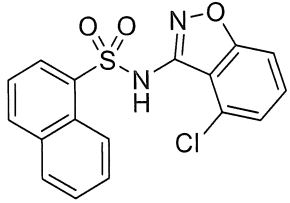
119	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1<i>H</i>-inden-5-sulfonamid	LCMS-D: R_t 2,69 phút, m/z 379,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H),	6-Methoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-sulfonyl clorua I108	FD	Bổ sung 0,67 đương lượng KHMD S, được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 0,67 đương lượng sulfonyl 1 clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/Et OAc=1 /1)
-----	--	---	---	----	---

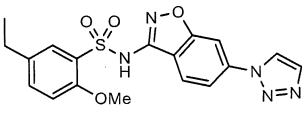
120	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit	LCMS-D: R_t 2,86 phút, m/z 393,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,72 (m, 4H),	3-Metoxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonyl clorua I109	FA	Bổ sung 1 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 1 đương lượng sulfonyl clorua. 1 clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc=5 0/1 đến 2/1)
-----	--	--	---	----	---

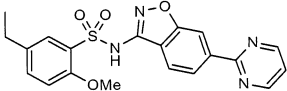
121	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(4-(trifluoromethyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,74 phút, m/z 401,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,3 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Etyl-2-methoxybenzenesulfonylchlorua I112 4-(Trifluoromethyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I42	FA	Bổ sung 2 đương lượng LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung 2 đương lượng sulfonylchlorua. Sắc ký cột (DCM/MeOH =20/1)
-----	--	---	---	----	---

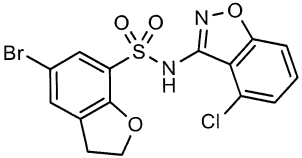
122	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)quinoxaline-5-sulfonamit	LCMS-D: R_t 2,30 phút, m/z 361,0 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,0 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47-8,43 (m, 2H), 8,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72- 7,62 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H),	FA	2 đương lượng LiHM DS được sử dụng. Tinh chế: được hòa tan trong dung dịch nước NaOH 2 M, được rửa bằng EtOAc, sau đó được axit hóa đến độ pH=2 và được chiết bằng DCM
-----	--	---	----	---

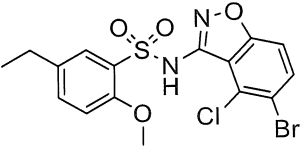
123	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)quinolin-8-sulfonamid	LCMS-D: R_t 2,41 phút, m/z 360,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 7,79 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H),		FA	2 đường lượng LiHM DS được sử dụng. Tinh chế: hòa tan trong dung dịch nước NaOH 2 M, được rửa bằng EtOAc, sau đó được axit hóa đến độ pH=2 và được chiết bằng DCM
-----	---	--	--	----	---

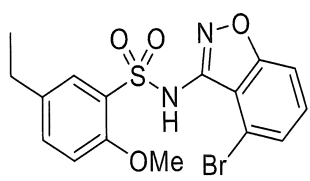
124	 <i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)naphthalen-1-sulfonamid	LCMS-D: R_t 2,60 phút, m/z 359,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74-7,63 (m, 5H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),	FA	2 đường lượng LiHM DS được sử dụng. Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc=5 0/1 đến 2/1
-----	--	---	----	--

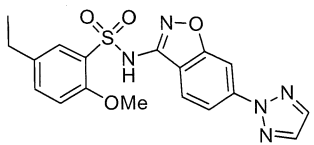
125	 <i>N</i>-(6-(1<i>H</i>-1,2,3-Triazol-1-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,48 phút, m/z 400,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 8,0 Hz, 3H),	5-Etyl-2-metoxibenzen sulfonyl clorua I112 6-(1<i>H</i>-1,2,3-Triazol-1-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I36	FB	Sắc ký cột (DCM/MeOH =100/0 đến 50/1)
-----	---	---	---	----	--

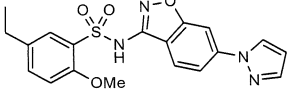
126	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(6-(pyrimidin-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid	LCMS-D: R_t 2,65 phút, m/z 411,1 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H),	5-Etyl-2- metoxybenzen sulfonyl clorua I112 6-(Pyrimidin- 2- yl)benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-amin I39	FB	TLC điều chế (DCM/ MeOH =50/1)
-----	--	---	---	----	---

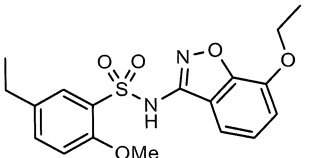
127	 5-brom-<i>N</i>-(4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamit	LCMS-D: R_t 2,66 phút, m/z 428,9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,26 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H),	5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonylchlorua I95	FA	Bổ sung LiHMDS ở -78°C và khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung sulfonylchlorua. Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc=5/1)
-----	---	--	--	----	--

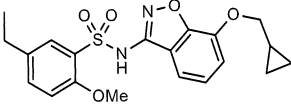
128	 <i>N</i>-(5-brom-4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfona mit	LCMS-E: R_t 5,81 phút, m/z 444,7 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,7 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Etyl-2-metoxybenzen sulfonyl clorua I112 5-Brom-4-clobenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I44	FD	Bổ sung 1 đường lượng KHMD S, được khuấy ở - 78°C trong 30 phút trước khi bổ sung 2 đường lượng sulfonyl 1 clorua. Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc=5 0/1 đến 2/1)
-----	---	---	---	----	---

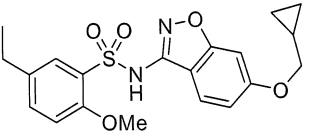
129	 <i>N</i>-(4-Brombenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxymetbenzenesulfonamit	LCMS-D: R_t 2,69 phút, m/z 410,9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 3H), 7,49 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Etyl-2-metoxymetbenzenesulfonylchlorua I112 4-Brombenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I41	FA	1,5 đưong lượng LiHMDS đưoc sử dụng. Sắ ký cộ (Ete dầu hòa/EtOAc=2/1 đén 1/1)
-----	---	--	--	----	--

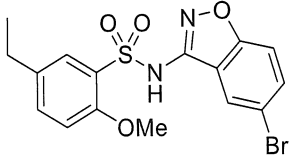
130	 <i>N</i>-(6-(2<i>H</i>-1,2,3-Triazol-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamide	LCMS-D: R_t 2,77 phút, m/z 400,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 3H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonyl chloride I112 6-(2<i>H</i>-1,2,3-Triazol-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amine I72	FB	3 đường lượng sulfonamide được sử dụng. TLC điều chế (DCM/MeOH =50/1)
-----	--	--	--	----	---

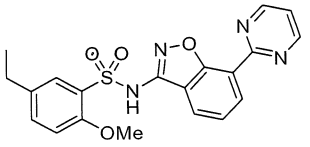
131	 <i>N</i>-(6-(1<i>H</i>-Pyrazol-1-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,61 phút, m/z 399,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonylchlorua I112 6-(1<i>H</i>-Pyrazol-1-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I70	FB	3 đư^ong lư^ong sulfonyl clorua đư^oc sử d^ung. Sắc ký cột (DCM/MeOH =50/1)
-----	---	---	---	----	---

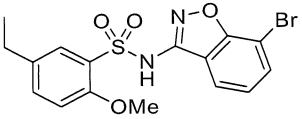
132	 <i>N</i>-(7-ethoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamide	LCMS-D: R_t 2,67 phút, m/z 377,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonyl chloride I112 7-Ethoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amine I26	FB	Sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc=5/1)
-----	--	--	--	----	---

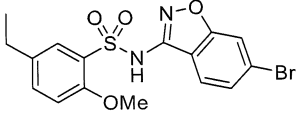
133	 <i>N</i>-(7-(xyclopropylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamide	LCMS-D: R_t 2,87 phút, m/z 403,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonyl chloride I112 7-(Xyclopropylmetoxy)benzo[d]isoxazol-3-amine I28	FB	Sắc ký cột (DCM/MeOH = 200/1)
-----	--	---	--	----	--------------------------------------

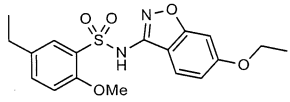
134	 <i>N</i>-(6-(cyclopropylmethoxy)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamide	LCMS-D: R_t 2,89 phút, m/z 403,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,60-0,55 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H),	5-Ethyl-2-methoxybenzenesulfonyl chloride I112 6-(Xyclopropylmethoxy)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amine I33	FB	Được tinh chế bằng HPLC điều chế
-----	--	--	--	----	----------------------------------

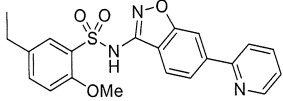
135	 <i>N</i>-(5-Brombenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxymetansulfona mit	LCMS-D: R_t 2,83 phút, m/z 410,9 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H),	5-Ethyl-2-metoxymetansulfonamit I112 5-Brombenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I40	FA	2 đương lượng LiHMDS và 2 đương lượng sulfonyl clorua I112 được sử dụng. TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc=2/1)
-----	---	--	---	----	--

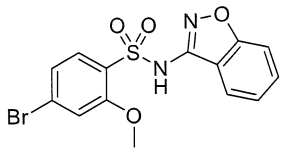
136	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(7-(pyrimidin-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,52 phút, m/z 411,1 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, metanol- d_4/CDCl₃) δ 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37- 7,33 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Etyl-2- metoxybenzen sulfonyl clorua I112 7-(Pyrimidin- 2- yl)benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-amin I68	FB	TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=1 /1)
-----	---	---	---	----	---

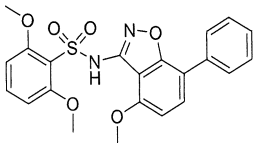
137	 N-(7-Brombenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxysulfona mit	LCMS-D: R_t 2,85 phút, m/z 411,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Etyl-2-metoxysulfonamit 7-brombenzo[d]isoxazol-3-amin I66	FB	3 đương lượng sulfonamit 1 clorua được sử dụng. TLC điều chế (Ete dầu hỏa/Et OAc=5/1)
-----	--	--	---	----	---

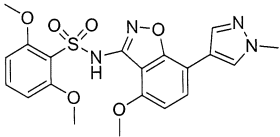
138	 <i>N</i>-(6-Brombenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-metoxibenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,93 phút, m/z 411,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 8,08-7,99 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H),	5-Etyl-2-metoxibenzenesulfonylchlorid I112 6-Brombenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I75	FB	1,8 đượng lượng sulfonylchlorid được sử dụng. Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc= 100/0 đến 5/1)
-----	--	---	---	----	---

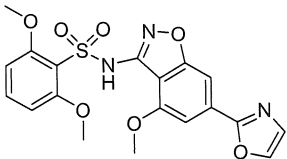
139	 <i>N</i>-(6-ethoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,76 phút, m/z 377,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Etyl-2-metoxibenzen sulfonyl clorua I112 6-Etoxy benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I32	FB	Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc=100/0 đến 5/1)
-----	---	---	---	----	--

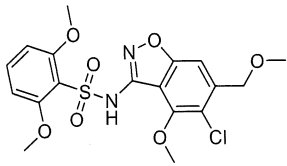
140	 5-ethyl-2-methoxy-<i>N</i>-(6-(pyridin-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid	LCMS-D: R_t 2,63 phút, m/z 410,1 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 8,74 – 8,69 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 – 8,09 (m, 3H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H),	5-Etyl-2- metoxybenzen sulfonyl clorua I112 6-(Pyridin-2- yl)benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-amin I74	FB	Sắc ký cột (DCM/ MeOH =100/0 đến 100/1)
-----	--	--	--	----	--

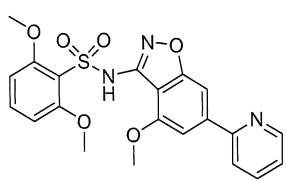
141	 N-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-4-brom-2-methoxybenzensulfona mit	LCMS-D: R _t 2,58 phút, <i>m/z</i> 382,9 [M+H] ⁺ ;	4-brom-2-methoxybenzen sulfonyl clorua I110	FB	1,2 đương lượng sulfonyl clorua được sử dụng. Sắc ký cột (Ete dầu hòa/Et OAc=5 /1 đến 2/1)
-----	--	--	---	----	---

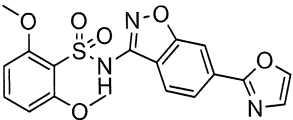
142	 2,6-Dimethoxy-N-(4-methoxy-7-phenylbenzo[d]isoxazol-1-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 2,39 phút, m/z 441,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,90 – 7,69 (m, 3H), 7,59 – 7,32 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzensulfonyl chlorua I111 4-Methoxy-7- phenylbenzo[d] isoxazol-3- amin I80	FA	4 đương lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy 2 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =100/1)
-----	---	---	--	----	--

143	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxy-7-(1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidit	LCMS-C: R_t 1,89 phút, m/z 445,0 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 4-Methoxy-7- (1-methyl-1<i>H</i>- pyrazol-4- yl)benzo[<i>d</i>]iso- xazol-3-amin I82	FA	4 đường lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy 2 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =30/1)
-----	--	--	---	----	--

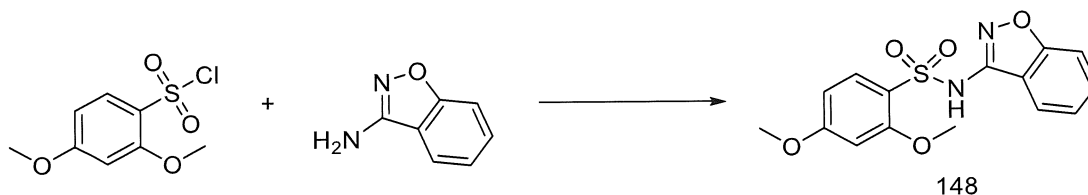
144	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxy-6-(oxazol-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 1,81 phút, m/z 431,9 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,33 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 4-Methoxy-6- (oxazol-2- yl)benzo[<i>d</i>]iso xazol-3-amin I86	FA	Được khuấy 2 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =75/1)
-----	--	--	---	----	--

145	 <i>N</i>-(5-clo-4-metoxy-6-(methoxymetyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzensulfon amit	LCMS-C: R_t 2,27 phút, m/z 442,9 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,41 (s, 3H),	2,6-Dimethoxy benzensulfony 1 clorua I111 5-clo-4- metoxy-6- (methoxymetyl) benzo[<i>d</i>]isoxa zol-3-amin I83	FA	1,5 đương lượng LiHM DS được sử dụng, được khuấy 2 giờ trước khi bỏ sung 2 đương lượng sulfony 1 clorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =100/1)
-----	--	--	---	----	--

146	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxy-6-(pyridin-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 1,89 phút, m/z 442,0 [$M+H$]$^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,75 – 8,68 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzenesulfonyl chlorua I111 4-Methoxy-6- (pyridin-2- yl)benzo[<i>d</i>]iso- xazol-3-amin I77	FA	4 đường lượng LiHM DS được sử dụng và được khuấy 1 giờ trước khi bổ sung sulfonyl chlorua. TLC điều chế (DCM/ MeOH =50/1)
-----	---	--	---	----	--

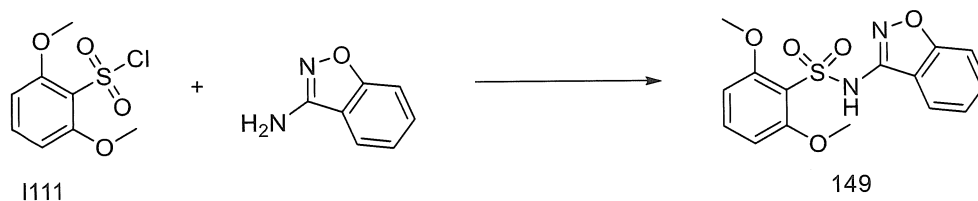
147	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(6-(oxazol-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamidit	LCMS-D: R_t 2,31 phút, m/z 401,8 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,71 (s, 6H),	2,6-Dimethoxy benzensulfonyl clorua I111	6-(Oxazol-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-amin I90	FB	TLC điều chế (Ete dầu hòa/Et OAc=1/1)
-----	--	--	--	---	----	---------------------------------------

Ví dụ 148: *N*-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,4-dimethoxybenzenesulfonamidit 148



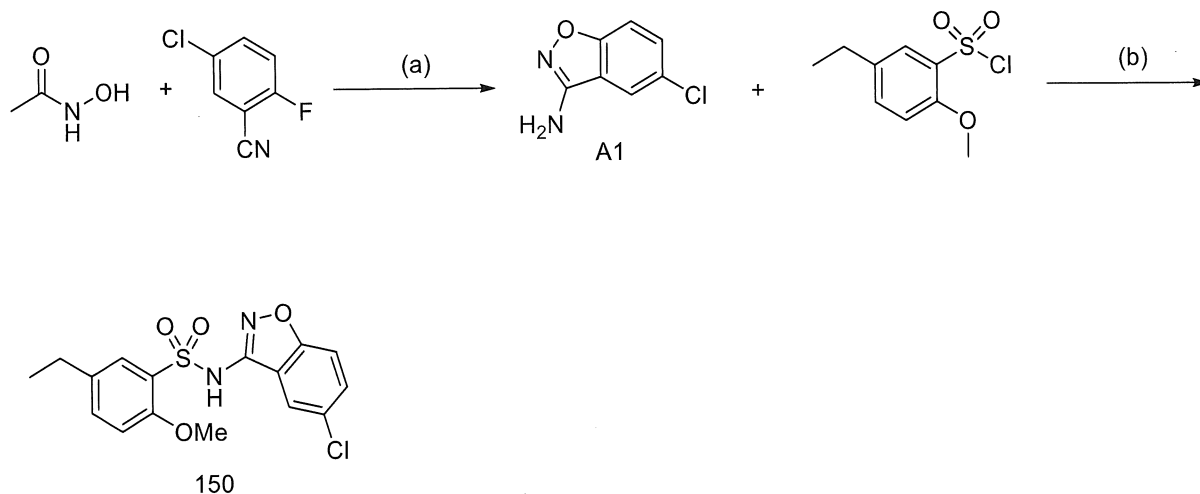
Dung dịch chứa 2,4-dimethoxybenzenesulfonyl clorua (0,18 g, 0,75 mmol) và benzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,10 g, 0,75 mmol) trong pyridin (1 mL) được chiếu vì sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột (lõi SiO₂ 4 g, EtOAc 0-45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C sau đó là lõi SiO₂ 4g, EtOAc 0-35% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hai mẻ (78 mg và 5 mg) hợp chất ở đề mục (tổng khối lượng 83 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, $J = 8,05$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,81$ Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 2,25, 8,81$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,20 phút, $m/z = 356,8$ $[M+Na]^+$, 334,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 149: *N*-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid 149



Dung dịch chứa 2,6-dimethoxybenzen-1-sulfonyl clorua 1111 (0,088 g, 0,37 mmol) và benzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,050 g, 0,37 mmol) trong pyridin (1 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ, sau đó ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được nạp lên silica và được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi SiO₂ 12g, EtOAc 0-35% trong benzin dầu hỏa 40-60 °C) để tạo ra hợp chất ở thể mục (3,9 mg, hiệu suất 3,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,17 (dt, *J* = 1,04, 8,15 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H), 3,91 (s, 6H). LCMS-B: rt 3,13 phút, *m/z* = 334,8 [M+H]⁺.

Ví dụ 150: *N*-(5-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-methoxybenzenesulfonamid 150



a) 5-Clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin A1

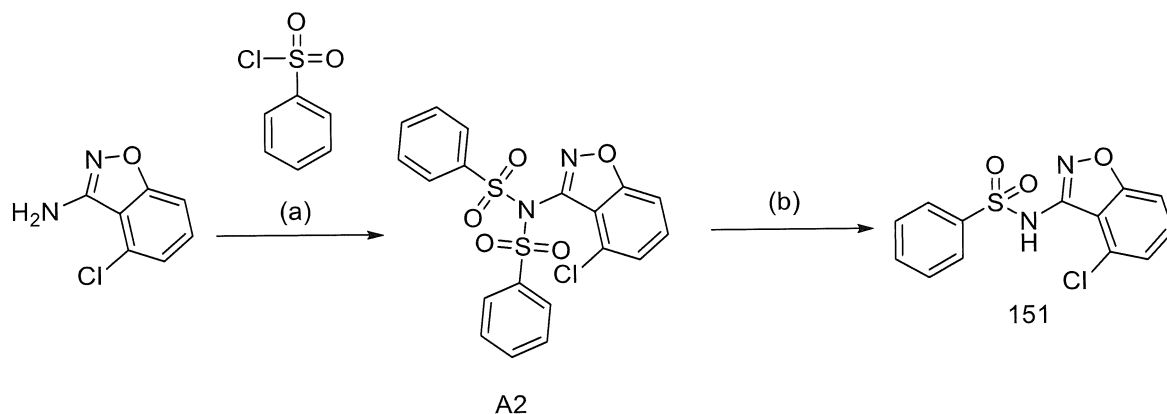
Kali *tert*-butoxit (793 mg, 7,07 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit axetohydroxamic (531 mg, 7,07 mmol) trong DMF (10 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. 5-Clo-2-flobenzonitril (1,00 g, 6,43 mmol) được thêm vào và phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Khi nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước bão hòa của NaCl (15 mL), lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn được nạp lên silica gel và sản

phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 40 g, EtOAc 0-40% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (507 mg, 47%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,94 (dd, *J* = 2,1, 0,6, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 6,51 (s, 1H).

b) N-(5-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 150

Huyền phù chứa 5-etyl-2-metoxybenzen-1-sulfonyl clorua (150 mg, 0,639 mmol) và 5-clobenzo[d]isoxazol-3-amin A1 (108 mg, 0,639 mmol) trong pyridin (1,5 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Dung dịch nước 10 M của KOH (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60 °C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (53 mg, 23%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,11 (t, *J* = 1,4, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,3, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,4, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 2,3, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (q, *J* = 7,6, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6, 3H). LCMS-A: rt 6,637 phút; *m/z* 367,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 151: *N*-(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 151



a) N-(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit A2

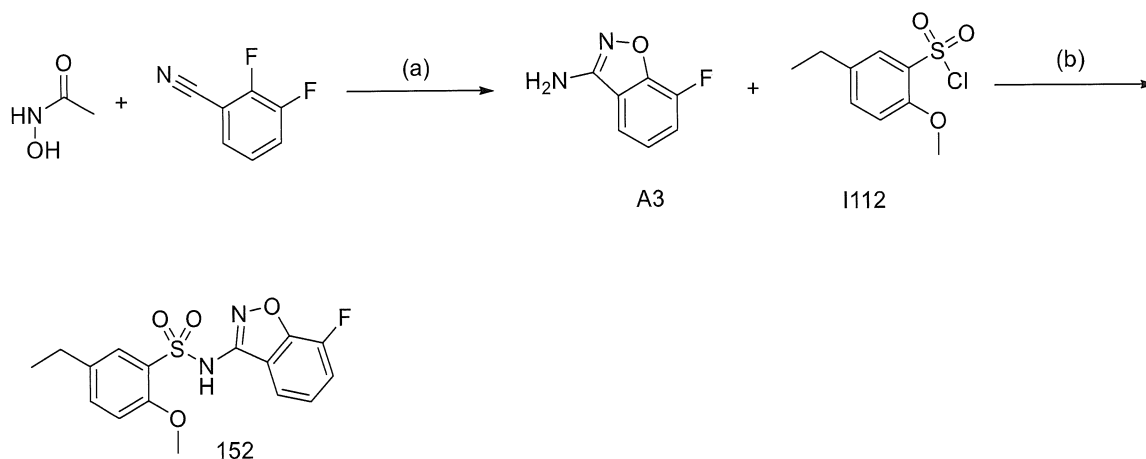
Dung dịch chứa 4-clobenzo[d]isoxazol-3-amin (50 mg, 0,298 mmol) và benzensulfonyl clorua (2 đương lượng, 0,595 mmol) trong pyridin (1,5 mL) được chiếu vi sóng trong 2 giờ ở 100°C. Khi nguội, hỗn hợp phản ứng được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24 g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục, ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,97 (d, J = 8,6, 1H), 7,90 – 7,77 (m, 6H), 7,71 – 7,64 (m, 7H), 7,57 (d, J = 7,7, 1H).

b) N-(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 151

Huyền phù chứa *N*-(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)-*N*-(phenylsulfonyl) benzensulfonamit A2 (50 mg, 0,11 mmol) trong THF (10 mL) và dung dịch nước KOH 10M (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (25 mL) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 50 mL), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL) được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô dưới áp suất giảm. Gôm tạo thành được hòa tan trong lượng tối thiểu axeton trước khi benzin dầu hòa 40-60°C (50 mL) được thêm vào và kết tủa được lọc và được làm khô bằng không khí để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (10 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 4H), 7,26 (dd, J =8,3, 0,8, 1H), 7,10 (dd, J =7,5, 0,8, 1H). LCMS-A: rt 6,334 phút, m/z 307,0 [M-H]⁻.

Ví dụ 152: 5-Etyl-*N*-(7-flobenzo[d]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 152



a) 7-Flobenzo[d]isoxazol-3-amin A3

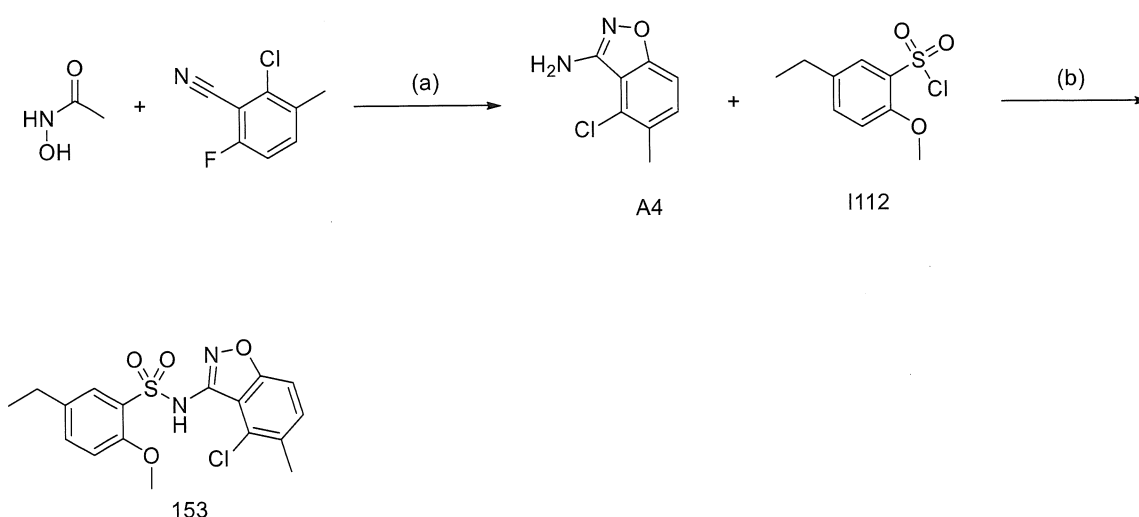
Kali *tert*-butoxit (887 mg, 7,91 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit axetohydroxamic (594 mg, 7,91 mmol) trong DMF (10 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. 2,3-Diflobenzonitril (1,00 g, 7,19 mmol) được thêm vào và phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Khi nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước bão hòa của NaCl (15 mL), lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 100 mL) các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na₂SO₄) và được lọc

và các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Gôm tạo thành được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (303 mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,33 (dd, *J*=7,6, 1,3, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,45 (s, 2H). LCMS-B: rt 3,371 phút, *m/z* 153,2 [M+H]⁺.

b) 5-Etyl-N-(7-flobenzo[d]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 152

Dung dịch chứa 7-flobenzo[d]isoxazol-3-amin A3 (100 mg, 0,657 mmol) và 2-metoxy-5-etylsulfonyl clorua I112 (154 mg, 0,657 mmol) trong pyridin (2 mL) được chiếu vi sóng trong 2 giờ ở 100°C. Khi nguội, hỗn hợp phản ứng được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (127 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,91 (dd, *J*=8,1, 0,8, 1H), 7,73 (d, *J*=2,3, 1H), 7,57 (dd, *J*=11,9, 8,0, 1H), 7,48 (dd, *J*=8,5, 2,3, 1H), 7,38 (td, *J*=8,0, 4,1, 1H), 7,10 (d, *J*=8,6, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,63 (q, *J*=7,6, 2H), 1,16 (t, *J*=7,6, 3H). LCMS-A: rt 6,429 phút, *m/z* 351,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 153: *N*-(4-clo-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit 153



a) 4-Clo-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-amin A4

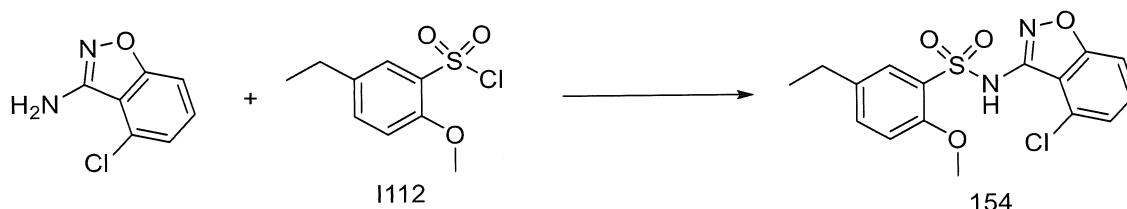
Kali *tert*-butoxit (728 mg, 6,49 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit axetohydroxamic (487 mg, 6,49 mmol) trong DMF (10 mL) và được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 30 phút. 2-Clo-6-flo-3-metylbenzonitril (1,00 g, 5,90 mmol) được thêm vào và phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Khi nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước bão hòa của NaCl (15 mL), lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 100 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Chất rắn tạo thành được nghiền bằng sóng âm trong axeton (10 mL) trước khi benzin dầu hòa 40-60°C (50 mL) được thêm vào, kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô bằng không khí để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (524 mg, 49%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,51 (d, *J*=8,5, 1H), 7,38 (d, *J*=8,5, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,562 phút, *m/z* 183,1 [M+H]⁺.

b) N-(4-clo-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid 153

Dung dịch chứa 4-clo-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-amin A4 (100 mg, 0,548 mmol) và 2-metoxi-5-etylsulfonyl clorua I112 (129 mg, 0,548 mmol) trong pyridin (2 mL) được chiếu vi sóng trong 2 giờ ở 100°C. Khi nguội, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước, kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được nạp lên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolera, lõi SiO₂ 24g, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hòa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (33 mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,48 (s, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 3H), 7,48 (dd, *J*=8,5, 2,3, 1H), 7,15 (d, *J*=8,5, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (q, *J*=7,5, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,15 (t, *J*=7,6, 3H), LCMS-A: rt 6,665 phút, *m/z* 381,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 154: *N*-(4-clobenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid 154



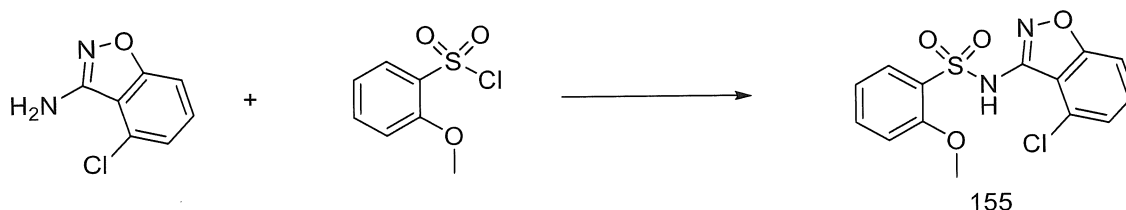
Hỗn hợp của 5-etyl-2-metoxysulfonyl clorua I112 (0,414 g, 1,77 mmol) và 4-clobenzo[d]isoxazol-3-amin (0,225 g, 1,34 mmol) trong pyridin (2,0 mL) được khuấy ở 30°C trong 40 giờ dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được cô đặc, sau đó được nghiền bằng sóng âm trong 2 giờ với dung dịch nước HCl (5%) và kết tủa tạo thành được thu gom. Kết tủa được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel (0-100%

ethyl axetat/benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng hai phần (A và B) với lượng kết hợp là 0,060 g, hiệu suất 12%.

Phần A: Lượng thu được 0,038 g. ^1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,88 (br s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,6, 0,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS-B: rt 3,766 phút; m/z 367,1/369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

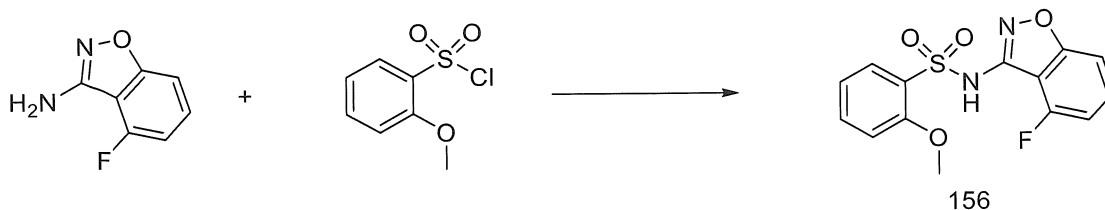
Phần B: Lượng thu được 0,021 g, ^1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,88 (br s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,5, 7,6$ Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,66 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS-B: rt 3,755 phút; m/z 367,1/369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 155: *N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 155



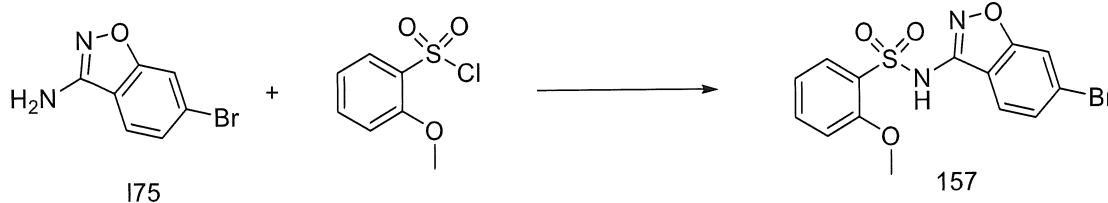
Hỗn hợp của 4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,034 g, 0,200 mmol) và 2-metoxybenzensulfonyl clorua (0,092 g, 0,450 mmol) trong pyridin (1,0 mL) và triethylamin (0,1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra hợp chất ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 7,94 – 7,91 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,57 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (dd, $J = 7,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 3,94 – 3,94 (s, 3H). HPLC-MS: rt 6,02 phút; m/z 339,16/341,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 156: *N*-(4-flobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 156



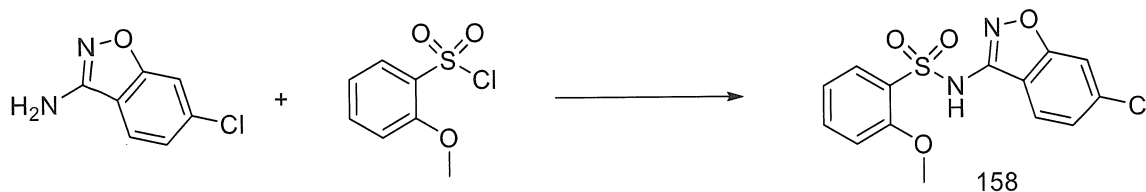
Hỗn hợp của 4-flobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,032 g, 0,21 mmol) và 2-metoxybenzensulfonyl clorua (0,109 g, 0,529 mmol) trong pyridin (1,0 mL) và trietylamin (0,1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra hợp chất ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 9,73 – 9,45 (br s, 1H), 7,92 – 7,88 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 – 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 3,95 – 3,91 (s, 3H). HPLC-MS: rt 5,72 phút; m/z 323,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 157: *N*-(6-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamid 157



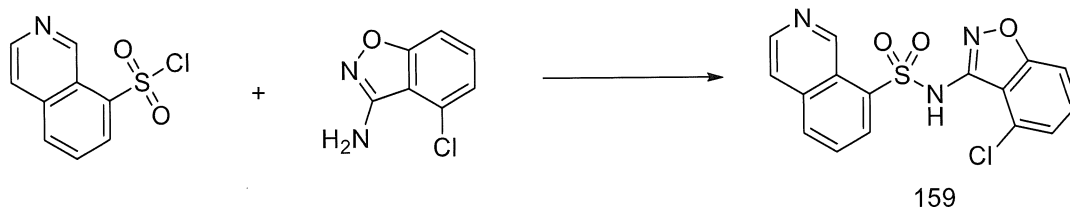
Hỗn hợp của 6-brombenzo[*d*]isoxazol-3-amin I75 (0,039 g, 0,180 mmol) và 2-metoxybenzensulfonyl clorua (0,101 g, 0,490 mmol) trong pyridin (1,0 mL) và trietylamin (0,1 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra hợp chất ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, axeton- d_6) δ 8,06 – 8,02 (dd, $J = 8,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,90 – 7,87 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,85 – 7,83 (dd, $J = 1,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (ddd, $J = 8,4, 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 – 7,18 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 3,88 – 3,85 (s, 3H). HPLC-MS: rt 6,32 phút; m/z 383,1/385,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 158: *N*-(6-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 158



Hỗn hợp của 6-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,033 g, 0,200 mmol) và 2-metoxybenzensulfonyl clorua (0,095 g, 0,460 mmol) được khuấy trong pyridin (1,0 mL) và trietylamin (0,1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 5% (1 mL) và được nghiền bằng sóng âm trong tối thiểu là 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế hướng khối lượng để tạo ra hợp chất ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, axeton-*d*₆) δ 8,12 – 8,07 (dd, *J* = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,91 – 7,87 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,65 (dd, *J* = 1,7, 0,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (ddd, *J* = 8,4, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 3,88 – 3,86 (s, 3H). HPLC-MS: rt 6,26 phút; *m/z* 339,16/341,18 [M+H]⁺.

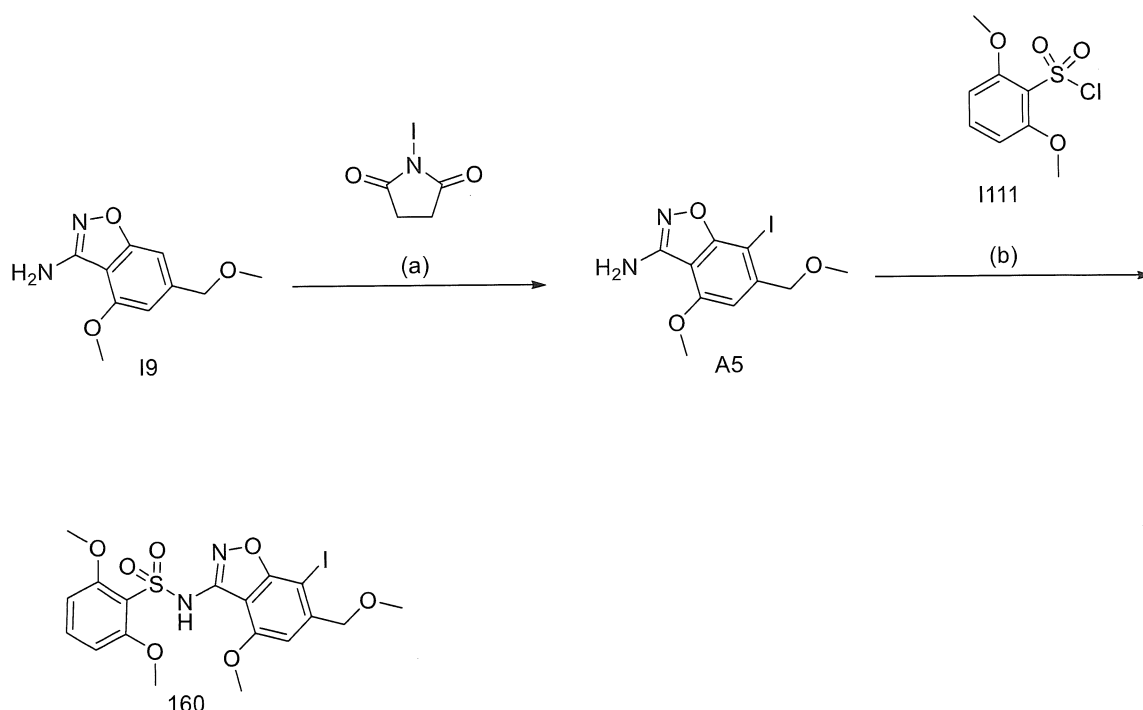
Ví dụ 159: *N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)isoquinolin-8-sulfonamit 159



Dung dịch chứa 4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-amin (0,050 g, 0,30 mmol) trong THF khan (2 mL) được làm lạnh đến -78°C dưới khí quyển nitơ. Dung dịch chứa liti bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong THF, 0,59 mL, 0,59 mmol) được bổ sung vào một cách thận trọng trước khi hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C, dung dịch chứa 8-isoquinolinsulfonyl clorua (0,068 g, 0,30 mmol) trong THF khan (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 3 giờ, TLC cho thấy chỉ có nguyên liệu khởi đầu. Hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C, natri hydrua (hỗn dịch 60% trong dầu khoáng, 0,059 g, 1,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được chuyển trở lại nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Nước (10 mL) được thêm vào và độ pH được điều chỉnh đến ~3 với dung dịch nước HCl (2 M). Pha nước được chiết bằng DCM (3 × 20 mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô (MgSO₄) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn rắn được tinh

chế bằng sắc ký cột (Biotage Isolera, lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hòa 40-60°C, sau đó MeOH 0-40% trong EtOAc) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,026 g, 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H). LCMS-A: rt 5,43 phút; *m/z* 360,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 160: *N*-(7-iot-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxi benzensulfonamit 160



*a) 7-Iot-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin A5*

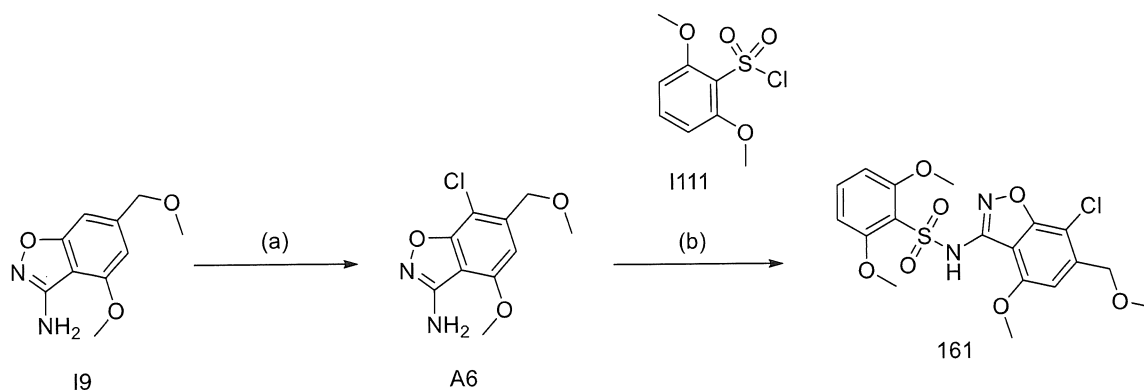
Một phần của 4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I9 (0,121 g, 0,581 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) và sau đó *N*-iotsuxinimit (0,131 g, 0,581 mmol) được thêm vào. Khi việc thêm vào đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Kết thúc giai đoạn này, hỗn hợp phản ứng được rót lên đá lạnh và sau đó được pha loãng với EtOAc (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng H₂O (3 × 8 mL) và nước muối (8 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột (lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0 - 35% trong benzin dầu hòa 40-60°C sau đó lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0 - 25% trong benzin dầu hòa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,038 g, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). LCMS-A: rt 3,26 phút, m/z 334,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) N-(7-iot-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxibenzen sulfonamit 160

Dung dịch chứa 7-iot-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin A5 (0,024 g, 0,099 mmol) và 2,6-dimetoxibenzensulfonyl clorua I111 (0,023 g, 0,099 mmol) trong pyridin (0,5 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được nạp ước lên lõi silic dioxit. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 12g SiO_2 , EtOAc 0-70% trong benzin dầu hỏa $40-60^\circ\text{C}$) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,032 g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,51 (s, 3H). LCMS-A: rt 5,86 phút, m/z 534,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 161: *N-(7-clo-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxibenzensulfonamit 161*



a) 7-Clo-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin A6

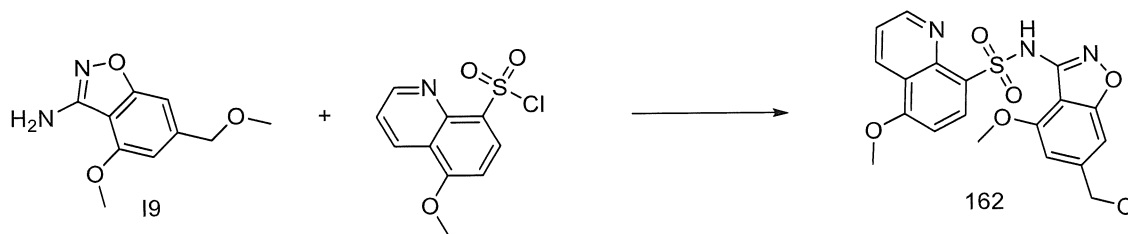
4-Metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-amin I9 (0,150 g, 0,720 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) và sau đó *N*-closuxinimit (96 mg, 0,72 mmol) được thêm vào. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Khi kết thúc giai đoạn này, hỗn hợp phản ứng được rót lên đá lạnh và sau đó được pha loãng với EtOAc (15 mL). Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng H_2O (3×8 mL) và nước muối (8 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 12 g SiO_2 , EtOAc 0 - 40% trong benzin dầu hỏa $40-60^\circ\text{C}$) để tạo ra hợp chất ở

đề mục (0,0240 g, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,77 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

b) *N*-(7-clo-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxibenzen-sulfonamit 161

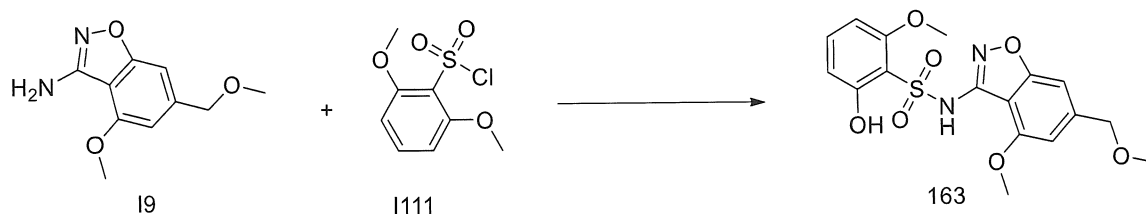
Dung dịch chứa 7-clo-4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin A6 (0,024 g, 0,099 mmol) và 2,6-dimetoxibenzensulfonyl clorua I111 (0,023 g, 0,099 mmol) trong pyridin (0,5 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được nạp ước lên lõi silic dioxit. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 12g SiO_2 , EtOAc 0-100% trong benzin dầu hòa $40-60^\circ\text{C}$) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,0094 g, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,39 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,61 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,49 (s, 3H). LCMS-F: rt 6,39 phút, m/z 442,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 162: 5-metoxi-*N*-(4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)quinolin-8-sulfonamit 162



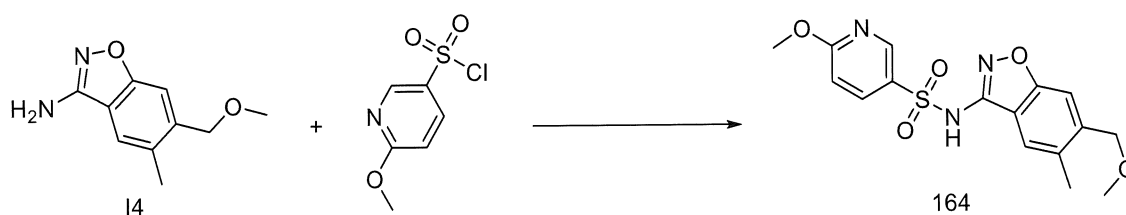
Dung dịch chứa 4-metoxi-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I9 (0,0500 g, 0,240 mmol) và 5-metoxyquinolin-8-sulfonyl clorua (0,0619 g, 0,240 mmol) trong pyridin (0,500 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được bổ sung vào DCM (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng 0,5 M HCl (10 mL) và các lớp được tách bằng lõi tách pha. Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 12g SiO_2 , EtOAc 0-80% trong benzin dầu hòa $40-60^\circ\text{C}$) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,0110 g, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz, 1H), 8,64 – 8,53 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), LCMS-B: rt 3,49 phút, $m/z = 429,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 163: 2-hydroxy-6-metoxy-*N*-(4-metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 163



Dung dịch chứa 4-metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I9 (0,0440 g, 0,211 mmol) và 2,6-dimetoxysulfonamit I111 (0,0500 g, 0,211 mmol) trong pyridin (0,500 mL) được chiếu vi sóng ở 120°C trong 2 giờ sau đó ở 120°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được bổ sung vào DCM (10 mL). Các chất hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (2 × 10 mL) sau đó được làm khô qua MgSO₄. Nguyên liệu thô được tinh chế hai lần bằng sắc ký silica gel (lõi 24 g SiO₂, EtOAc 0 – 85% trong benzin dầu hỏa 40-60°C sau đó là lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0 – 75% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở dạng bột (1,5 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (q, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 6,37 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), LCMS-A: rt 3,54 phút, *m/z* 394,8 [M+H]⁺

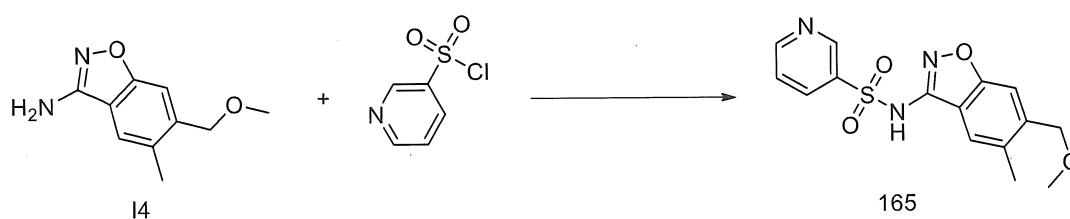
Ví dụ 164: 6-Metoxy-*N*-(6-(metoxymetyl)-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)pyridin-3-sulfonamit 164



Dung dịch chứa 6-metoxypyridin-3-sulfonyl clorua (0,0540 g, 0,260 mmol) và 6-(metoxymetyl)-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin I4 (0,050 g, 0,26 mmol) trong pyridin (0,500 mL) được chiếu vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng sau đó được hấp thu trong DCM và được rửa (× 2) bằng HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô trong chân không sau đó được nạp ướt lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 24 g SiO₂, EtOAc 0-80% trong benzin dầu hỏa

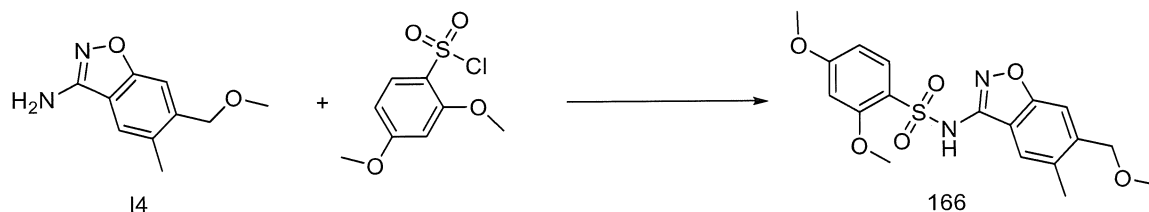
40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (15,6 mg, hiệu suất 17%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (dd, $J = 0,71, 2,62$ Hz, 1H), 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 0,71, 8,94$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). LCMS-F: rt 6,39 phút, m/z 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 165: *N*-(6-(metoxymetyl)-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)pyridin-3-sulfonamit 165



Dung dịch chứa pyridin-3-sulfonyl clorua (0,0462 g, 0,260 mmol) và 6-(metoxymetyl)-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin I4 (0,050 g, 0,26 mmol) trong pyridin (0,500 mL) được chiếu vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng sau đó được nạp uớt lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 24 g SiO_2 , EtOAc 0-80% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,0220 g, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). LCMS-F: rt 6,12 min m/z 334,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 332,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

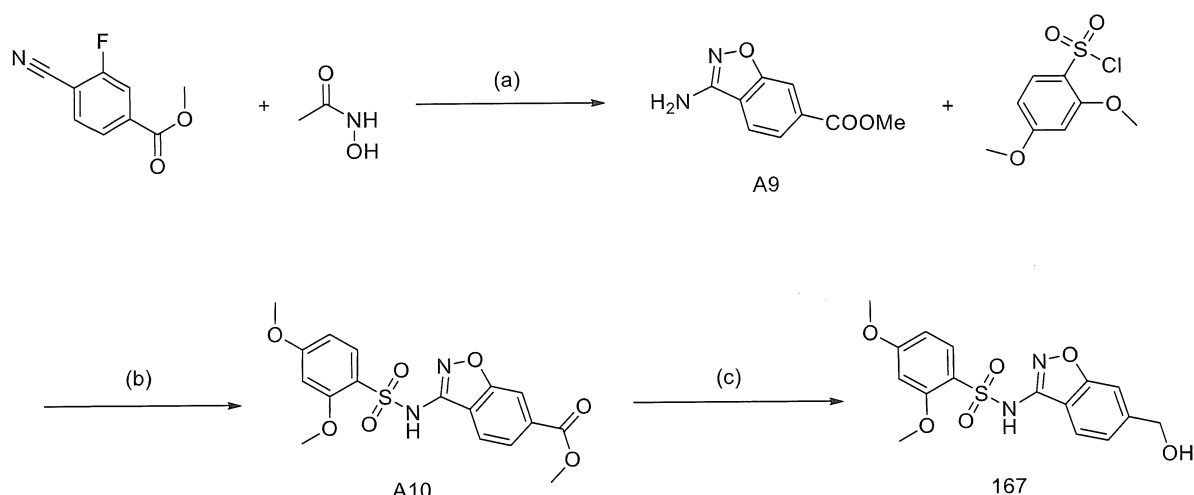
Ví dụ 166: 2,4-dimetoxy-*N*-(6-(metoxymetyl)-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 166



Dung dịch chứa 2,4-dimetoxybenzensulfonyl clorua (0,052 g, 0,22 mmol) và 6-(metoxymetyl)-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin I4 (0,042 g, 0,22 mmol) trong pyridin (0,500 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 4 g SiO_2 , EtOAc 0-45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,0413 g, hiệu suất 48%) dưới

dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,33$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 1,82$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LCMS-A: rt 5,78 phút, $m/z = 392,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 414,7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ví dụ 167: *N*-(6-(hydroxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,4-dimethoxybenzen sulfonamid 167



a) Metyl 3-aminobenzo[*d*]isoxazol-6-carboxylat A9

Dung dịch chứa axit etanhydroxamic (0,629 g, 8,37 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,94 g, 8,4 mmol) và phản ứng được khuấy trong 30 phút. Metyl 4-xyano-3-flobenzoat (1,0 g, 5,6 mmol) được thêm vào sau đó là DMF (2 mL) và phản ứng được khuấy thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL), lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (lõi 12 g SiO_2 , EtOAc 0-50% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở dạng bột (0,55 g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 1,02$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,24, 8,29$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,77, 8,25$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). LCMS: rt 2,97 phút, m/z 193,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) Metyl 3-((2,4-dimethoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-6-carboxylat A10

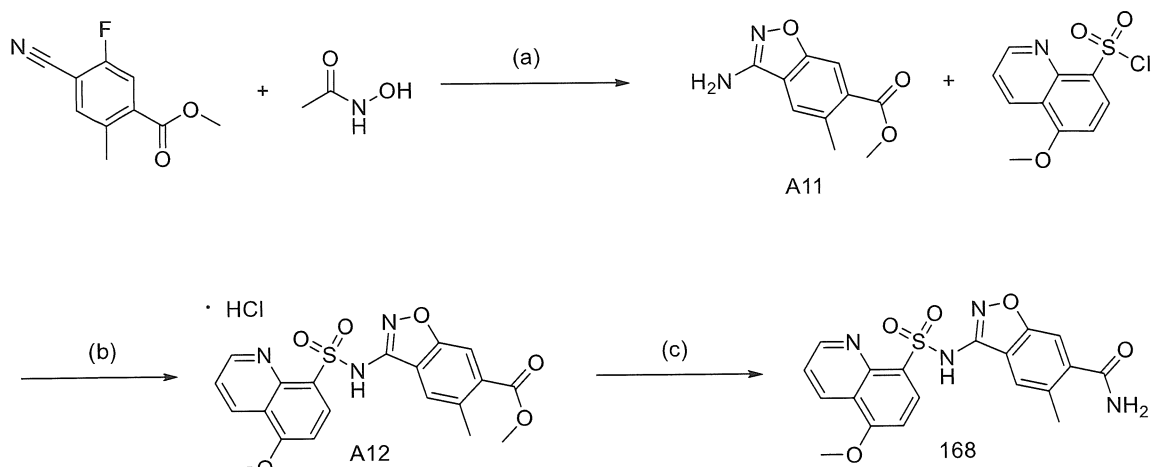
Dung dịch chứa 2,4-dimethoxybenzen-1-sulfonyl clorua (0,67 g, 2,8 mmol) và metyl 3-aminobenzo[*d*]isoxazol-6-carboxylat A9 (0,55 g, 2,8 mmol) trong pyridin (4 mL) được chiếu vi sóng ở 130°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ

phòng sau đó được pha loãng với DCM (40 mL). Các lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (40 mL) và lớp nước được chiết ngược bằng DCM (2×40 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô *trong chân không* và cạn được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột (lõi 24 g SiO₂, EtOAc 0-35% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hai mẻ hợp chất ở đề mục (0,369 g, không tinh khiết và 0,0310 g, hiệu suất 2,8%, độ tinh khiết >95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,13 – 8,06 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 1,25, 8,47 Hz, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 6,58 (dq, *J* = 2,29, 4,60 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). LCMS: rt 3,26 phút, *m/z* 392,8 [M+H]⁺, 415,8 [M+Na]⁺.

*c) N-(6-(hydroxymethyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,4-dimethoxybenzensulfonamid 167*

Huyền phù chứa bột liti nhôm hydrua (0,0758 g, 2,00 mmol) trong THF khan (4 mL) dưới nitơ được bổ sung dung dịch chứa methyl 3-((2,4-dimethoxyphenyl)sulfonamido)benzo [*d*]isoxazol-6-carboxylat A10 (không tinh khiết, 0,392 g, 0,500 mmol) trong THF (8 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt dưới nitơ bằng cách bổ sung từng giọt THF ướt sau đó là 1 mL nước. Sau khi sự tỏa khí dừng lại, dung dịch nước HCl 0,5 M được thêm vào và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua MgSO₄ và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cạn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 24 g SiO₂, EtOAc 0 - 100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,191 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (dd, *J* = 0,78, 8,30 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 1,03 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,34, 8,29 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 2,30, 8,79 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,02 phút, *m/z* 364,8 [M+H]⁺, 386,8 [M+Na]⁺.

Ví dụ 168: 3-((5-methoxyquinolin)-8-sulfonamido)-5-methylbenzo[*d*]isoxazol-6-carboxamid 168



a) Metyl 3-amino-5-metylbenzo[d]isoxazol-6-carboxylat A11

Dung dịch chứa axit etanhdroxamic (0,126 g, 1,69 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,19 g, 1,7 mmol) và phản ứng được khuấy trong 30 phút. Metyl 4-xyano-5-flo-2-metylbenzoat (0,22 g, 1,1 mmol) được thêm vào, sau đó là DMF (3 mL) và phản ứng được khuấy thêm 2 giờ nữa ở 40°C. Phản ứng này được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0-50% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,11 g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 0,79 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (d, *J* = 0,85 Hz, 3H). LCMS: rt 3,02 phút, *m/z* 207,0 [M+H]⁺.

b) Muối hydroclorua của metyl 3-((5-metoxiquinolin)-8-sulfonamido)-5-metylbenzo[d]isoxazol-6-carboxylat A12

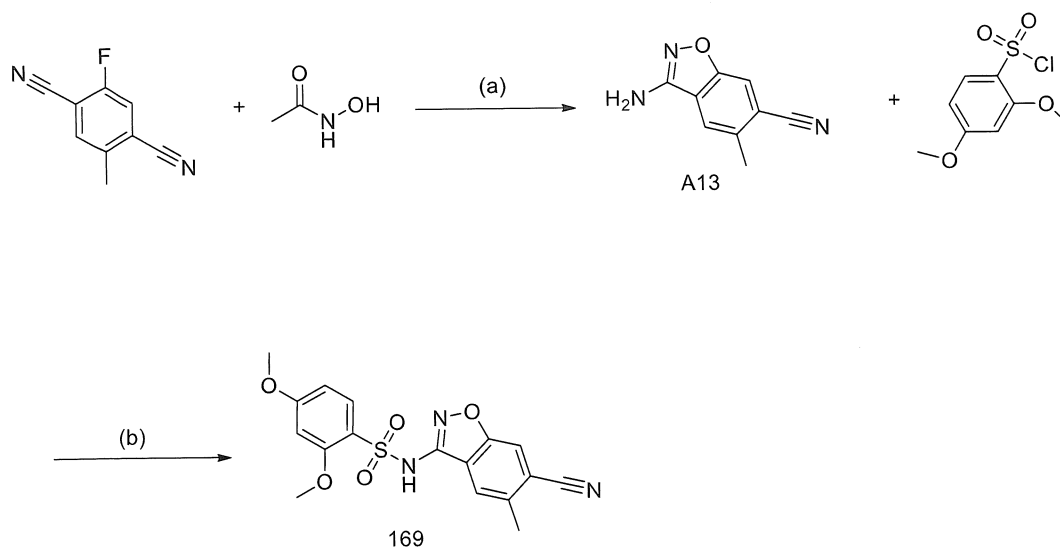
Dung dịch chứa 5-metoxiquinolin-8-sulfonyl clorua (0,12 g, 0,48 mmol) và metyl 3-amino-5-metylbenzo[d]isoxazol-6-carboxylat A11 (0,10 g, 0,48 mmol) trong pyridin (3 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Phản ứng được chiếu vi sóng ở 110°C thêm 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 4 g SiO₂, EtOAc 0-45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C). Sản phẩm được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật chiết pha rắn (1 g, Si-amin, 3 thể tích rỗng MeOH sau đó là 4 thể tích rỗng HCl trong metanol). Các dung dịch rửa giải axit được thu gom và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục (17,7 mg, hiệu suất 7,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,40

– 9,33 (m, 2H), 8,77 (d, $J = 8,66$ Hz, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,73$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LCMS: rt 3,35 phút, m/z 427,8 $[M+H]^+$.

c) 3-((5-Metoxiquinolin)-8-sulfonamido)-5-metylbenzo[d]isoxazol-6-carboxamit 168

Ống áp lực thành dày 15mL được trang bị thanh khuấy từ dưới nito được bổ sung muối hydroclorua của metyl 3-((5-metoxiquinolin)-8-sulfonamido)-5-metylbenzo[d]isoxazol-6-carboxylat A12 (15,0 mg, 0,0323 mmol), dung dịch amoni (2,0 M trong metanol, 0,50 mL, 1,0 mmol) và canxi diclorua (3,59 mg, 0,0323 mmol). Bình phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt ở 80°C trong 3 ngày. Dung môi được loại bỏ dưới dòng khí và dung dịch amoni (7,0 M trong metanol, 0,50 mL, 3,5 mmol) và canxi diclorua (3,6 mg, 0,032 mmol) được bổ sung vào. Bình phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 4 g SiO₂, EtOAc 0-100% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,00180 g, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,01 (dd, $J = 1,78, 4,24$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 1,78, 8,52$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,47$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 12,46$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 4,28, 8,54$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,15 phút, m/z 413,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 169: *N*-(6-xyano-5-metylbenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,4-dimetoxybenzensulfonamit 169



a) 3-Amino-5-methylbenzo[d]isoxazol-6-carbonitril A13

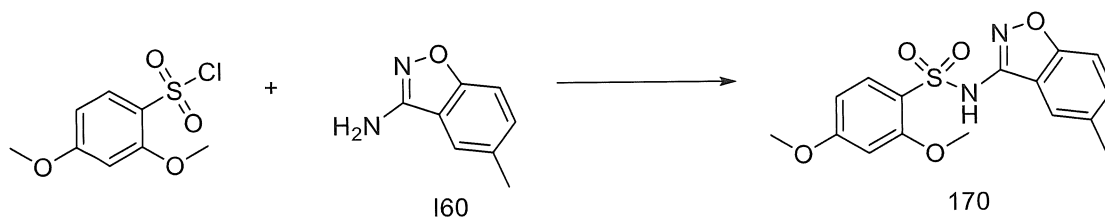
Dung dịch chứa axit etanhydroxamic (0,176 g, 2,34 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung kali 2-metylpropan-2-olat (0,26 g, 2,3 mmol) và phản ứng được khuấy trong 30 phút. 2-Flo-5-metyl-terephthalonitril (0,25 g, 1,6 mmol) được thêm vào sau đó là DMF (3 mL) và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL), lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (lõi 12g SiO₂, EtOAc 0-50% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,16 g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 0,86 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 0,86 Hz, 3H), LCMS-B: rt 2,90 phút, *m/z* 174,0 [M+H]⁺.

b) N-(6-cyano-5-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,4-dimethoxybenzenesulfonamid 169

Dung dịch chứa 2,4-dimethoxybenzen-1-sulfonyl clorua (0,22 g, 0,92 mmol) và 3-amino-5-metyl-1,2-benzoxazol-6-carbonitril A13 (0,16 g, 0,92 mmol) trong pyridin (2,5 mL) được chiếu vi sóng ở 130°C trong 2 giờ. Phản ứng được để yên ở nhiệt độ phòng trong 50 phút, sau đó được chiếu vi sóng ở 130°C thêm 2 giờ nữa. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng sau đó được pha loãng với DCM (40 mL). Các lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M (40 mL) và lớp nước được chiết ngược hai lần bằng DCM (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô *trong chân không* và cạn được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 24 g SiO₂,

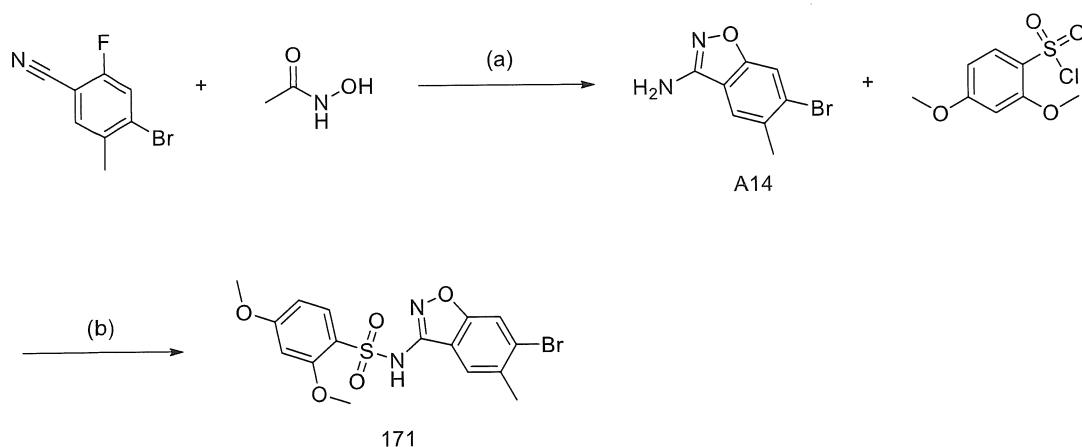
EtOAc 0-45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan trong MeOH và DCM ấm và được tinh chế bằng kỹ thuật chiết pha rắn (1g Si-amin, 3 thể tích rỗng MeOH sau đó là 3 thể tích rỗng amoni ~1,25 M trong metanol). Dung dịch rửa giải axit được làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hấp thu trong MeOH và MeOH được loại bỏ *trong chân không* (được lặp lại $\times 3$). Cặn được tinh chế lại bằng sắc ký cột (lõi 24 g SiO₂, EtOAc 45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hai mẻ hợp chất ở đề mục (22 và 78 mg, tổng khối lượng 100 mg, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,25$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 2,24, 8,85$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,30 phút, $m/z = 373,8$ [M+H]⁺, 371,9 [M-H]⁻.

Ví dụ 170: 2,4-dimethoxy-*N*-(5-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 170



Dung dịch chứa 2,4-dimethoxybenzen-1-sulfonyl clorua (0,0799 g, 0,337 mmol) và 5-methylbenzo[d]isoxazol-3-amin I60 (0,050 g, 0,34 mmol) trong pyridin (1 mL) được chiếu vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0-45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (55,0 mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,81$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 2,29, 8,82$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). LCMS-A: rt 5,66 phút, m/z 348,8 [M+H]⁺, 347,1 [M-H]⁻.

Ví dụ 171: *N*-(6-brom-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,4-dimetoxybenzensulfonamit 171



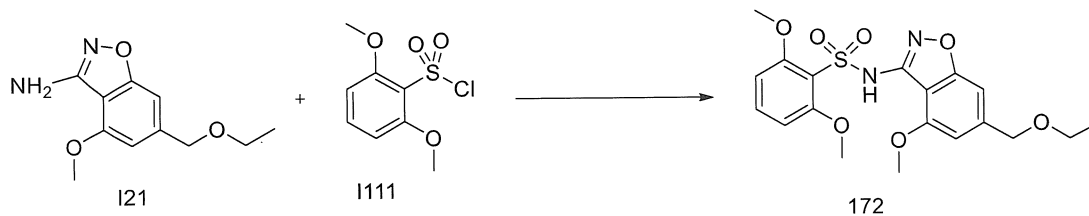
*a) 6-Brom-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin A14*

Dung dịch chứa axit etanhydroxamic (0,263 g, 3,50 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL) được bổ sung *t*-BuOK (393 mg, 3,50 mmol) và phản ứng được khuấy trong 30 phút. 4-Brom-2-fluor-5-metylbenzonitril (0,50 g, 2,3 mmol) được thêm vào phản ứng, phản ứng này được khuấy thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL), lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (lõi 12 g SiO₂, EtOAc 0-50% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (0,30 g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,35 (br s, 2H), 2,49 (s, 3H). LCMS-B: rt 3,18 phút, *m/z* 229,8 [M+H]⁺.

*b) N-(6-brom-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,4-dimetoxybenzensulfonamit 171*

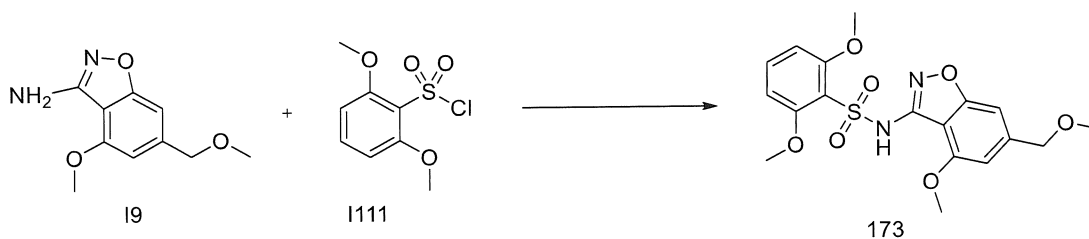
Dung dịch chứa 2,4-dimetoxybenzensulfonyl clorua (0,052 g, 0,22 mmol) và 6-brom-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin A14 (0,050 g, 0,22 mmol) trong pyridin (1 mL) được chiếu vi sóng hai lần ở 110°C trong 2 giờ, sau đó ở 130°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được nạp lên silica gel và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (lõi 4 g SiO₂, EtOAc 0-45% trong benzin dầu hỏa 40-60°C) để tạo ra hợp chất ở đề mục (102 mg, hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 2,24 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 2,26, 8,82 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 0,87 Hz, 4H). LCMS-A: rt 6,08 phút, *m/z* 426,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 172: *N*-(6-(Etoxymetyl)-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxibenzen sulfonamit 172



Dung dịch chứa 6-(etoxymetyl)-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin I21 (250 mg, 1,13 mmol) trong THF khan (25 mL) ở -78°C dưới N_2 được bổ sung từng giọt LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 4,5 mL, 4,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2,6-dimetoxibenzensulfonyl clorua I111 (400 mg, 1,69 mmol) trong THF khan (2 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được axit hóa đến độ pH=4,5 với dung dịch nước HCl 2 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (170 mg, tinh khiết 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, tinh khiết 100%, hiệu suất 13%). LCMS-C: R_t 2,08 phút; m/z 423,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,53 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78-6,76 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

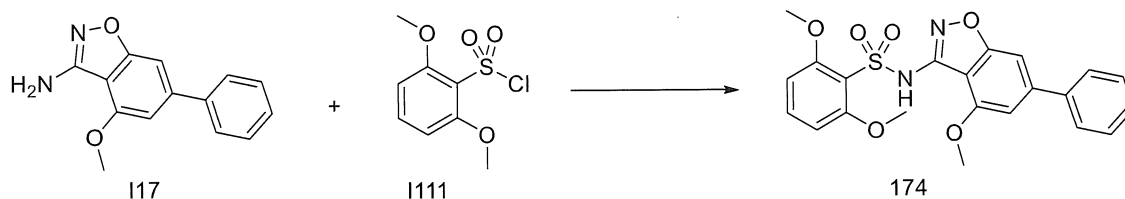
Ví dụ 173: 2,6-Dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 173



Dung dịch chứa 4-metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I9 (3,0 g, 14,4 mmol) trong THF khan (200 mL) ở -78°C dưới N_2 được bổ sung từng giọt LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 43,2 mL, 43,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở

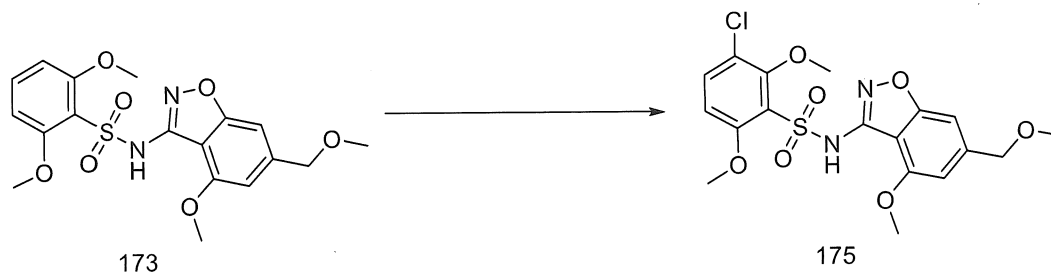
-78°C trong 2 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2,6-dimethoxybenzensulfonyl clorua I111 (5,1 g, 21,6 mmol) trong THF khan (10 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được axit hóa đến độ pH=4,5 với dung dịch nước HCl 2 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phản ứng được lặp lại sử dụng 4-methoxy-6-(methoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-amin I9 (2,0 g, 9,6 mmol) trong 150 mL THF và hai mẻ này được kết hợp và được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 8/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,1 g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 1,96 phút; *m/z* 409,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,33 (s, 3H).

Ví dụ 174: 2,6-Dimethoxy-*N*-(4-methoxy-6-phenylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamid 174



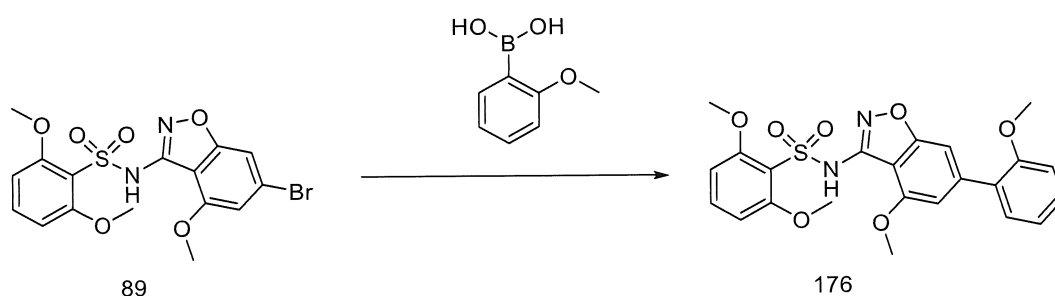
Dung dịch chứa 4-methoxy-6-phenylbenzo[*d*]isoxazol-3-amin I17 (2,5 g, 10,4 mmol) trong THF khan (60 mL) ở -78°C dưới N₂ được bổ sung từng giọt LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 31,0 mL, 31,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Sau đó dung dịch chứa 2,6-dimethoxybenzensulfonyl clorua I111 (3,7 g, 15,6 mmol) trong THF khan (20 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm đến 0°C và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng EtOAc (50 mL × 2). Lốp nước được axit hóa đến độ pH= 3 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc (50 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 300/1) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 200/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 6H); LCMS-C: R_t 2,46 phút; *m/z* 441,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 175: 3-clo-2,6-dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 175



Dung dịch chứa 2,6-dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(metoxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 173 (50 mg, 0,123 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung NCS (14 mg, 0,123 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc (150 mL) và được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 120/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,21 phút; *m/z* 441,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

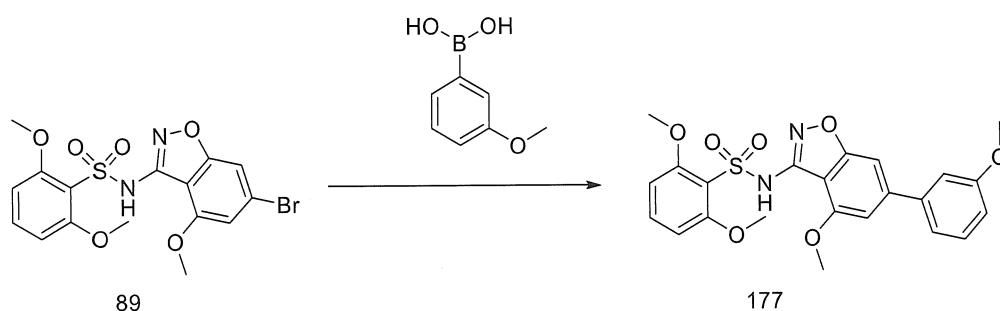
Ví dụ 176: 2,6-Dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(2-metoxyphenyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 176



Hỗn hợp của *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxybenzensulfonamit 89 (30 mg, 0,068 mmol), axit (2-metoxyphenyl) boronic (21 mg, 0,135 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,007 mmol) và Na₂CO₃ (22 mg, 0,203 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) và nước (1 mL) được gia nhiệt ở 100°C dưới N₂ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/ EtOAc = 1/2) để tạo ra

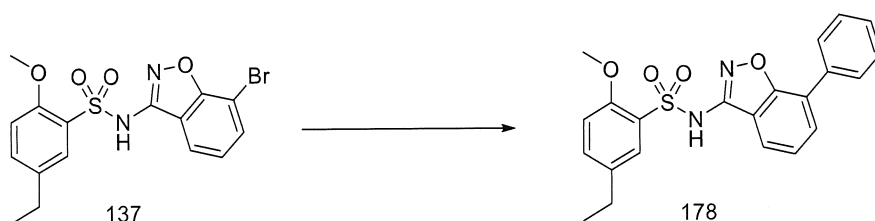
hợp chất ở đề mục (10 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,36 phút, m/z 471,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,79 (s, 3H).

Ví dụ 177: 2,6-Dimethoxy-*N*-(4-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 177



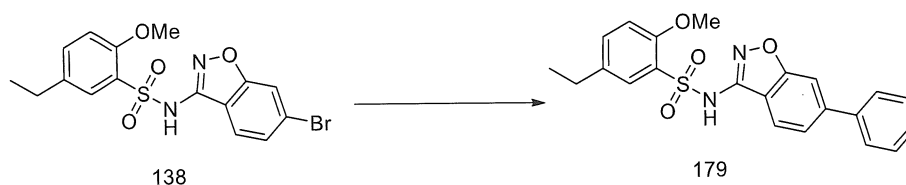
Hỗn hợp của *N*-(6-brom-4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid 89 (50 mg, 0,113 mmol), axit (3-methoxyphenyl) boronic (35 mg, 0,226 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,011 mmol) và Na_2CO_3 (36 mg, 0,339 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được gia nhiệt ở $100^\circ C$ dưới N_2 qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được điều chỉnh đến độ pH=4-5 sau đó được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (8 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,35 phút; m/z 471,0 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Ví dụ 178: 5-Etyl-2-methoxy-*N*-(7-phenylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 178



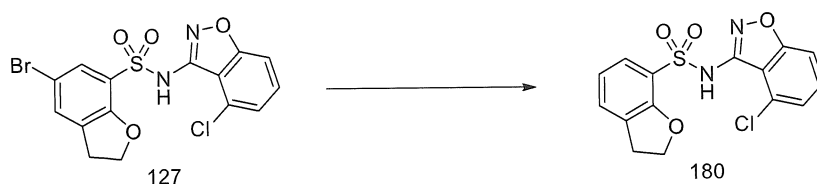
Hỗn hợp chứa *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzensulfonamid 137 (100 mg, 0,24 mmol), axit phenylboronic (60 mg, 0,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,024 mmol) và K₃PO₄·3H₂O (260 mg, 0,97 mmol) trong toluen (5 mL), isopropanol (2 mL) và nước (5 mL) được gia nhiệt ở 100°C dưới N₂ trong 2 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng nước (25 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (55 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,06 phút; *m/z* 409,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 1H), 7,89 – 7,78 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 179: 5-Ethyl-2-methoxy-*N*-(6-phenylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid 179



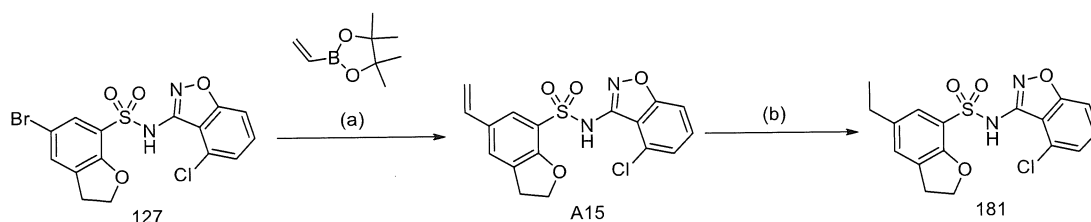
Hỗn hợp của *N*-(6-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzensulfonamid 138 (120 mg, 0,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,06 mmol), axit phenylboronic (150 mg, 1,2 mmol) và K₃PO₄·3H₂O (399 mg, 1,5 mmol) trong nước (10 mL), toluen (10 mL) và isopropanol (5 mL) được gia nhiệt ở 85°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (200 mL) và được chiết bằng dietyl ete (200 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,10 phút; *m/z* 409,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,54 – 7,39 (m, 4H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 180: *N*-(4-Clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamid 180



Dung dịch chứa 5-brom-*N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamid 127 (100 mg, 0,23 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung 10% Pd/C (20 mg) và KOAc (20 mg, 0,28 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 40°C dưới khí quyển H₂ trong 2 giờ sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (22 mg 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,32 phút; *m/z* 351,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,9 (s, 1H), 7,76 – 7,62 (m, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 6,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H).

Ví dụ 181: *N*-(4-Clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamid 181



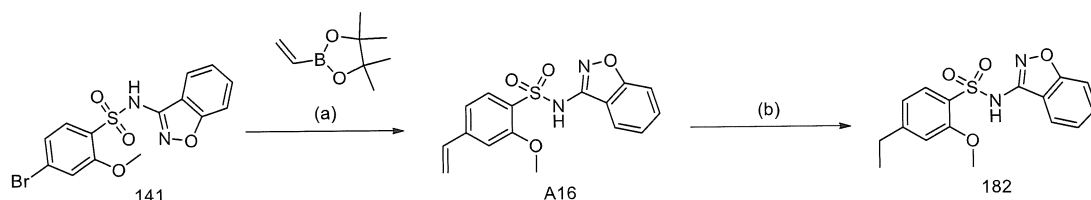
a) *N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamid A15

Dung dịch chứa 5-brom-*N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamid 127 (200 mg, 0,47 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL), EtOH (10 mL) và H₂O (10 mL) được bổ sung K₂CO₃ (206 mg, 1,86 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (140 mg, 0,93 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,047 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N₂ qua đêm. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được phân bố giữa DCM (50 mL), nước (45 mL) và dung dịch nước HCl 2 M (5 mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (120 mg 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 0,40 phút; *m/z* 377,0 [M+H]⁺.

b) *N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamit 181

Dung dịch chứa *N*-(4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-sulfonamit A15 (120 mg, 0,32 mmol) trong MeOH (15 mL) được bổ sung 10% Pd/C (24 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển H₂ qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (33 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,59 phút; *m/z* 379,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,8 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 182: *N*-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-4-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 182



a) *N*-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxy-4-vinylbenzensulfonamit A16

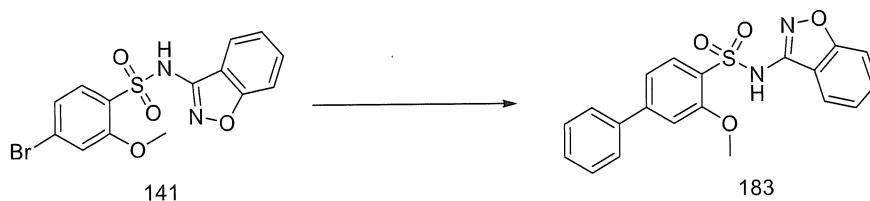
Dung dịch chứa *N*-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-4-brom-2-metoxybenzensulfonamit 141 (200 mg, 0,52 mmol) trong toluen (16 mL), nước (8 mL) và isopropanol (8 mL) được bổ sung K₂CO₃ (288 mg, 2,09 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (160 mg, 1,04 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N₂ trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và dung dịch nước HCl 2 M (20mL) và được chiết bằng EtOAc (80 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,47 phút; *m/z* 331,0 [M+H]⁺, 353,0 [M+Na]⁺.

b) *N*-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-4-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 182

Dung dịch chứa *N*-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxy-4-vinylbenzensulfonamit A16 (80 mg, 0,24 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung 10% Pd/C (16 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 25°C qua đêm dưới khí quyển H₂. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc

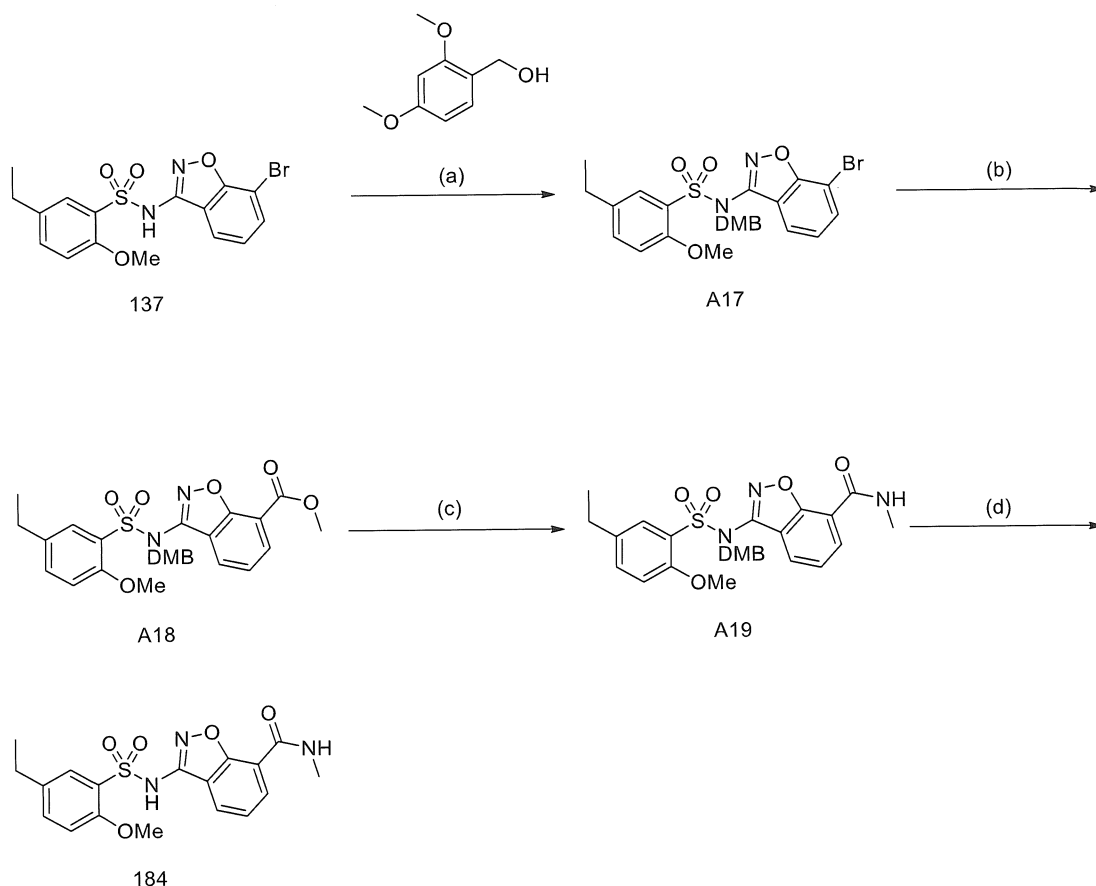
được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (20 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,55 phút; m/z 333,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,44 – 7,31 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 183: *N*-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-3-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamid 183



Dung dịch chứa *N*-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-4-brom-2-metoxybenzensulfonamid 141 (100 mg, 0,26 mmol) trong toluen (7 mL), nước (7 mL) và isopropanol (2,5 mL) được bổ sung K_2CO_3 (144 mg, 10 mmol), axit phenylboronic (64 mg, 0,52 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N_2 trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và dung dịch nước HCl 2 M (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (70 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (55 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,79 phút; m/z 381,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,35 (m, 6H), 3,89 (s, 3H).

Ví dụ 184: 3-(5-Etyl-2-metoxyphenylsulfonamido)-*N*-metylbenzo[*d*]isoxazol-7-carboxamid 184



a) *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A17

Dung dịch chứa *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit 137 (2,3 g, 5,5 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanol (1,4 g, 8,4 mmol) và PPh₃ (3,6 g, 14,2 mmol) trong THF (400 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung DIAD (3,3 g, 16,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,0 g, 32%) dưới dạng chất rắn màu xanh lam. LCMS-D: R_t 3,35 phút; *m/z* 583,1/585,1 [M+Na]⁺.

b) Metyl 3-(*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxyphenylsulfonamido) benzo[*d*]isoxazol-7-carboxylat A18

Dung dịch chứa *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A17 (250 mg, 1,34 mmol) trong MeOH (5 mL) và DMF (45 mL) được bổ sung Et₃N (675 mg, 6,68 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (98 mg, 0,13 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C dưới khí quyển CO qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với EtOAc

(50 mL), được rửa bằng nước (50 mL $\times$ 3), nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 4/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (210 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,10 phút; m/z 541,2 [M+H]⁺.

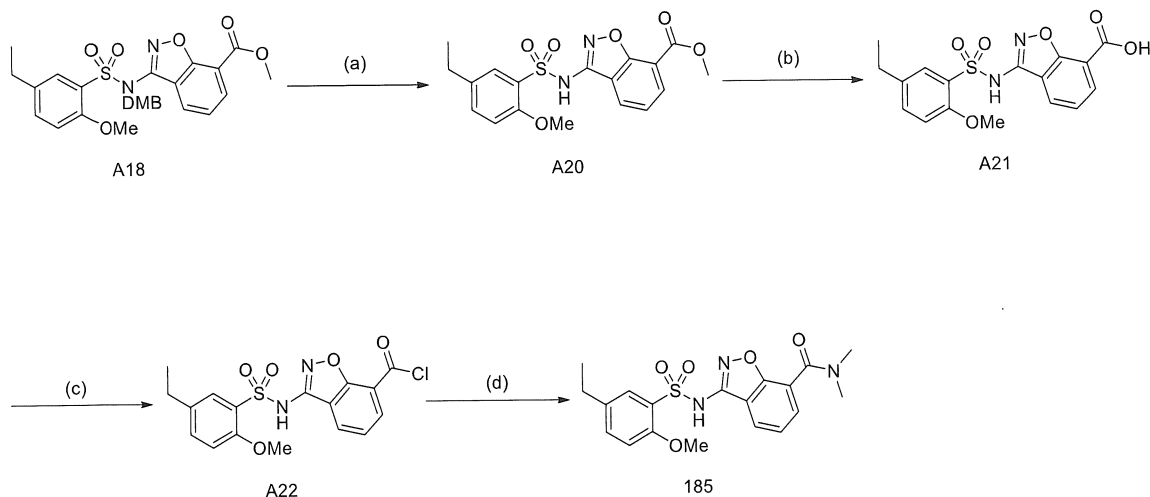
c) 3-(N-((2,4-Dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxyphenylsulfonamido)-N-methylbenzo[d]isoxazol-7-carboxamit A19

Hỗn hợp của methyl 3-(N-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxyphenyl sulfonamido) benzo[d]isoxazol-7-carboxylat A18 (20 mg, 0,037 mmol) và CH₃NH₂ (dung dịch 33% trong EtOH, 4 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong ống kín trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (20 mg, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-D: R_t 2,86 phút; m/z 540,2 [M+H]⁺.

d) 3-(5-Ethyl-2-methoxyphenylsulfonamido)-N-methylbenzo[d]isoxazol-7-carboxamit 184

Hỗn hợp của 3-(N-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxyphenyl sulfonamido)-N-methylbenzo[d]isoxazol-7-carboxamit A19 (40 mg, 0,07 mmol) và TFA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (18 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,35 phút; m/z 390,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,31 – 8,11 (m, 2H), 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,62 (q, J = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,9 Hz, 3H).

Ví dụ 185: 3-(5-Ethyl-2-methoxyphenylsulfonamido)-N,N-dimethylbenzo[d]isoxazol-7-carboxamit 185



a) Metyl 3-((5-etyl-2-metoxiphenylsulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-carboxylat A20

Hỗn hợp của metyl 3-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxiphenylsulfonamido) benzo[d]isoxazol-7-carboxylat A18 (150 mg, 0,28 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (80 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,63 phút; m/z 391,1 $[M+H]^+$, 413,1 $[M+Na]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 8,39 – 8,32 (m, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

b) Axit 3-((5-etyl-2-metoxiphenyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-carboxylic A21

Huyền phù chứa metyl 3-((5-etyl-2-metoxiphenylsulfonamido) benzo[d]isoxazol-7-carboxylat A20 (200 mg, 0,5 mmol) trong MeOH (10 mL) và THF (10 mL) được bổ sung dung dịch nước NaOH 2 M (1,28 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước và được điều chỉnh đến độ pH=2-3. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất ở đề mục (144 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS-D: R_t 2,43 phút; m/z 377,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,5 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 8,35 – 8,29 (m, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

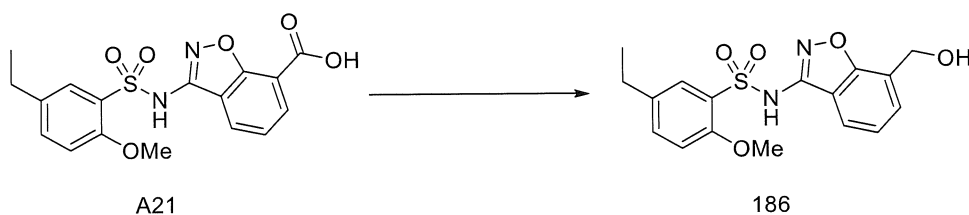
c) 3-((5-Etyl-2-metoxiphenylsulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-cacbonyl clorua A22

Hỗn hợp của axit 3-((5-etyl-2-metoxyphenyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-carboxylic A21 (30 mg, 0,08 mmol) và SOCl_2 (5 mL) được gia nhiệt ở 85°C dưới khí quyển N_2 trong 3 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (31 mg, 100%), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

d) 3-(5-Etyl-2-metoxyphenylsulfonamido)-N,N-dimethylbenzo[d]isoxazol-7-carboxamid 185

Dung dịch chứa 3-(5-etyl-2-metoxyphenylsulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-cacbonyl clorua A22 (31 mg, 0,08 mmol) trong THF (1 mL) được bổ sung từng giọt dimetylamin (dung dịch 40% trong nước, 2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước, được điều chỉnh đến độ pH= 2-3 và được chiết bằng DCM (30 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (18 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,36 phút; m/z 404,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,9 (s, 1H), 8,21 – 8,06 (m, 1H), 7,78 – 7,56 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,17 – 6,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 1,15 (m, 3H).

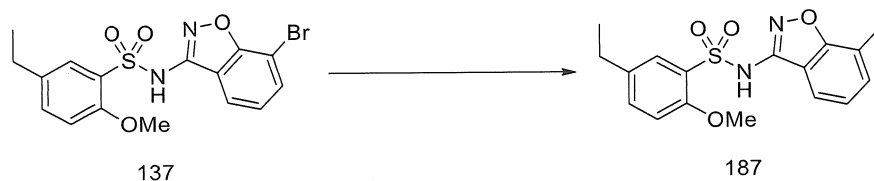
Ví dụ 186: 5-Etyl-N-(7-(hydroxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzen sulfonamid 186



Hỗn hợp của axit 3-(5-etyl-2-metoxyphenylsulfonamido)benzo[d]isoxazol-7-carboxylic A21 (30 mg, 0,08 mmol) và $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (dung dịch 1 M trong THF, 3 mL, 3 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển N_2 trong 5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước và phần lớn THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được điều chỉnh đến độ pH=2-3 và được chiết bằng DCM (15 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được

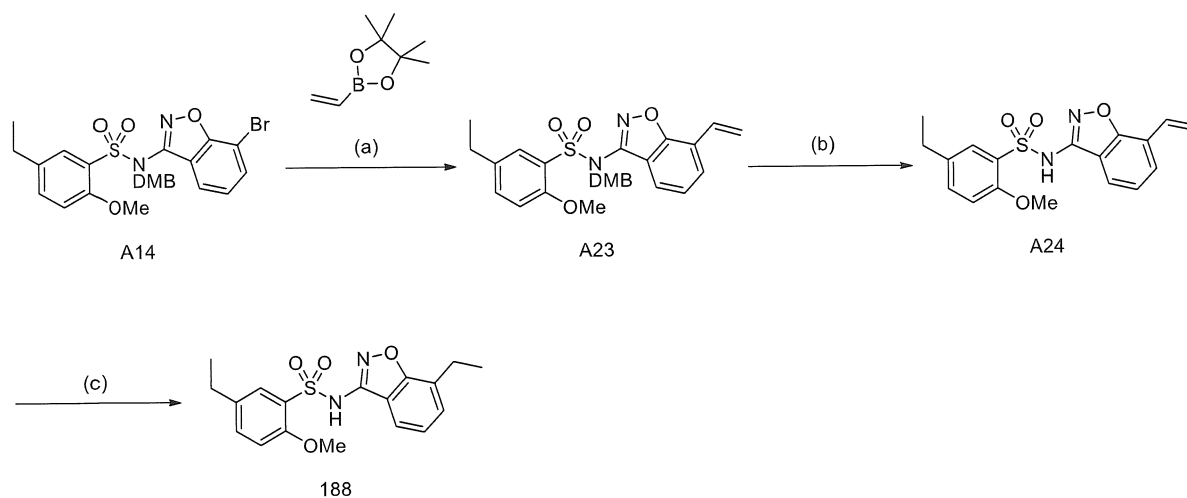
tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (20 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. LCMS-D: R_t 2,35 phút; m/z 363,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H),

Ví dụ 187: 5-Etyl-2-metoxý-*N*-(7-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 187



Huyền phù chứa *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxýbenzen sulfonamit 137 (150 mg, 0,36 mmol) trong 1,4-dioxan (18 mL) và nước (4,5 mL) được bổ sung K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol), axit metylboronic (45 mg, 0,73 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0,036 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N_2 trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được phân bố giữa EtOAc (50 mL), nước (40 mL) và dung dịch nước HCl 1 M (15 mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 0,5 M (40 mL $\times$ 2), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (20 mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,25 phút; m/z 347,1 $[M+H]^+$, 369,1 $[M+Na]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 188: 5-Etyl-*N*-(7-ethylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 188



a) *N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(7-vinylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A23

Huyền phù chứa *N*-(7-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxybenzensulfonamit A17 (200 mg, 0,36 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và nước (3 mL) được bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (110 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cạn được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước (25 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cạn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (95 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,28 phút; *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

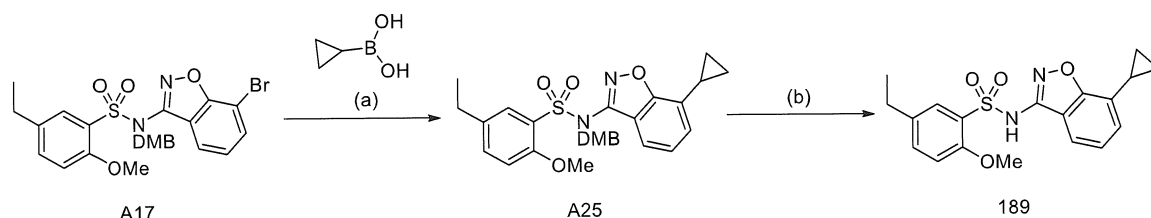
b) 5-Etyl-2-methoxy-*N*-(7-vinylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A24

Hỗn hợp của *N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(7-vinylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A23 (95 mg, 0,18 mmol) và TFA (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cạn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (40 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,78 phút; *m/z* 359,1 [M+H]⁺

c) 5-Etyl-*N*-(7-ethylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-methoxybenzensulfonamit 188

Dung dịch chứa 5-etyl-2-metoxi-*N*-(7-vinylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A24 (35 mg, 0,098 mmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung 10% Pd/C (7 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển H₂ qua đêm. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô đặc và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 4/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,83 phút; *m/z* 361,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,80 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 189: *N*-(7-Xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit 189



a) *N*-(7-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A25

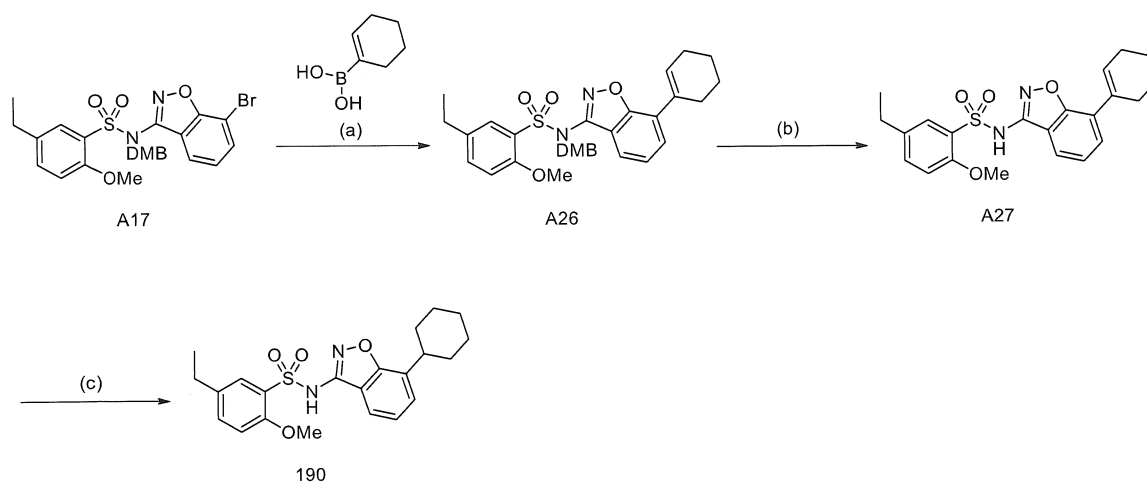
Huyền phù chứa *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dietylbenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A17 (200 mg, 0,36 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H₂O (3 mL) được bổ sung axit xyclopropylboronic (61 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước (25 mL × 3). Lốp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (140 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,34 phút; *m/z* 523,2 [M+H]⁺.

b) *N*-(7-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 189

Hỗn hợp của *N*-(7-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A25 (140 mg, 0,27 mmol) và TFA (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm.

Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (80 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,86 phút; m/z 373,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,04 – 0,97 (m, 2H), 0,90 – 0,84 (m, 2H).

Ví dụ 190: *N*-(7-Xyclohexylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit 190



a) *N*-(7-(xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxibenzy)-5-etyl-2-metoxibenzen sulfonamit A26

Huyền phù chứa *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxibenzy)-5-etyl-2-metoxibenzen sulfonamit A17 (200 mg, 0,36 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và nước (3 mL) được bổ sung axit xyclohex-1-en-1-ylboronic (90 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) và K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước (25 mL x 3). Lóp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

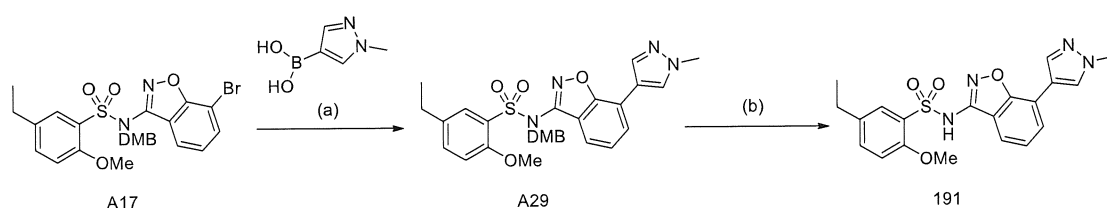
b) *N*-(7-(Xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxibenzen sulfonamit A27

Hỗn hợp của *N*-(7-(xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A26 (150 mg, 0,26 mmol) và TFA (7 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (65 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,64 phút; m/z 413 $[M+H]^+$.

c) *N*-(7-xyclohexylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 190

Hỗn hợp của *N*-(7-(xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A27 (65 mg, 0,15 mmol) và 10% Pd/C (13 mg) trong EtOAc (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển H_2 trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (40 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,34 phút; m/z 415,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (s, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,44 – 1,20 (m, 4H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 191: 5-Etyl-2-metoxy-*N*-(7-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 191



a) *N*-((2,4-Dimetoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxy-*N*-(7-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A29

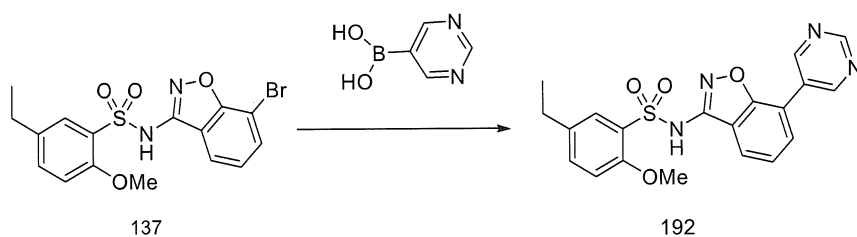
Hỗn hợp của *N*-(7-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimetoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A17 (150 mg, 0,27 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H_2O (3 mL) được bổ sung K_2CO_3 (110 mg, 0,80 mmol), axit (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic (67 mg, 0,33 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0,027 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở $90^\circ C$ dưới khí quyển N_2 qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với dung dịch nước HCl 0,5 M (30 mL) và dung môi hữu cơ được loại bỏ phần lớn dưới áp suất

giảm. Hỗn hợp nước còn lại được chiết bằng DCM (40 mL $\times$ 3) và dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (80 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Etyl-2-metoxi-N-(7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 191

Hỗn hợp của *N*-((2,4-dimetoxibenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxi-*N*-(7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit A29 (80 mg, 0,14 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM/MeOH = 80/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (50 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,59 phút; *m/z* 413,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

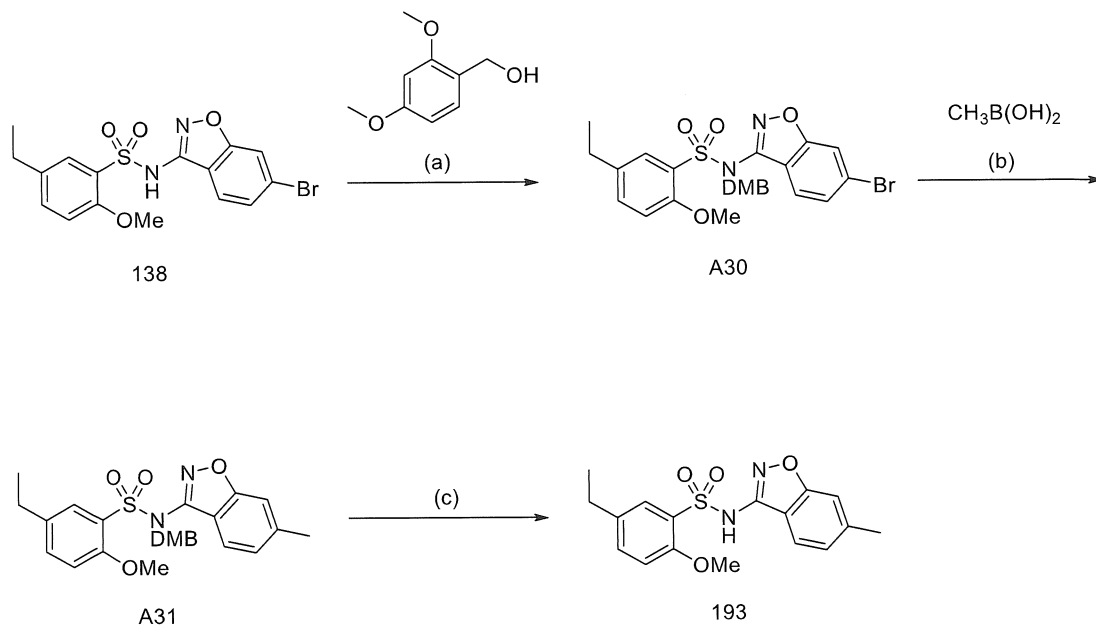
Ví dụ 192: 5-Etyl-2-metoxi-*N*-(7-(pyrimidin-5-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 192



Huyền phù chứa *N*-(7-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxibenzensulfonamit 137 (200 mg, 0,49 mmol) trong toluen (16 mL), nước (8 mL) và isopropanol (8 mL) được bổ sung axit pyrimidin-5-ylboronic (181 mg, 1,46 mmol), K₃PO₄ (518 mg, 1,95 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,049 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=5-6 và được chiết bằng EtOAc (20 mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (18 mg, 9%) dưới dạng chất rắn

màu nâu. LCMS-D: R_t 2,49 phút; m/z 411,1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 9,34 – 9,18 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 – 7,42 (m, 3H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 193: 5-Etyl-2-metoxý-*N*-(6-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 193



a) *N*-(6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxýbenzen sulfonamit A30

Dung dịch chứa *N*-(6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxýbenzen sulfonamit 138 (4,1 g, 10,0 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanol (2,5 g, 15,0 mmol) và PPh_3 (6,6 g, 25,0 mmol) trong THF (100 mL) ở 0°C dưới N_2 được bổ sung DIAD (4,0 g, 20,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,0 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxý-*N*-(6-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit A31

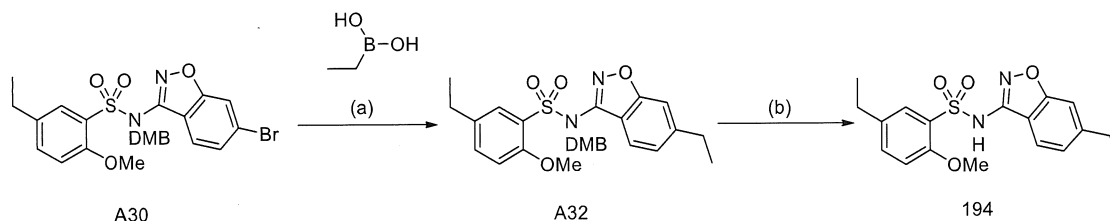
Hỗn hợp của *N*-(6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxýbenzen sulfonamit A30 (120 mg, 0,214 mmol), $CH_3B(OH)_2$ (64 mg, 1,07 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (31 mg, 0,428 mmol) và K_2CO_3 (148 mg, 1,07 mmol) trong 1,4-

dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (72 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

c) 5-Etyl-2-metoxi-*N*-(6-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 193

Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimetoxibenzyl)-5-etyl-2-metoxi-*N*-(6-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A31 (72 mg, 0,145 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (45 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: *R*_t 2,76 phút; *m/z* 347,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 194: 5-Etyl-*N*-(6-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxibenzensulfonamit 194



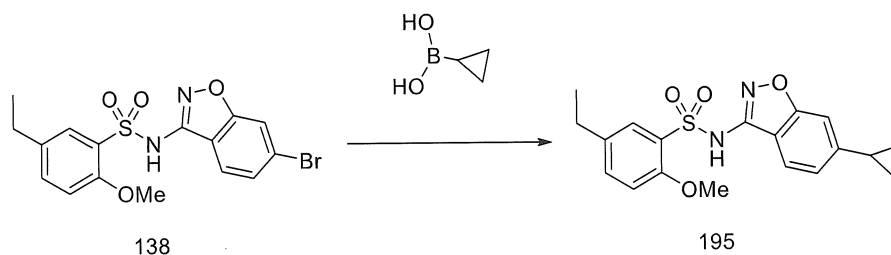
a) *N*-(2,4-Dimetoxibenzyl)-5-etyl-*N*-(6-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxibenzenesulfonamit A32

Hỗn hợp của *N*-(6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxibenzyl)-5-etyl-2-metoxibenzensulfonamit A30 (200 mg, 0,356 mmol), axit etylboronic (132 mg, 1,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0,071 mmol) và K₂CO₃ (246 mg, 1,78 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được phân bố giữa DCM (200 mL) và nước (50 mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (120 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Etyl-*N*-(6-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 194

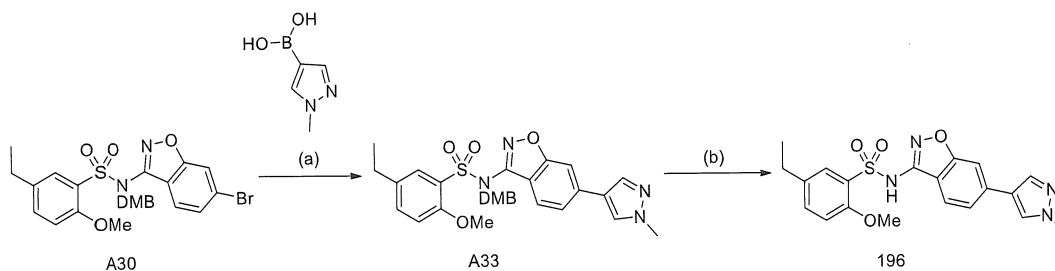
Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-*N*-(6-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit A32 (120 mg, 0,24 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (80 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,84 phút; m/z 361,1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,73 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 195: *N*-(6-Xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 195



Hỗn hợp của *N*-(6-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit 138 (206 mg, 0,5 mmol), axit xyclopropylboronic (215 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) và K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (80 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,86 phút; m/z 373,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,07 – 0,99 (m, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 2H).

Ví dụ 196: 5-Etyl-2-metoxy-*N*-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 196



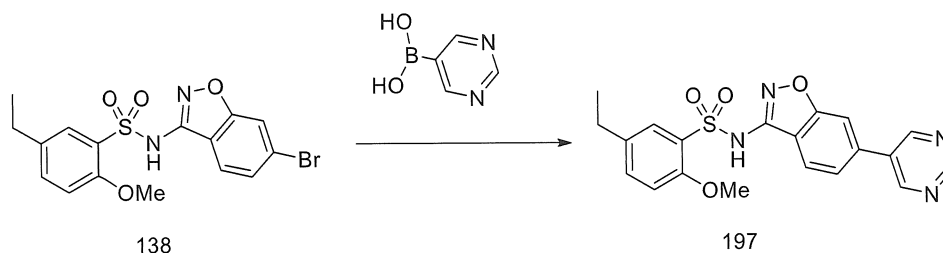
a) N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxi-*N*-(6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A33

Hỗn hợp của *N*-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxybenzenesulfonamit A30 (120 mg, 0,214 mmol), axit (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)boronic (54 mg, 0,428 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,043 mmol) và K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được phân bố giữa DCM (150 mL) và nước (50 mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (90 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS-D: R_t 3,05 phút; *m/z* 563,0 [M+H]⁺.

*b) 5-Etyl-2-metoxi-*N*-(6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamit 196*

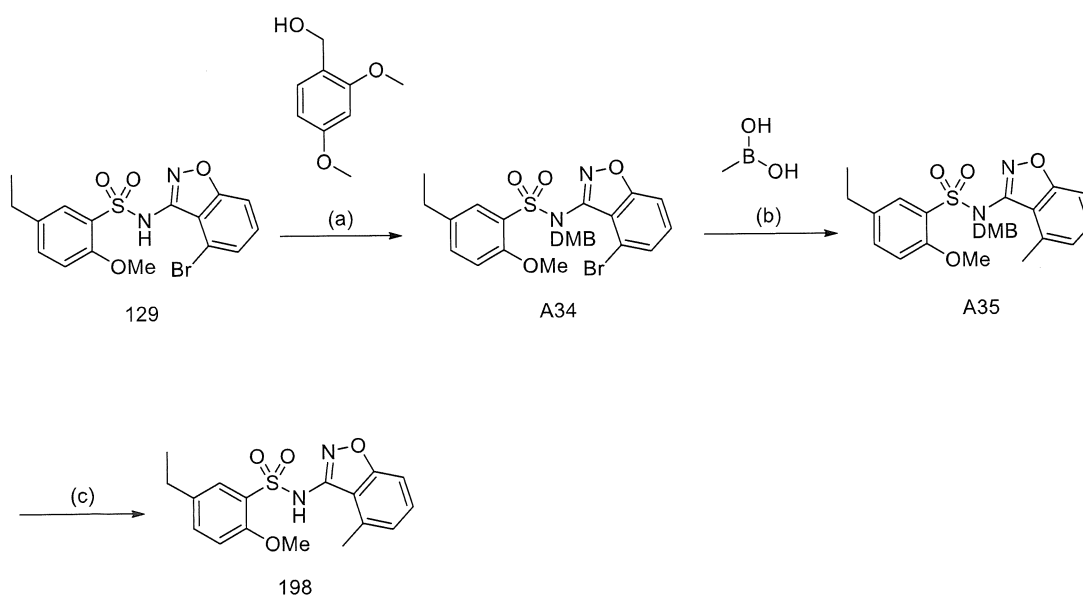
Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxy-*N*-(6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl) benzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A33 (90 mg, 0,16 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS-D: R_t 2,57 phút; *m/z* 413,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,6 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 197: 5-Etyl-2-metoxi-*N*-(6-(pyrimidin-5-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamit 197



Hỗn hợp của *N*-(6-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid 138 (100 mg, 0,24 mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (45 mg, 0,36 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 0,024 mmol) và K_2CO_3 (166 mg, 1,2 mmol) trong toluen (8 mL), nước (8 mL) và isopropanol (2 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N_2 trong 4 giờ. Dung dịch nước NaOH 2 M (15 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được rửa bằng EtOAc (20 mL x 2) sau đó được điều chỉnh đến độ pH=2 với dung dịch HCl cô đặc và được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,97 phút; m/z 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,8 (s, 1H), 9,24 (s, 3H), 8,21 – 8,15 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 198: 5-Etyl-2-metox-*N*-(4-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid 198



a) *N*-(4-Brombenzo[d]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxybenzensulfonamid A34

Dung dịch chứa *N*-(4-brombenzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzensulfonamid 129 (2,1 g, 5,1 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanol (1,3 g, 7,7 mmol) và PPh₃ (3,35 g, 12,8 mmol) trong THF (200 mL) ở 0°C dưới N₂ được bổ sung thêm DIAD (3,1 g, 15,3 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,2 g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,40 phút; *m/z* 583,0 [M+H]⁺.

b) *N*((2,4-Dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(4-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid A35

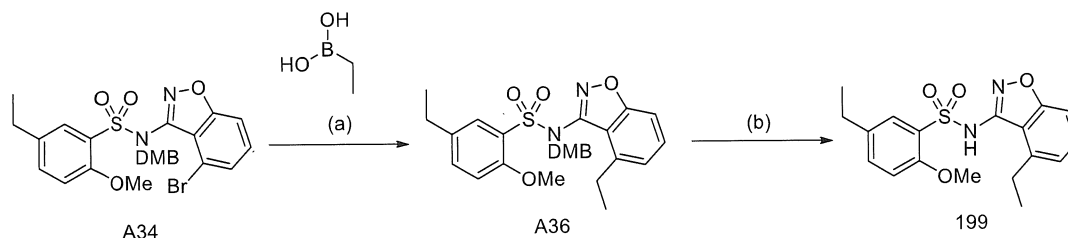
Hỗn hợp của *N*-(4-brombenzo[d]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxybenzensulfonamid A34 (200 mg, 0,36 mmol), axit methylboronic (43 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và nước (3 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=2-3 và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết bằng DCM (25 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EA = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (125 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

c) 5-Ethyl-2-methoxy-*N*-(4-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid 198

Hỗn hợp của *N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(4-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid A35 (125 mg, 0,26 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được pha loãng với DCM (100 mL), được rửa bằng nước, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (85 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,69 phút *m/z* 347,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H),

7,52-7,46 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 5H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Ví dụ 199: 5-Etyl-*N*-(4-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 199



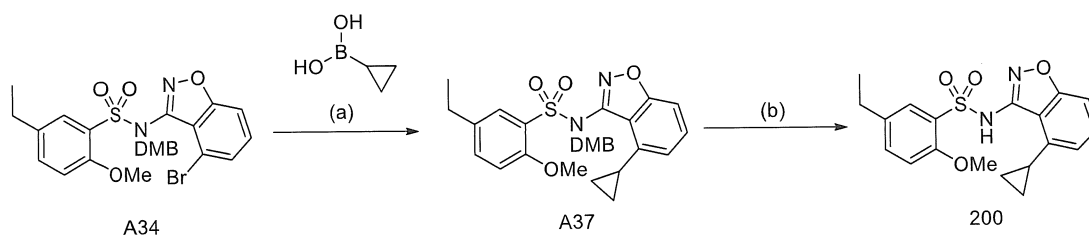
a) N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-etyl-*N*-(4-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzenesulfonamit A36

Hỗn hợp của *N*-(4-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A34 (200 mg, 0,36 mmol), axit etylboronic (53 mg, 0,71 mmol), K_2CO_3 (148 mg, 1,07 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (26 mg, 0,036 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H_2O (3 mL) được gia nhiệt ở $90^\circ C$ dưới N_2 trong 4 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=2-3 và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước (15 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (120 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Etyl-N-(4-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 199

Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-*N*-(4-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit A36 (120 mg, 0,23 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới N_2 trong 3 giờ sau đó được pha loãng với DCM (100 mL), được rửa bằng nước, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (75 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,80 phút 361,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,5 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 8,09 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 200: *N*-(4-Xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit
200



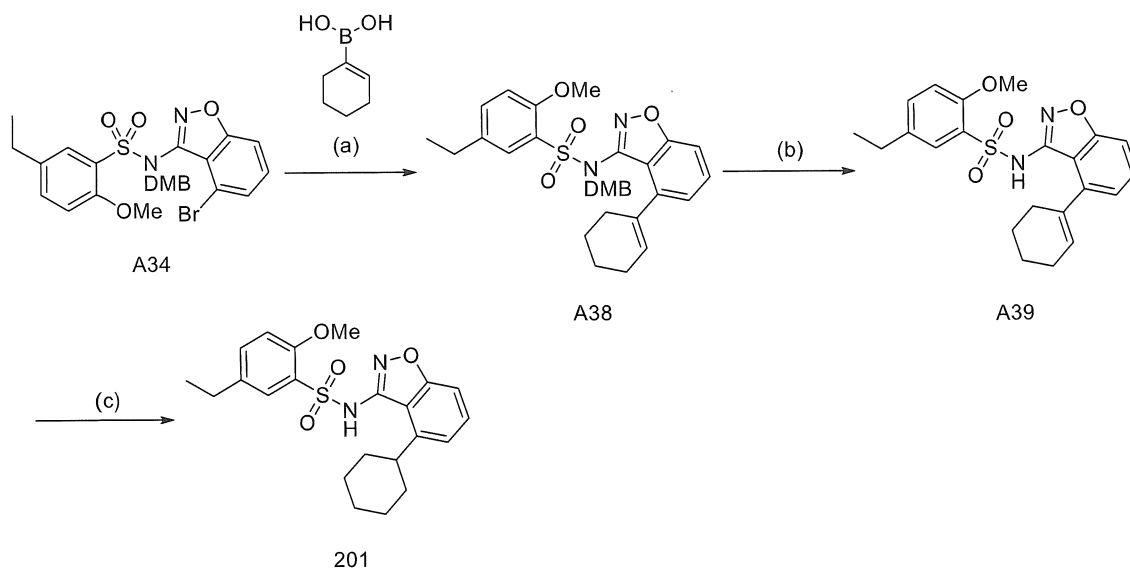
a) *N*-(4-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A37

Hỗn hợp của *N*-(4-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimetoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A34 (200 mg, 0,36 mmol), axit xyclopropylboronic (61 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H₂O (3 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=2-3 và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước (15 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (120 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) *N*-(4-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 200

Hỗn hợp của *N*-(4-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A37 (130 mg, 0,25 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (85 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,81 phút, 373,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,6 (s, 1H), 7,58-7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H).

Ví dụ 201: *N*-(4-xyclohexylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit
201



a) *N*-(4-(xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A38

Hỗn hợp của *N*-(4-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimetoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A34 (200 mg, 0,36 mmol), axit xyclohex-1-en-1-ylboronic (90 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H₂O (3 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được pha loãng với nước (30 mL), được điều chỉnh đến độ pH=1-2 và được chiết bằng DCM (35 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

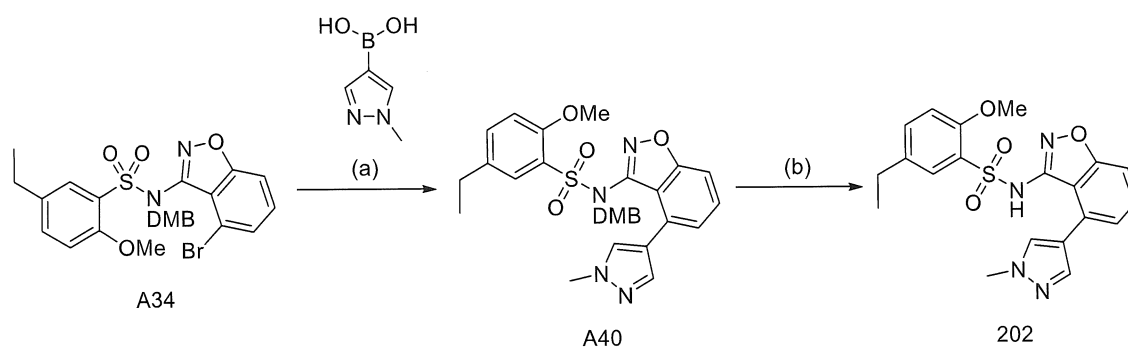
b) *N*-(4-(Xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A39

Hỗn hợp của *N*-(4-(xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A38 (150 mg, 0,27 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (80 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

c) *N*-(4-xyclohexylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 201

Hỗn hợp của *N*-(4-(xyclohex-1-en-1-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxy benzensulfonamit A39 (80 mg, 0,19 mmol) và 10% Pd/C (16 mg) trong EtOAc (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển H₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (75 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,24 phút, 415,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,59 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,45-1,23 (m, 5H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 202: 5-Etyl-2-metoxy-*N*-(4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 202



a) *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxy-*N*-(4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A40

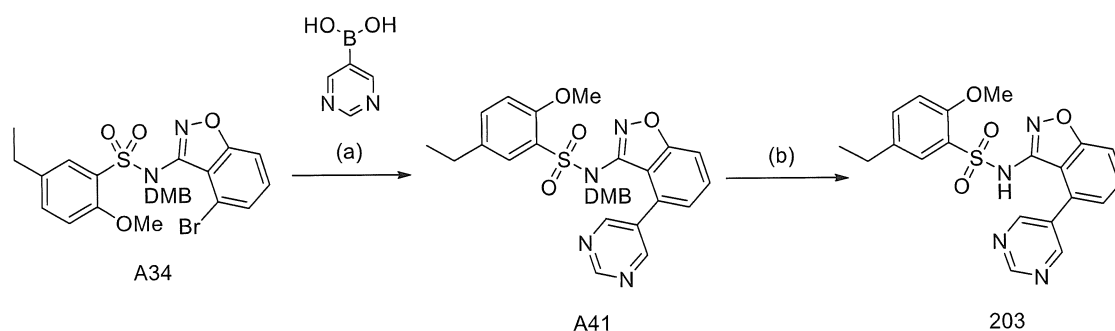
Hỗn hợp của *N*-(4-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit A34 (200 mg, 0,36 mmol), (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)axit boronic (90 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H₂O (3 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được pha loãng với nước (30 mL), được điều chỉnh đến độ pH=1-2 và được chiết bằng DCM (35 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (105 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Etyl-2-metoxy-*N*-(4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen

sulfonamid 202

Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl) benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid A40 (105 mg, 0,19 mmol) và TFA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 80/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,587 phút, *m/z* 413,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,2 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66-7,45 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 203: 5-Ethyl-2-methoxy-*N*-(4-(pyrimidin-5-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 203



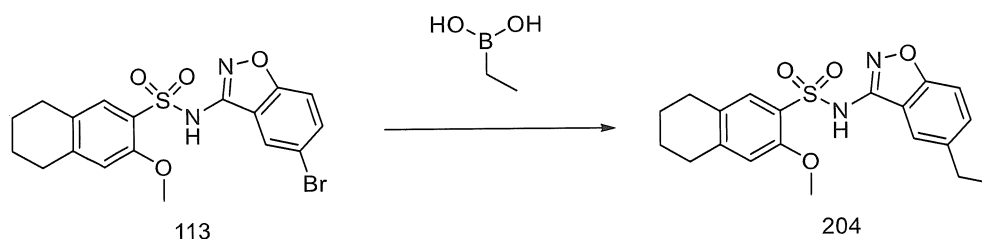
a) *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(4-(pyrimidin-5-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid A41

Hỗn hợp của *N*-(4-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((2,4-dimethoxybenzyl)oxy)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid A34 (200 mg, 0,36 mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (43 mg, 0,71 mmol), K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0,036 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H₂O (3 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ trong 4 giờ. Phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được pha loãng với nước (30 mL), được điều chỉnh đến độ pH=1-2 và được chiết bằng DCM (35 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 60/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (95 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) 5-Ethyl-2-methoxy-*N*-(4-(pyrimidin-5-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 203

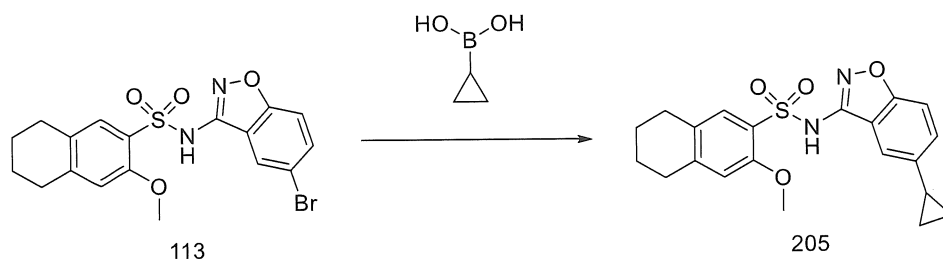
Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-2-methoxy-*N*-(4-(pyrimidin-5-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A41 (95 mg, 0,17 mmol) và TFA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (45 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS-D: R_t 2,50 phút, *m/z* 411,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 204: *N*-(5-Etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit 204



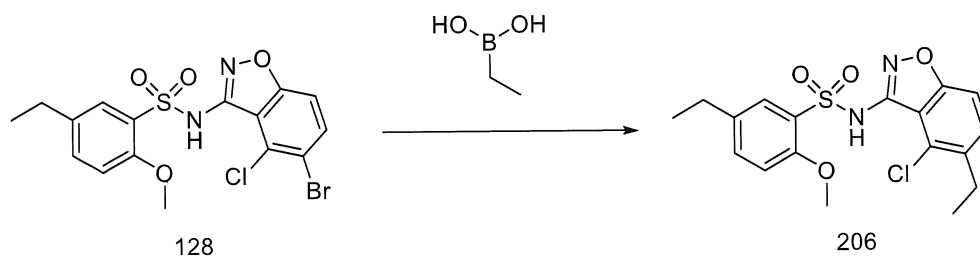
Hỗn hợp của *N*-(5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit 113 (219 mg, 0,5 mmol), axit etylboronic (185 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) và K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (20 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=1 và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (100 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1 đến 2/1) sau đó bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (52 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,06 phút, *m/z* 387,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,4 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 6H), 1,75 – 1,66 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 205: *N*-(5-Xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit 205



Hỗn hợp của *N*-(5-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit 113 (219 mg, 0,5 mmol), axit xyclopropylboronic (215 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) và K₂CO₃ (345 mg, 2,5 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=1 với dung dịch HCl đặc và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (100 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 10/1 đến 2/1) sau đó bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (50 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,07 phút, *m/z* 399,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,4 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 4H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 4H), 1,04 – 0,96 (m, 2H), 0,68 – 0,61 (m, 2H).

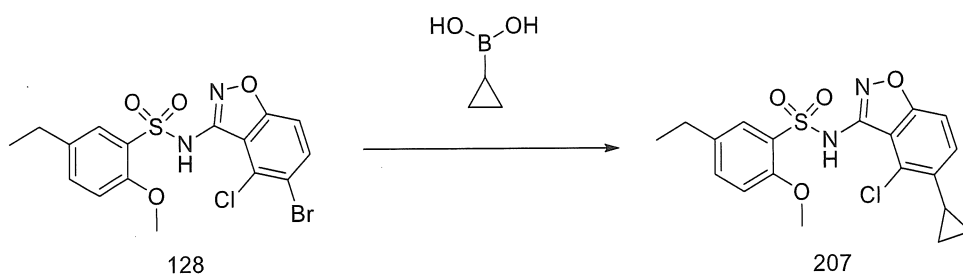
Ví dụ 206: *N*-(4-Clo-5-etylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 206



Hỗn hợp của *N*-(5-brom-4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxy benzensulfonamit 128 (200 mg, 0,449 mmol), axit etylboronic (166 mg, 2,244 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (66 mg, 0,09 mmol) và K₂CO₃ (310 mg, 2,244 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=2 với dung dịch nước HCl 1 M và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước và được chiết bằng

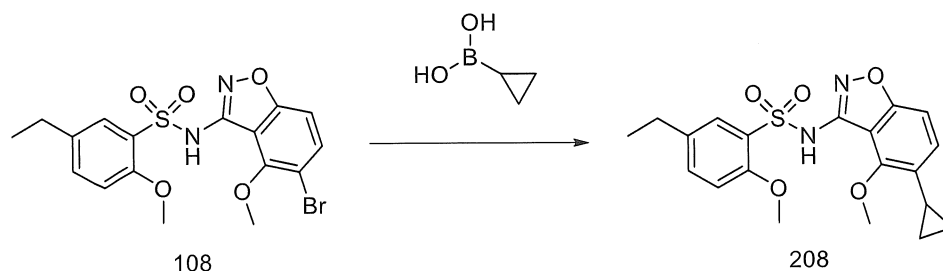
DCM. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 2/1) sau đó bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,89 phút, m/z 395,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 – 1,11 (m, 6H).

Ví dụ 207: *N*-(4-Clo-5-xyclopropylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid 207



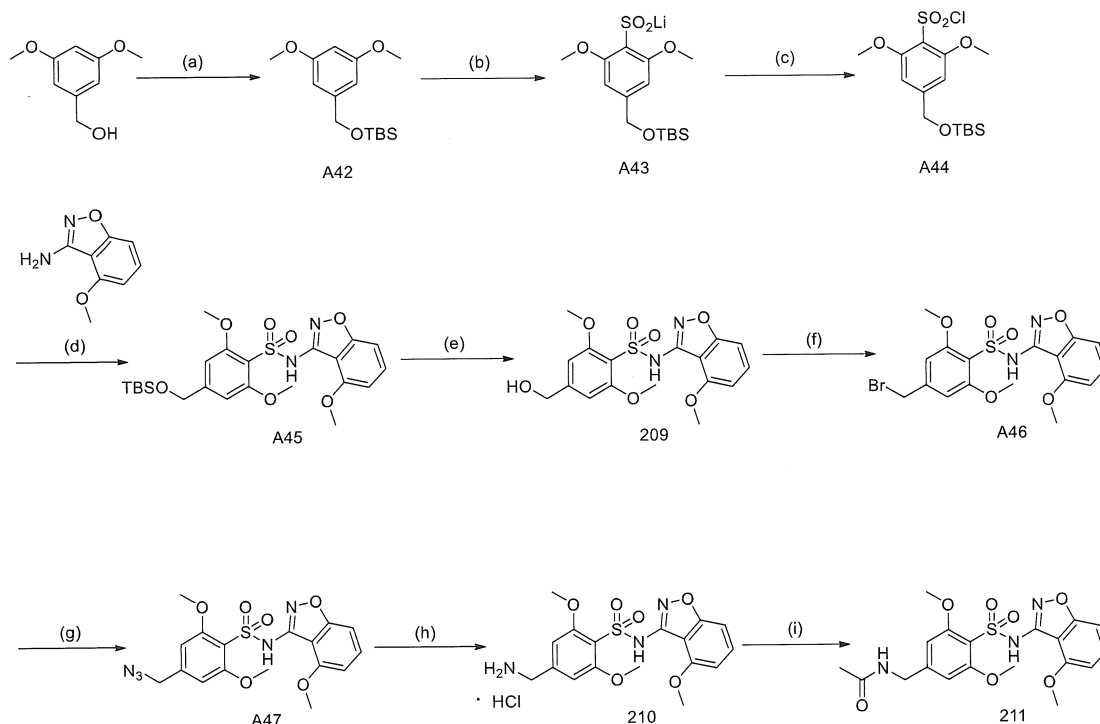
Hỗn hợp của *N*-(5-brom-4-clobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid 128 (200 mg, 0,449 mmol), axit xyclopropylboronic (193 mg, 2,244 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (66 mg, 0,09 mmol) và K_2CO_3 (310 mg, 2,244 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N_2 qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=2 với dung dịch nước HCl 1 M và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 3/1) sau đó bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (20 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,91 phút, m/z 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 – 1,00 (m, 2H), 0,78 – 0,70 (m, 2H).

Ví dụ 208: *N*-(5-Xyclopropyl-4-metoxysbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid 208



Hỗn hợp của *N*-(5-brom-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxy benzensulfonamit 108 (100 mg, 0,227 mmol), axit xyclopropylboronic (97 mg, 1,133 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,046 mmol) và K₂CO₃ (156 mg, 1,133 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới N₂ qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=2 với dung dịch nước HCl 1 M và phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Ete dầu hỏa/EtOAc = 50/1 đến 3/1) sau đó bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,87 phút; *m/z* 403,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,76 – 0,64 (m, 2H).

Ví dụ 209, 210 và 211



a) tert-Butyl((3,5-dimethoxybenzyl)oxy)dimethylsilan A42

Dung dịch chứa (3,5-dimethoxyphenyl)metanol (10 g, 0,059 mol) và imidazol (6,07 g, 0,089 mol) trong DMF (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung TBSCl (9,86 g, 0,065 mol) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (13 g, 77%) dưới dạng dầu không màu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) Liti 4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxybenzenesulfinat A43

Dung dịch chứa *tert*-butyl((3,5-dimethoxybenzyl)oxy)dimethylsilan A42 (5 g, 0,018 mol) và TMEDA (2,26 g, 0,020 mol) trong *n*-hexan (100 mL) ở -70°C được bổ sung *n*-BuLi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 7,8 mL, 0,020 mol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh lại đến -60°C và được sục bằng khí SO_2 trong 30 phút. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng *n*-hexan để tạo ra hợp chất ở đề mục (6,2 g, 100%), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

c) 4-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonyl clorua A44

Hỗn hợp của liti 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,6-dimetoxy benzensulfinat A43 (6,2 g, 0,018 mol) trong *n*-hexan (100 mL) ở 0°C được bổ sung SO₂Cl₂ (2,39 g, 0,018 mol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng *n*-hexan sau đó hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,4 g, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

d) 4-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,6-dimetoxy-N-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A45

Dung dịch chứa 4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-amin (819 mg, 4,99 mmol) trong THF (20 mL) ở -78°C được bổ sung LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 5,98 mL, 5,98 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó được làm lạnh đến -60°C. Dung dịch chứa 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,6-dimetoxybenzen sulfonyl clorua A44 (1,9 g, 4,99 mmol) trong THF (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=5 với dung dịch nước HCl 1M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (170 mg, 7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 3,33 phút, *m/z* 509,0 [M+H]⁺.

e) 4-(Hydroxymetyl)-2,6-dimetoxy-N-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 209

Dung dịch chứa 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,6-dimetoxy-*N*-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A45 (170 mg, 0,334 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung TBAF (175 mg, 0,668 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước HCl 1 M và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 100/1 đến 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,93 phút, *m/z* 394,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,18

– 7,12 (m, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,39 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

f) 4-(Brommetyl)-2,6-dimetoxy-N-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A46

Dung dịch chứa 4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetoxy-*N*-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl) benzensulfonamit 209 (1,0 g, 2,53 mmol), CBr₄ (2,52 g, 7,60 mmol) và PPh₃ (1,99 g, 7,60 mmol) trong DCM (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và căn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 50/1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (600 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

g) 4-(Azidometyl)-2,6-dimetoxy-N-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A47

Dung dịch chứa 4-(brommetyl)-2,6-dimetoxy-*N*-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl) benzensulfonamit A46 (200 mg, 0,44 mmol) và NaN₃ (85 mg, 1,31 mmol) trong DMF (5 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước và kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục (100 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS-D: R_t 2,45 phút, m/z 420,1 [M+H]⁺.

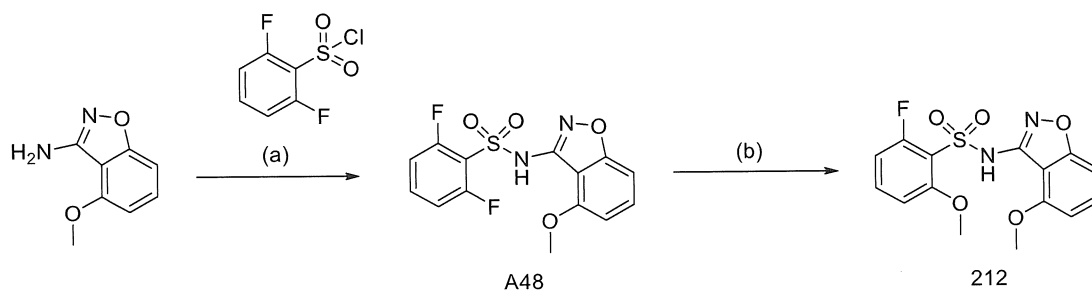
h) 4-(Aminometyl)-2,6-dimetoxy-N-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua 210

Dung dịch chứa 4-(azidometyl)-2,6-dimetoxy-*N*-(4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl) benzensulfonamit A47 (300 mg, 0,716 mmol) và PPh₃ (207 mg, 0,788 mmol) trong THF (8 mL) và EtOH (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước (2 mL) và HCl đặc (2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 55°C trong 3 giờ. Phần lớn dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần nước còn lại được rửa bằng DCM. Pha nước được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 0,38 phút, m/z 394,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.54 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (s, 6H).

i) *N*-(3,5-Dimethoxy-4-(*N*-(4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)sulfamoyl)benzyl)axetamit 211

Hỗn hợp của 4-(aminometyl)-2,6-dimethoxy-*N*-(4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua 210 (130 mg, 0,33 mmol), NaHCO₃ (83 mg, 0,99 mmol) và axetic anhydrua (101 mg, 0,99 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (50 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 1,93 phút, *m/z* 436,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 1,88 (s, 3H).

Ví dụ 212: 2-Flo-6-methoxy-*N*-(4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 212



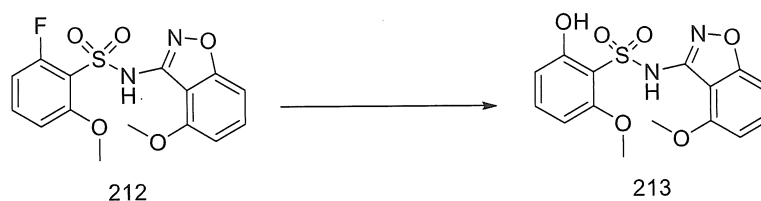
a) 2,6-Diflo-*N*-(4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A48

Dung dịch chứa 4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-amin (4,0 g, 24,0 mmol) trong THF (200 mL) ở -78°C dưới nitơ được bổ sung từng giọt LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 31,2 mL, 31,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch chứa 2,6-diflophenylsulfonyl clorua (10,2 g, 48 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để ấm chậm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hòa/EtOAc = 6/1 đến 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,9 g, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,94 phút, *m/z* 341,1 [M+H]⁺.

b) 2-Flo-6-methoxy-*N*-(4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 212

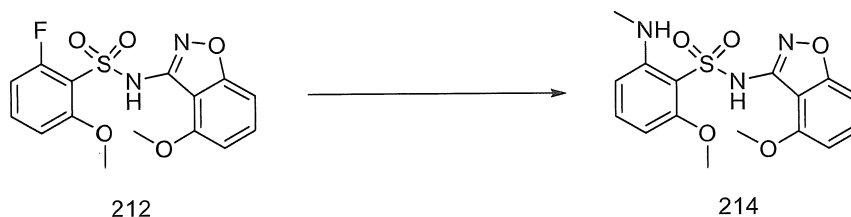
Hỗn hợp của 2,6-diflo-*N*-(4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit A48 (450 mg, 1,32 mmol) và NaOMe (428 mg, 7,92 mmol) trong MeOH (6 mL) được gia nhiệt ở 120°C qua đêm sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (100 mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,22 phút, m/z 353,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Ví dụ 213: 2-Hydroxy-6-metoxy-*N*-(4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 213



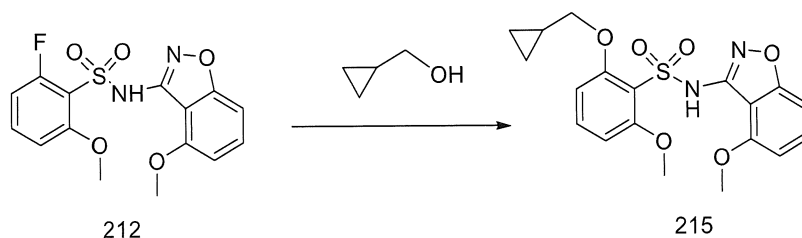
Hỗn hợp của 2-flu-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 212 (20 mg, 0,06 mmol), (6-metoxypyridin-3-yl)metanol (50,1 mg, 0,36 mmol) và *t*-BuOK (20,2 mg, 0,18 mmol) trong NMP (1 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 16 giờ. Phân tích LCMS chỉ ra rằng chỉ có sản phẩm thủy phân F được tạo thành. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH <4 bằng dung dịch nước HCl, được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại với một mẻ khác của 2-flu-6-metoxi-*N*-(4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 212 (52 mg, 0,15 mmol), hai sản phẩm thô được kết hợp và được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc/Ete dầu hỏa = 1/13 sau đó là DCM/MeOH = 50/1 đến 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (135 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,39 phút; m/z 350,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,2 (s, 1H), 7,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Ví dụ 214: 2-Metoxy-*N*-(4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-6-(methylamino)benzen sulfonamit 214



Dung dịch chứa 2-fluoro-6-metoxy-*N*-(4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 212 (30 mg, 0,085 mmol), metylamin HCl (23 mg, 0,34 mmol) và Et₃N (52 mg, 0,51 mmol) trong ethanol (3 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong ống kín qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và căn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,49 phút; *m/z* 364,0 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

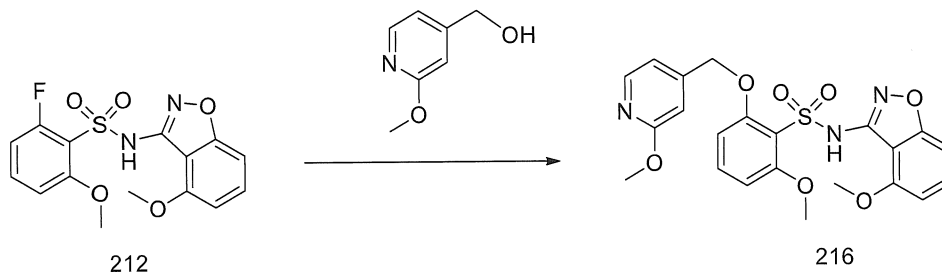
Ví dụ 215: 2-(xyclopropylmetoxy)-6-metoxy-*N*-(4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 215



Dung dịch chứa 2-fluoro-6-metoxy-*N*-(4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 212 (30 mg, 0,08 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung thêm *t*-BuOK (27 mg, 0,24 mmol) sau đó là xyclopropylmetanol (17 mg, 0,24 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Căn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,4 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS-D: R_t 2,54 phút, *m/z* 405,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15

(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,77-6,75 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 0,86-0,83 (m, 1H), 0,43-0,24 (m, 4H).

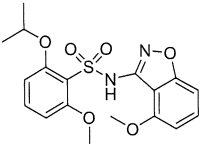
Ví dụ 216: 2-Metoxy-*N*-(4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-6-((2-metoxypyridin-4-yl)methoxy)benzensulfonamid 216

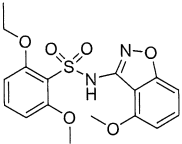
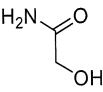
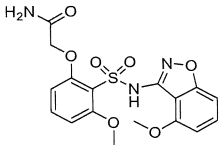


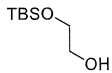
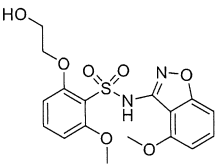
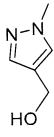
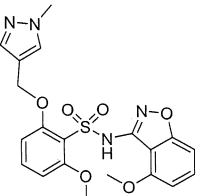
Dung dịch chứa 2-flu-6-metoxy-*N*-(4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid 212 (30 mg, 0,08 mmol) trong NMP (3 mL) được bổ sung *t*-BuOK (48 mg, 0,43 mmol) sau đó là (2-metoxypyridin-4-yl)metanol (118 mg, 0,85 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước, được điều chỉnh đến độ pH= 5-6 bằng dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (5 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: *R*_t 2,43 phút, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,79-6,75 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

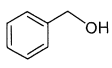
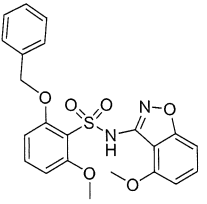
Ví dụ 217-222 (Bảng G)

Bảng G. Các ví dụ sau đây được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả cho 215 hoặc 216. Sự thay đổi của các điều kiện được lưu ý trong bảng này.

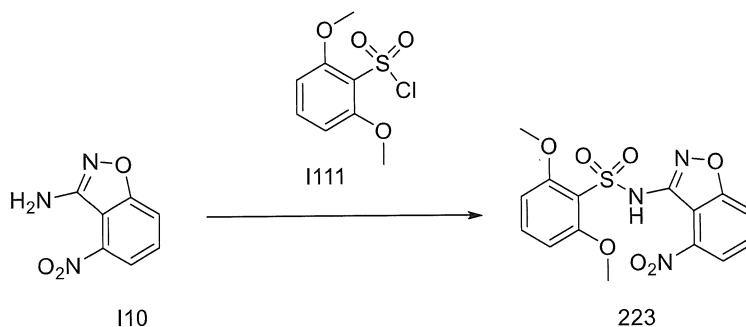
	R-OH	Tên và cấu trúc	Phân tích	Phương pháp	Chú ý
217	Iso-propano 1	 2-Isopropoxy-6-methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 2,18 phút, m/z 393,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6H),	Như đối với ví dụ 216	120°C, 16 giờ; Tỷ lệ của florua/bazơ/R-OH 1:3:3

218	Etanol	 2-Etoxy-6-methoxy-N-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamide	LCMS-C: R_t 2,03 phút, m/z 379,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 7,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H),	Như đối với ví dụ 216	120°C, 16 giờ; Tỷ lệ của florua/bazơ/R-OH 1:3:3
219		 2-(3-Methoxy-2-(N-(4-methoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)sulfamoyl)phenoxy)acetamide	LCMS-D: R_t 0,31 phút, m/z 408,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,0 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83-6,74 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H),	Như đối với ví dụ 216	120°C, 16 giờ; Tỷ lệ của florua/bazơ/R-OH 1:6:10; Dung môi rửa giải: DCM/MeOH =80/1

220		 2-(2-Hydroxyethoxy)-6-methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,11 phút, m/z 395,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 3H), 5,10 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,0 Hz, 2H),	Như đối với ví dụ 216	RT o/n sau đó là 80°C, 16 giờ; Tỷ lệ của florua/bazo/R-OH 1:6:10; Dung môi rửa giải: DCM/MeOH =60/1
221		 2-Methoxy-<i>N</i>-(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methoxy)benzenesulfonamid	LCMS-D: R_t 2,25 phút, m/z 445,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,62 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H),	Như đối với ví dụ 215	50°C, 16 giờ; Tỷ lệ của florua/bazo/R-OH 1:3:3

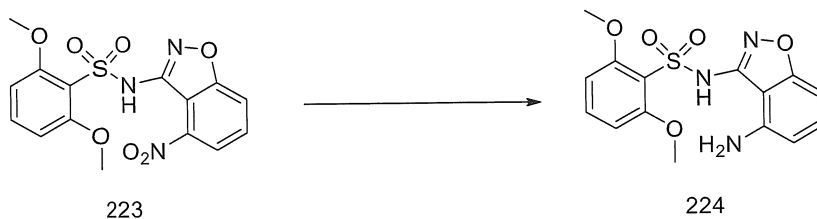
222		 2-(Benzyloxy)-6-methoxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid mit	LCMS-D: R_t 2,67 phút, m/z 441,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51-7,43 (m, 4H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H),	Như đôi với ví dụ 215	50°C, 16 giờ; Tỷ lệ của florua/bazơ/ R-OH 1:3:3
-----	---	--	---	--------------------------------	---

Ví dụ 223: 2,6-Dimethoxy-*N*-(4-nitrobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid 223



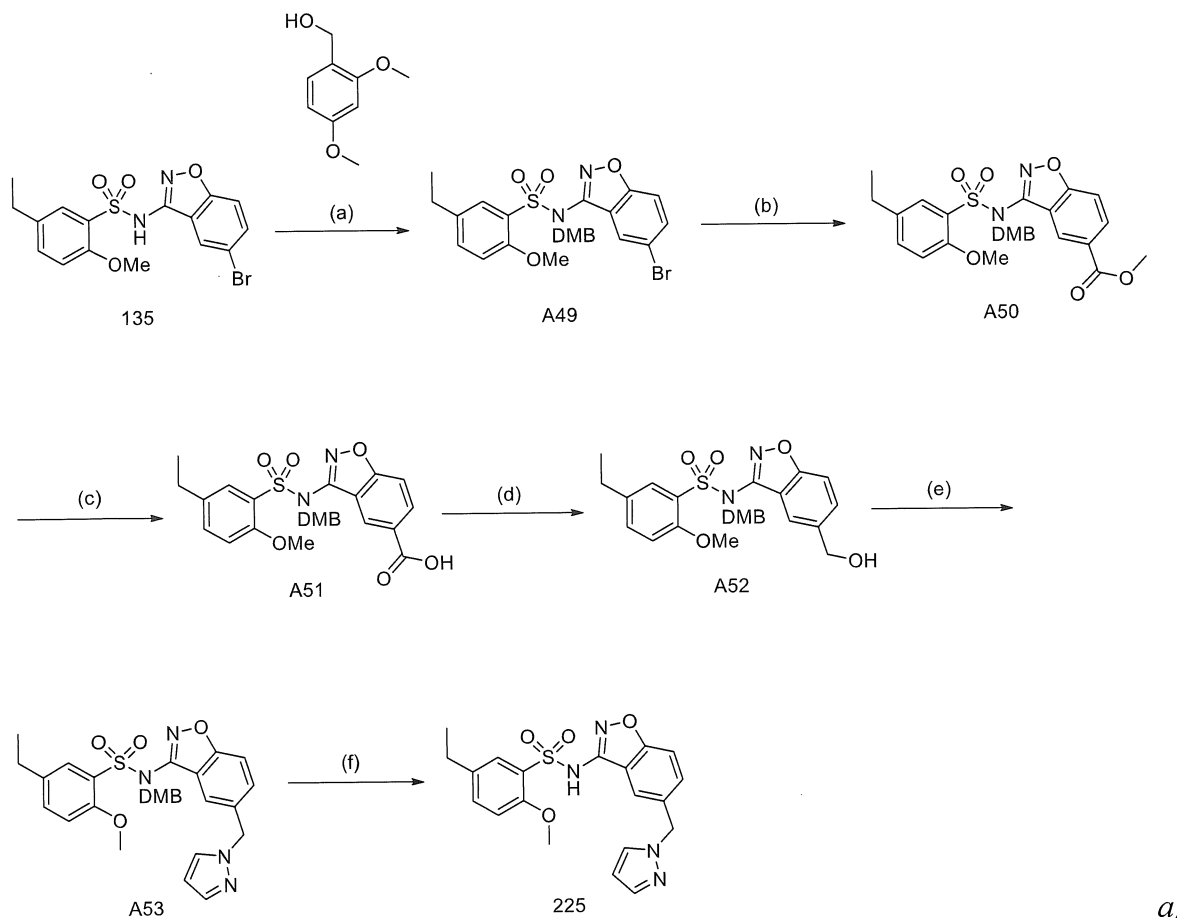
Dung dịch chứa 4-nitrobenzo[*d*]isoxazol-3-amin I10 (478 mg, 2.63 mmol) trong THF (9 mL) ở -78°C dưới nitơ được bổ sung LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 5,30 mL, 5,30 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 3 giờ. Sau đó 2,6-dimethoxysulfonyl clorua I111 (1,25 g, 5,27 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (80 mL x 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL x 3), nước muối (50 mL x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 1/0 đến 50/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (108 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS-D: R_t 2,23 phút; m/z 380,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,2 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H).

Ví dụ 224: *N*-(4-Aminobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid 224



Dung dịch chứa 2,6-dimethoxy-*N*-(4-nitrobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 223 (70,0 mg, 0,18 mmol) trong EtOAc (30 mL) được bổ sung 10% Pd/C (40,0 mg) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới khí quyển hydro. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, được rửa với EtOAc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại trên mẻ bổ sung của 2,6-dimethoxy-*N*-(4-nitrobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid 223 (30 mg, 0,079 mmol) và sản phẩm thô được kết hợp và được tinh chế hai lần bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 50/1) và hai lần bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,5 mg, 3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,25 phút; m/z 350,1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, FDMSO- d_6) δ 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H).

Ví dụ 225: *N*-(5-((1*H*-Pyrazol-1-yl)metyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxy benzensulfonamit 225



N-(5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxybenzen sulfonamit A49

Dung dịch chứa *N*-(5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-methoxybenzen sulfonamit 135 (8,2 g, 19,9 mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)metanol (5,03 g, 29,9 mmol) và PPh_3 (13,1 g, 49,9 mmol) trong THF (400 mL) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung từ từ từng giọt DIAD (8,06 g, 39,9 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,7 g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,39 phút, m/z 583,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

b) Metyl 3-((*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxylat A50

Hỗn hợp của *N*-(5-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxybenzen sulfonamit A49 (1,5 g, 2,67 mmol), Et_3N (10 mL) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$

(732 mg, 1 mmol) trong MeOH (150 mL) được gia nhiệt ở 120°C dưới khí quyển cacbon monoxit (20 bar) trong 7 giờ. Phản ứng được lặp lại với 1,7 g *N*-(5-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit A49 và 1,5 g *N*-(5-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit A49 và các hỗn hợp được kết hợp và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 100/1 đến 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (2,2 g, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,17 phút, m/z 563,1 $[M+Na]^+$

*c) Axit 3-((N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxylic A51*

Dung dịch chứa metyl 3-((*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxylat A50 (2,2 g, 4,07 mmol) trong metanol (30 mL) được bổ sung dung dịch nước NaOH 3 M (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=1 bằng dung dịch nước HCl và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (200 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (1,9 g, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,99 phút, m/z 549,1 $[M+Na]^+$.

*d) N-(2,4-Dimetoxybenzyl)-5-etyl-N-(5-(hydroxymetyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzen sulfonamit A52*

Dung dịch chứa axit 3-((*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxylic (800 mg, 1,52 mmol) A51 trong THF (5 mL) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung từ từ từng giọt BH₃·THF (dung dịch 1 M trong THF, 10 mL, 10 mmol) và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung từ từ metanol (20 mL). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM (200 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/0 đến 40/1) để tạo

ra hợp chất ở đề mục (700 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,99 phút, m/z 513,1 $[M+H]^+$.

e) N-(5-((1H-Pyrazol-1-yl)methyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid A53

Dung dịch chứa *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-*N*-(5-(hydroxymethyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-methoxybenzenesulfonamid A52 (200 mg, 0,39 mmol) và Et_3N (197 mg, 1,95 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung metansulfonyl clorua (89 mg, 0,78 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần xử lý và tách.

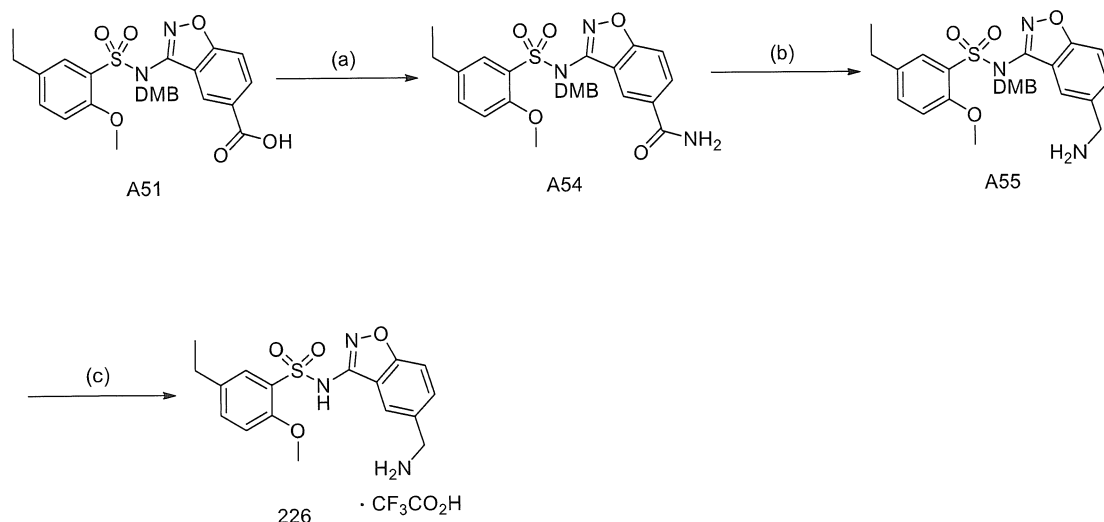
Dung dịch chứa pyrazol (133 mg, 1,95 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung từng phần *t*-BuOK (219 mg, 1,95 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng chứa (3-((*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)methyl metansulfonat (khoảng 0,39 mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước (x 3), nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 3,01 phút, m/z 563,2 $[M+H]^+$.

f) N-(5-((1H-Pyrazol-1-yl)methyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid 225

Hỗn hợp của *N*-(5-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamid A53 (60 mg, 0,107 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 6,03 phút, m/z 412,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H),

7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,31 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 226: *N*-(5-(Aminometyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzen sulfonamit trifloaxetat 226



*a) 3-((N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxamit A54*

Hỗn hợp của axit 3-((*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxylic A51 (600 mg, 1,14 mmol) và thionyl clorua (5 mL) được gia nhiệt ở 85°C trong 1,5 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (3 mL) và được bổ sung từng giọt vào NH₄OH đặc (10 mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phần lớn dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước (20 mL). Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa hai lần với nước và được làm khô để tạo ra hợp chất ở dạng bột (400 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,86 phút, m/z 526,2 [M+H]⁺.

*b) N-(5-(Aminometyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxybenzenesulfonamit A55*

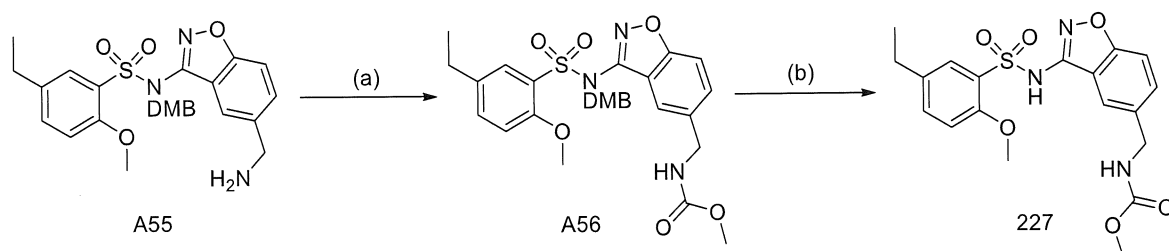
Hỗn hợp của 3-((*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxamit A54 (400 mg, 0,76 mmol) và BH₃·THF (dung dịch 1 M trong THF, 20 mL) được gia nhiệt ở 75°C dưới nitơ qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung từ từ

metanol (10 mL). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM (100 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1 đến 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (150 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

c) *N*-(5-(Aminometyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid trifloaxetat 226

Hỗn hợp của *N*-(5-(aminometyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid A55 (50 mg, 0,098 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 1,93 phút, m/z 362,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (br s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 227: Metyl ((3-((5-etyl-2-metoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-yl)metyl) carbamat 227



a) Metyl ((3-((*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxyphenyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-yl)metyl) carbamat A56

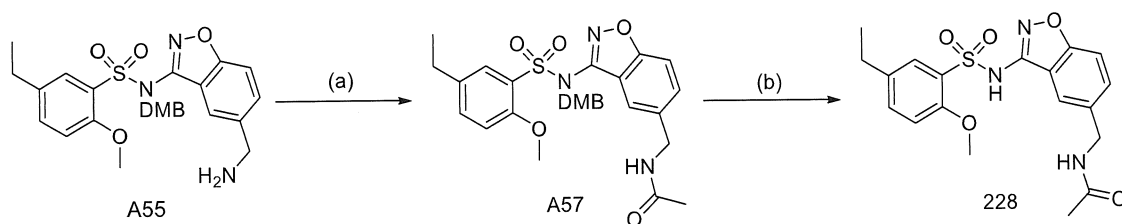
Dung dịch chứa *N*-(5-(aminometyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxysulfonamid A55 (70 mg, 0,137 mmol) và Et_3N (69 mg, 0,685 mmol) trong DCM (20 mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt metyl cloformat (39 mg, 0,411 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước và

được chiết bằng DCM. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/0 đến 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) *Metyl((3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)metyl)carbammat 227*

Hỗn hợp của metyl((3-((N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)metyl)carbammat A56 (30 mg, 0,0558 mmol) và TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (15 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,45 phút, *m/z* 420,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,7 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,63 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 228: *N-((3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)metyl)axetamit 228*



a) *N-((3-((N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)metyl)axetamit A57*

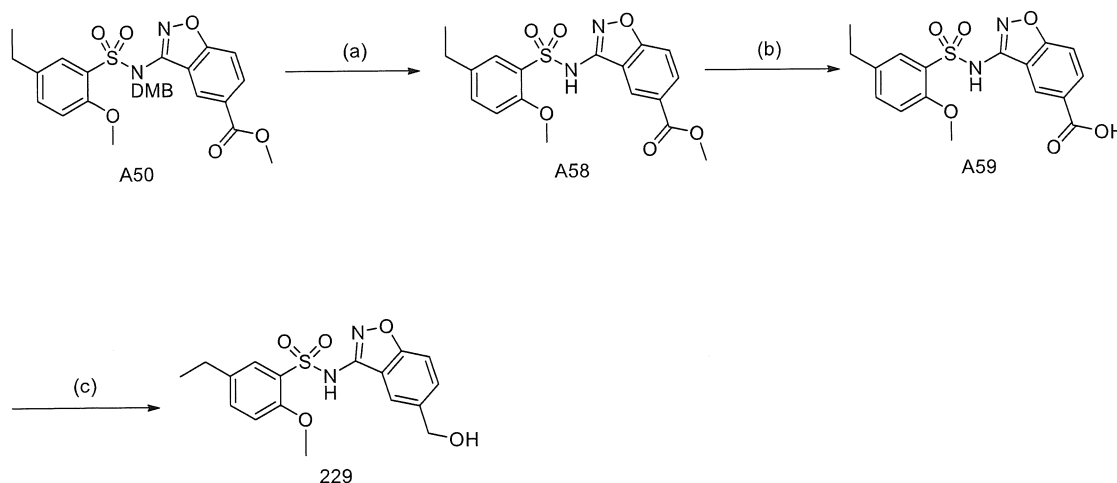
Dung dịch chứa *N*-(5-(aminometyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxypheylsulfonamit A55 (100 mg, 0,195 mmol) và Et₃N (98 mg, 0,975 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C dưới nitơ được bổ sung thêm axetyl clorua (31 mg, 0,391 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp

chất ở đề mục (60 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) N-((3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)metyl)axetamit 228

Hỗn hợp của *N-((3-((N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-yl)metyl)axetamit A57* (60 mg, 0,108 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 40/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,35 phút, m/z 404,1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,7 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 229: 5-etyl-*N*-(5-(hydroxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-metoxyphezen sulfonamit 229



a) Metyl 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carboxylat A58

Hỗn hợp của metyl 3-((*N*-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido) benzo[d]isoxazol-5-carboxylat A50 (435 mg, 0,8 mmol) và TFA (9 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (200 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,69 phút, m/z 391,1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (dd,

$J = 9,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

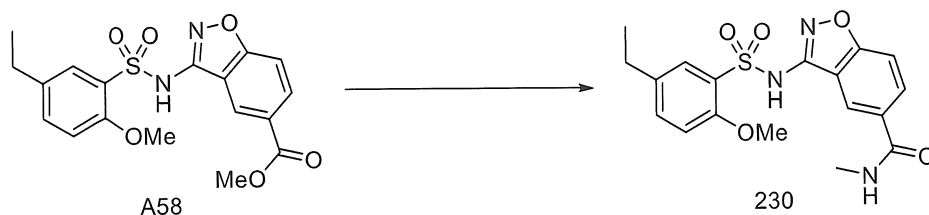
b) Axit 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carboxylic A59

Dung dịch chứa metyl 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carboxylat A58 (220 mg, 0,56 mmol) trong THF/MeOH (10 mL/10 mL) được bổ sung dung dịch nước NaOH 2 M (1,4 mL, 2,8 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong nước (10 mL) và dung dịch được điều chỉnh đến độ pH=2-3. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất ở đề mục (180 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,51 phút, m/z 377,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,2 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

c) 5-Etyl-N-(5-(hydroxymetyl)benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-metoxybenzensulfonamit 229

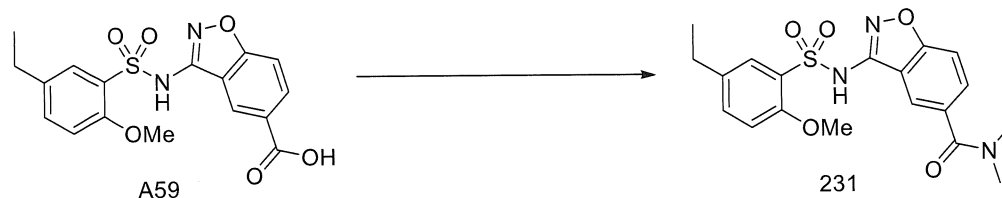
Hỗn hợp của axit 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carboxylic A59 (50 mg, 0,13 mmol) và $BH_3 \cdot THF$ (dung dịch 1 M trong THF, 5 mL, 5 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ dưới nitơ. Phản ứng được dập tắt bằng nước (10 mL) và phần lớn THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần nước còn lại được điều chỉnh đến độ pH=2-3 và được chiết bằng DCM (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,46 phút, m/z 363,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 230: 3-((5-Etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)-*N*-metylbenzo[d]isoxazol-5-carboxamit 230



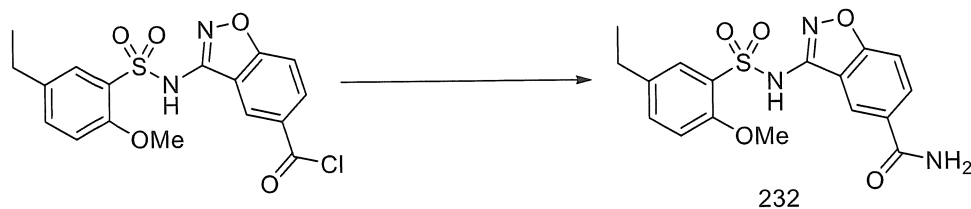
Hỗn hợp của methyl 3-((5-ethyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carboxylat A58 (50 mg, 0,13 mmol) và metylamin (dung dịch 33% trong EtOH, 5 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 80 phút trong ống kín. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (18 mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,39 phút, m/z 390,2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 231: 3-((5-ethyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)-*N,N*-dimethylbenzo[d]isoxazol-5-carboxamid 231



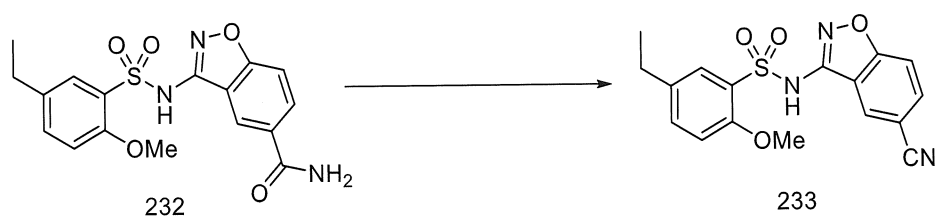
Dung dịch chứa axit 3-((5-ethyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carboxylic A59 (70 mg, 0,19 mmol) trong thionyl clorua (10 mL) được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ dưới nitơ. Sau đó hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 3-((5-ethyl-2-methoxyphenyl)sulfonamido)benzo[d]isoxazol-5-carbonyl clorua, hợp chất này được hòa tan trong THF (2,5 mL) và được xử lý với dimetylamin (dung dịch 40% trong nước, 5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phần lớn THF được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần nước còn lại được điều chỉnh đến độ pH=2-3. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,40 phút, m/z 404,2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 232: 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxamit 232



Dung dịch chứa 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxonyl clorua (63 mg, 0,16 mmol), được điều chế theo quy trình được mô tả cho 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)-*N,N*-dimetylbenzo[*d*]isoxazol-5-carboxamit 231, trong THF (2,5 mL) được bổ sung NH₄OH đặc (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần. Phần lớn THF được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần nước còn lại được điều chỉnh đến độ pH=2-3. Kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất ở đề mục (37 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,33 phút, *m/z* 376,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

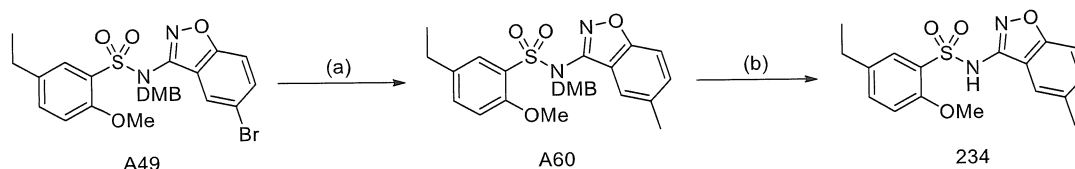
Ví dụ 233: *N*-(5-xyanobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-5-etyl-2-metoxybenzensulfonamit 233



Dung dịch chứa 3-((5-etyl-2-metoxypheyl)sulfonamido)benzo[*d*]isoxazol-5-carboxamit 232 (22 mg, 0,058 mmol) trong POCl₃ được gia nhiệt ở 110°C qua đêm dưới nitơ. Phản ứng được dập tắt bằng nước đá (25 mL) và hỗn hợp được chiết bằng DCM (35 mL x 2). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở đề mục (19,8 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS-D: R_t 2,61 phút, *m/z* 358,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,0 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4,

1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 234: 5-Etyl-2-metoxý-*N*-(5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 234



a) *N*-(2,4-Dimetoxýbenzyl)-5-etyl-2-metoxý-*N*-(5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit A60

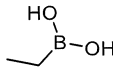
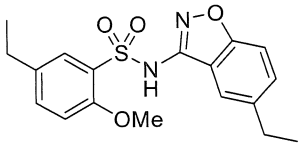
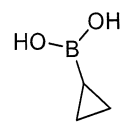
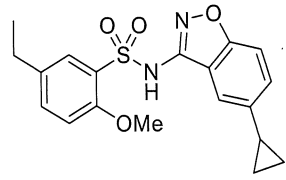
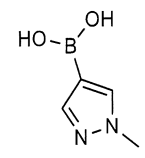
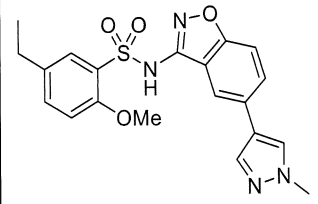
Hỗn hợp của *N*-(5-brombenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-(2,4-dimetoxýbenzyl)-5-etyl-2-metoxýbenzen sulfonamit A49 (112 mg, 0,2 mmol), axit metyl boronic (60 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,04 mmol) và K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được gia nhiệt ở 90°C dưới nitơ qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (60 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,72 phút, m/z 347,2[M-DMB]⁺.

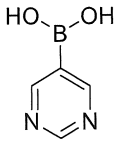
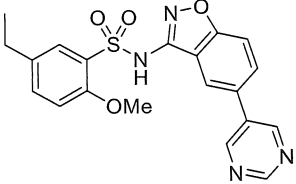
b) 5-Etyl-2-metoxý-*N*-(5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 234

Hỗn hợp của *N*-(2,4-dimetoxýbenzyl)-5-etyl-2-metoxý-*N*-(5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl) benzen sulfonamit A60 (60 mg, 0,12 mmol) và TFA (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 2/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (30 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-D: R_t 2,72 phút, m/z 347,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 235-238 (Bảng H)

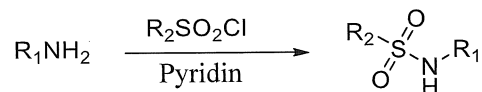
Bảng H. Các hợp chất đích sau đây được điều chế theo quy trình được mô tả cho 5-etyl-2-metoxý-*N*-(5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 234

Ví dụ	Nguyên liệu khởi đầu	Tên và cấu trúc	LCMS	¹ H NMR
235		 5-Etyl- <i>N</i> -(5-ethylbenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2-methoxybenzenesulfonamidit	LCMS-D: R_t 2,84 phút, m/z 361,1 $[M+H]^+$	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,74 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
236		 <i>N</i> -(5-cyclopropylbenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamidit	LCMS-D: R_t 2,87 phút, m/z 373,1 $[M+H]^+$	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,5 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).
237		 N-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-5-ethyl-2-methoxybenzenesulfonamidit	LCMS-D: R_t 2,57 phút, m/z 413,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,6 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,80 (m,

		5-Etyl-2-metoxý- <i>N</i> -(5-(1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit	[M+H] ⁺	2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,64 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).
238		 5-Etyl-2-metoxý- <i>N</i> -(5-(pyrimidin-5-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit	LCMS-D: R _t 2,52 phút, <i>m/z</i> 442,9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,8 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,65 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).

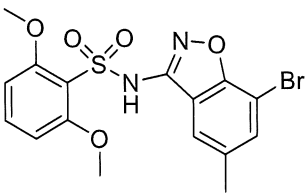
Ví dụ 239-242 (Bảng I)

Phương pháp IA:

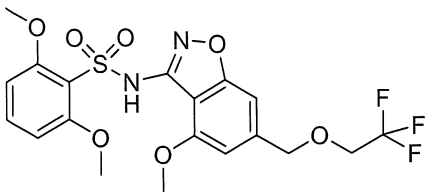


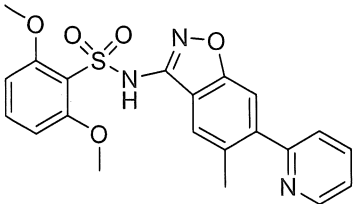
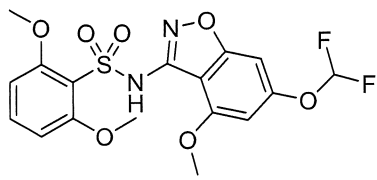
Dung dịch chứa amin (0,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong pyridin (2 mL) được bổ sung sulfonyl clorua (1,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120°C trong điều kiện chiếu vi sóng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc, các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục. Các thay đổi của các điều kiện trên đây được lưu ý trong Bảng I.

Bảng I. Các ví dụ sau đây được tổng hợp theo phương pháp IA. Các thay đổi của các điều kiện được lưu ý trong bảng này.

Ví dụ	Tên và cấu trúc	Phân tích	Chất trung gian (nếu có)	Phương pháp	Chú thích
239	 <i>N</i> -(7-brom-5-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamidit	LCMS-C: R _t 2,45 phút; <i>m/z</i> 427,0, 429,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,5 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> =	2,6-Dimetoxylfonyl clorua I111 7-Brom-5-metylbenezoz[<i>d</i>]iso	IA	0,2 đương lượng DMAP được sử dụng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1 M trong quá trình xử lý. TLC điều chế

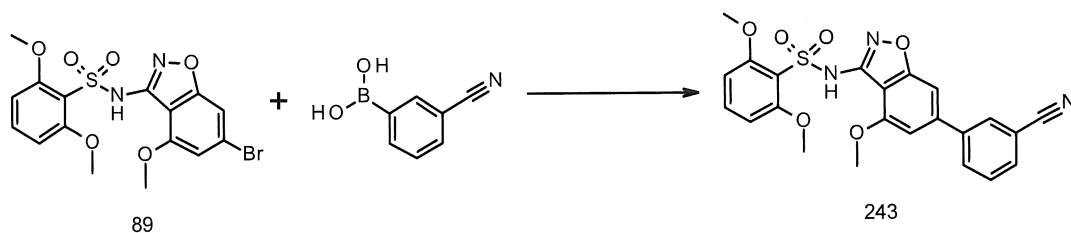
		8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, $J =$ 8,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,40 (s, 3H).	xazol-3- amin I132		(DCM/MeOH, 20/1)
--	--	--	--------------------------	--	---------------------

240	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(4-methoxy-6-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzenesulfonamid	LCMS-C: R_t 2,33 phút; m/z 476,9 [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (br s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 1H), 6,86 – 6,62 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,15 - 4,11 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 6H).	2,6- Dimethoxy benzensulf on yl clorua I111 4-Methoxy- 6-((2,2,2- trifluoroethoxy) methyl)benz o[<i>d</i>]isoxazo l-3-amin I118	I A	1 mL pyridin được sử dụng. TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc= 1/1)
-----	--	--	--	--------	---

241	 2,6-Dimethoxy-<i>N</i>-(5-metyl-6-(pyridin-2-yl)benzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit	LCMS-D: R_t 3,32 phút; <i>m/z</i> 426,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,4 (br s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,59 - 7,43 (m, 4H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 2,34 (s, 3H).	2,6-Dimethoxy benzensulf on yl clorua I111 5-Metyl-6- (pyridin-2- yl)benzo[<i>d</i>] isoxazol-3- amin I127	I A	5 mL pyridin được sử dụng; 0,1 đương lượng DMAP được sử dụng. TLC điều chế (Ete dầu hóa/EtOAc= 1/1)
242	 <i>N</i>-(6-(Diflometoxy)-4-metoxibenzo[<i>d</i>]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzensulfonamit	LCMS-C R_t 2,13 phút; <i>m/z</i> 430,9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,73 (br	2,6-Dimethoxy benzensulf on yl clorua I111 6-(Diflometo	I A	Được gia nhiệt trong 1 giờ. Điều chỉnh pha nước đến độ pH=5 bằng dung dịch nước

		s, 1H), 7,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 73,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).	xy)-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-amin I121		HCl 1 M trong quá trình xử lý. TLC điều chế (DCM/MeOH H= 50/1)
--	--	--	---	--	---

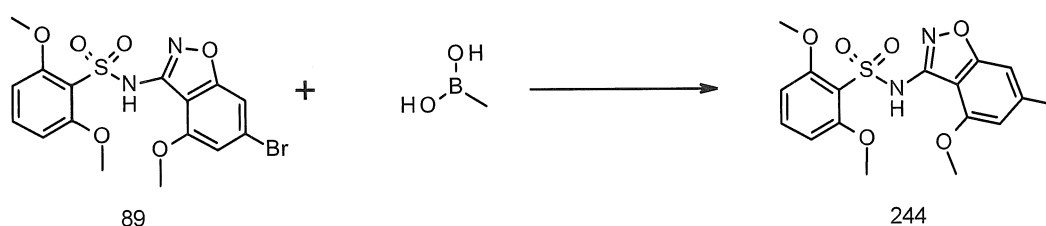
Ví dụ 243: *N*-(6-(3-xyanophenyl)-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid 243



Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzenesulfonamid 89 (50 mg, 0,113 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung axit (3-xyanophenyl)boronic (34 mg, 0,226 mmol), Na₂CO₃ (36 mg, 0,339 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4-5 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 100/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục

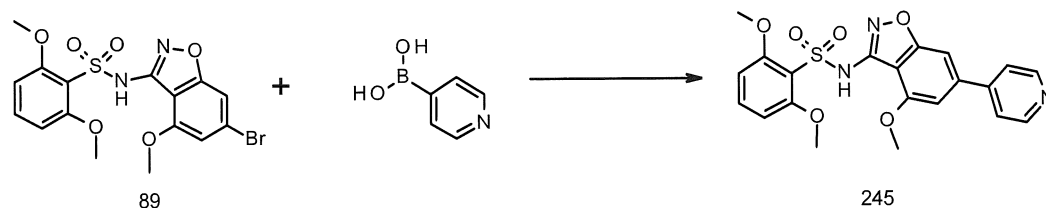
(24 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,44 phút, m/z 466,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

Ví dụ 244: 2,6-Dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 244



Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxybenzen sulfonamit 89 (50 mg, 0,113 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung axit metylboronic (14 mg, 0,226 mmol), Na_2CO_3 (36 mg, 0,339 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N_2 qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4-5 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (8 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,18 phút, m/z 379,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

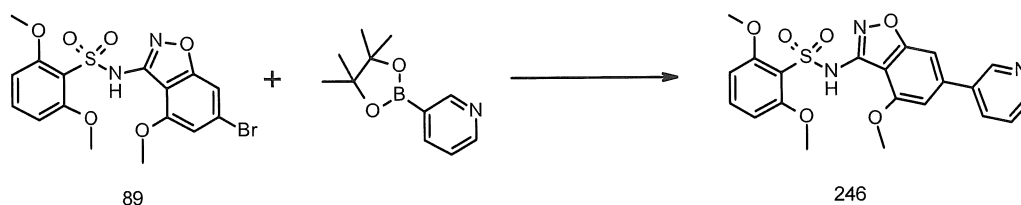
Ví dụ 245: 2,6-Dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(pyridin-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 245



Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxy benzensulfonamit 89 (50 mg, 0,113 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung axit pyridin-4-ylboronic (28 mg, 0,226 mmol), Na_2CO_3 (36 mg, 0,339

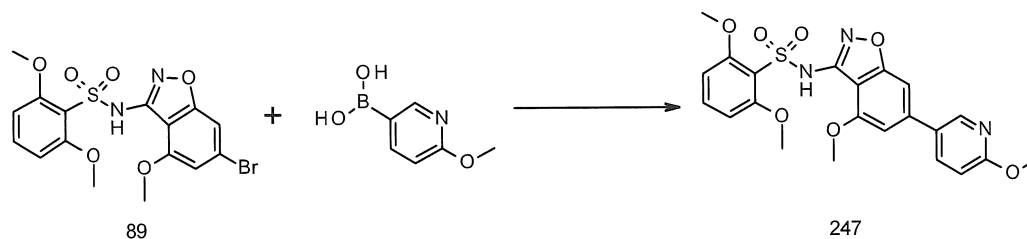
mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N_2 qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4-5 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (22 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 0,58 phút, m/z 442,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,75 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

Ví dụ 246: 2,6-Dimethoxy-*N*-(4-methoxy-6-(pyridin-3-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 246



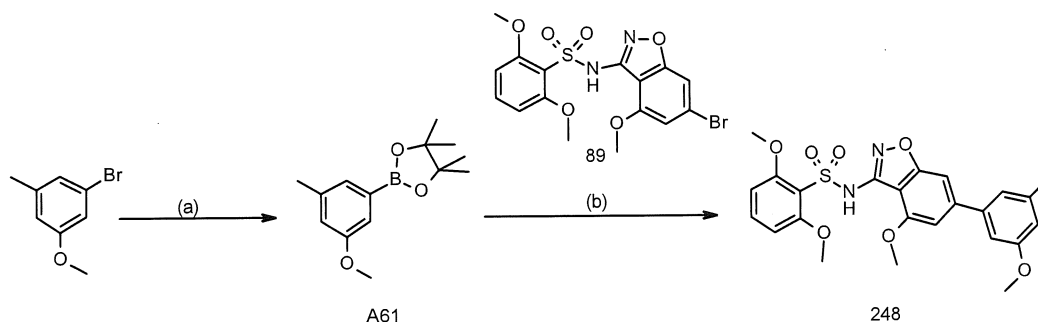
Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzen sulfonamit 89 (50 mg, 0,113 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (47 mg, 0,226 mmol), Na_2CO_3 (36 mg, 0,339 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N_2 qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4-5 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (9 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 0,77 phút, m/z 442,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,63 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,21 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Ví dụ 247: 2,6-Dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(6-metoxypyridin-3-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 247



Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxybenzensulfonamit 89 (50 mg, 0,113 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (35 mg, 0,226 mmol), Na_2CO_3 (36 mg, 0,339 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N_2 qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4-5 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 60/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (45 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,33 phút, m/z 472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Ví dụ 248: 2,6-Dimetoxy-*N*-(4-metoxy-6-(3-metoxy-5-metylphenyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 248



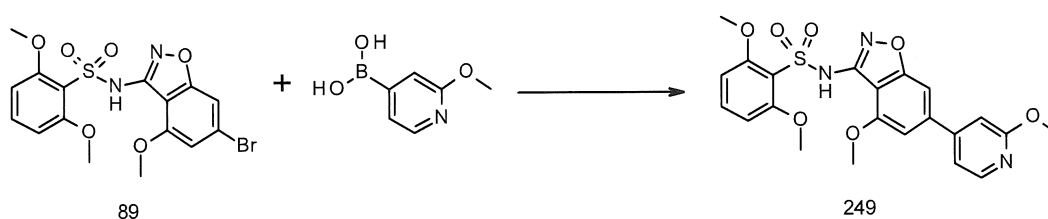
a) 2-(3-Metoxy-5-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan A61

Hỗn hợp của 1-brom-3-metoxy-5-metylbenzen (500 mg, 2,49 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,9 g, 7,49 mmol), kali axetat (977 mg, 9,96 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (196 mg, 0,25 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu dưới N₂ trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (300 mL), được rửa bằng nước (50 mL × 3) và lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc, cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (300 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,30 – 2,25 (m, 3H), 1,28 (s, 12H).

b) 2,6-Dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(3-metoxi-5-metylphenyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 248

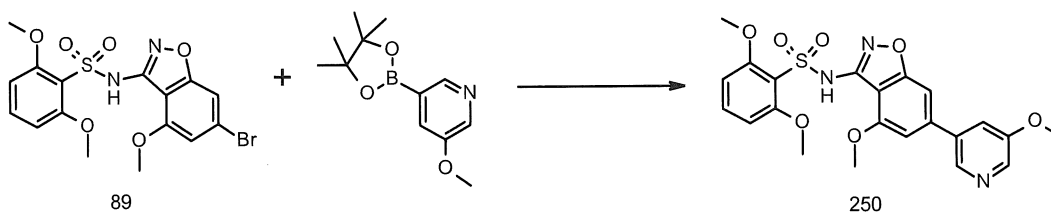
Dung dịch chứa N-(6-brom-4-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxi benzensulfonamit 89 (50 mg, 0,11 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung 2-(3-metoxi-5-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan A61 (55 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (61 mg, 0,44 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4-5 với dung dịch nước HCl 1 M và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (4,3 mg, 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,56 phút, *m/z* 485,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 249: 2,6-Dimetoxi-N-(4-metoxi-6-(2-metoxypyridin-4-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamit 249



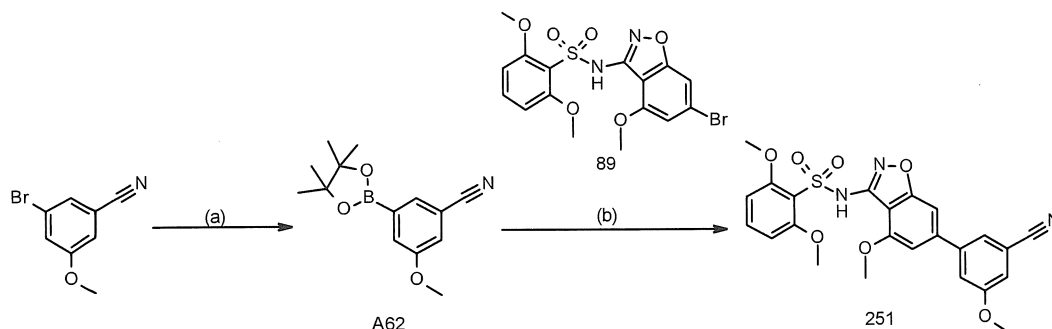
Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzensulfonamid 89 (50 mg, 0,11 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) và nước (1 mL) được bổ sung axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic (33 mg, 0,22 mmol), Na₂CO₃ (35 mg, 0,33 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước và được chiết bằng DCM. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (5 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,29 phút, *m/z* 472,0 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

Ví dụ 250: 2,6-Dimethoxy-*N*-(4-methoxy-6-(5-metoxypyridin-3-yl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl)benzensulfonamid 250



Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzensulfonamid 89 (50 mg, 0,11 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) và nước (1 mL) được bổ sung 3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (52 mg, 0,22 mmol), Na₂CO₃ (35 mg, 0,33 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước và được chiết bằng DCM. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục (5 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,25 phút, *m/z* 472,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,81 – 7,79 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 6H).

Ví dụ 251: *N*-(6-(3-cyano-5-methoxyphenyl)-4-methoxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimethoxybenzensulfonamid 251



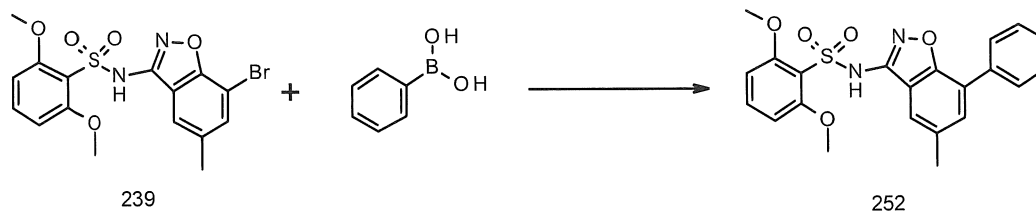
a) 3-Metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril A62

Hỗn hợp của 3-brom-5-metoxibenzonitril (500 mg, 2,35 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,8 g, 7,07 mmol), kali axetat (923 mg, 9,4 mmol) và Pd(dppf)Cl₂·DCM (196 mg, 0,24 mmol) được gia nhiệt ở hồi lưu dưới N₂ trong 4 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EtOAc/Ete dầu hòa = 1/5) để tạo ra hợp chất ở đề mục (600 mg, 98%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS-C: R_t 2,66 phút; *m/z* 260,0 [M+H]⁺.

b) *N*-(6-(3-xyano-5-metoxyphenyl)-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxi benzensulfonamit 251

Dung dịch chứa *N*-(6-brom-4-metoxybenzo[d]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxi benzensulfonamit 89 (415 mg, 0,94 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL) và nước (20 mL) được bổ sung 3-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril A62 (500 mg, 2,82 mmol), Na₂CO₃ (399 mg, 3,77 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 30/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (40 mg, 8,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,48 phút, *m/z* 495,9 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

Ví dụ 252: 2,6-Dimetoxi-*N*-(5-metyl-7-phenylbenzo[d]isoxazol-3-yl)benzen sulfonamit 252



Dung dịch chứa *N*-(7-brom-5-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2,6-dimetoxy benzensulfonamid 239 (50 mg, 0,117 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và nước (2 mL) được bổ sung axit phenylboronic (22 mg, 0,176 mmol), Na₂CO₃ (50 mg, 0,468 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu dưới khí quyển N₂ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 3/1) để tạo ra hợp chất ở đề mục (40 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS-C: R_t 2,49 phút; *m/z* 425,0 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,45 (s, 3H).

Thử nghiệm

Tạo ra protein

KAT5

Sinh học phân tử: Trình tự ADN được tối ưu hóa codon (để biểu hiện trong *Escherichia coli*) mã hóa các gốc axit amin 2 đến 461 (Uniprot Q92993-2) của đồng dạng KAT5 người được tổng hợp bởi GenScript USA Inc (Piscataway, New Jersey, USA). Trình tự này được nối vào vectơ biểu hiện pET43a *E. coli*, được cải biến được thiết kế để mã hóa nhãn hexahistidin đầu cùng N, tiếp theo là vị trí cắt proteaza của virus gây bệnh Etching ở thuốc lá (TEV) và trình tự KAT5. Trình tự protein tạo thành được liệt kê dưới đây.

MGHHHHHHGTENLYFQGS^AEVGEIIEGCRLPVLRNQNED^EWPLAEILSVKD
ISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWV^THERLDLKKIQF^PPKKEAKTP^TKNGLPGSRPGS
PEREVK^RKVEVVSPATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGT
DEDSQDSSDGIPSAPRMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSP
YPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEI

DGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYFS
KEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLG
LLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYLNINLY
YKGQYILTLSEDIVDGHARAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKWAS*

Biểu hiện protein: Để tạo ra protein KAT5 tái tổ hợp, plasmid biểu hiện được biến nạp vào chủng *E. coli* BL21 DE3 và được nuôi kèm theo lắc ở 37°C trong các thể tích 1 L của canh thang Terrific (TB) được bổ sung Ampicillin 100 µg/mL và kẽm 50 µM đến khi đạt được OD600 bằng 0,8. Các môi trường nuôi cấy được chuyển sang 18°C và sự biểu hiện protein được cảm ứng bằng cách bổ sung Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranosid đến nồng độ cuối cùng là 0,5 mM và môi trường nuôi cấy này được lắc qua đêm thêm 16 giờ nữa. Sau khi biểu hiện, các môi trường nuôi cấy tế bào được ly tâm ở 5000 x g trong 20 phút và các pelet tế bào được bảo quản đông lạnh ở -20°C.

Tinh chế protein: Quy trình tinh chế protein được bắt đầu bằng cách rửa đông pelet tế bào (khối lượng ướt 25 g) trong đệm dung giải (Hepes 50 mM độ pH=7,4, NaCl 500 mM, imidazol 5 mM, glyxerol 5% [v/v], CHAPS 0,1% [w/v], 2-mercaptoetanol 2 mM, MgCl₂ 3 mM, lysozym 0,5 mg/mL, benzonaza endonucleaza [EMD Millipore], PMSF 1 mM, các viên nén chứa chất ức chế proteaza hoàn chỉnh không chứa EDTA [Roche]) sử dụng tỷ lệ 6 mL đệm cho mỗi 1 g tế bào. Các tế bào được dung giải thêm bằng cách nghiền bằng sóng âm sử dụng thiết bị xử lý chất lỏng Misonix Liquid Processor (6 x 30 giây xung, biên độ 60 [70 watt]) và sau đó được ly tâm ở 48.000 x g ở 4°C. Dịch nổi bề mặt (dịch dung giải tế bào) được trộn với 20 mL nhựa Q-Sepharose FF (GE Healthcare) được cân bằng trước với đệm Q (Hepes 20 mM độ pH=7,4, NaCl 1 M). Sau đó phần không liên kết từ Q-Sepharose FF được ủ với 5 mL Nhựa tinh chế nhãn His hoàn chỉnh (Roche), được cân bằng trước với đệm rửa IMAC (hepes 20 mM độ pH=7,4, NaCl 500 mM, imidazol 35 mM). Nhựa được rửa bằng đệm rửa IMAC, và KAT5 đã liên kết được rửa giải với đệm rửa giải IMAC (hepes 20 mM độ pH=7,4, NaCl 500 mM, imidazol 300 mM). Protein đã rửa giải bằng IMAC được khử muối ngay vào đệm bảo quản Storage (Na xitrat 50 mM độ pH=6,5, NaCl 500 mM, glyxerol 5% [v/v]) sử dụng cột khử muối 2 x HiPrep 26/10 (GE Healthcare) theo dây. Protein đã khử muối được tinh chế thêm bằng cách đi qua cột HiLoad 26/60 Superdex 75 được cân bằng trước trong đệm bảo quản Storage. Cuối

cùng, protein KAT5 được cô đặc đến 1,5 mg/mL sử dụng thiết bị lọc ly tâm Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản trong tủ lạnh -70°C.

KAT6A

Sinh học phân tử: Trình tự ADN mã hóa các gốc axit amin 507 đến 778 (Uniprot Q92794-1) của KAT6A người được khuếch đại bằng PCR và được nối vào vector biểu hiện pET *E. coli* đã được cải biến, được thiết kế để mã hóa nhãn hòa tan NusA, tiếp theo là nhãn hexahistidin và vị trí cắt proteaza của virus gây bệnh Etching ở cây thuốc lá (TEV) và trình tự KAT6A. Trình tự protein tạo thành được liệt kê dưới đây.

MNKEILAVVEAVSNEKALPREKIFEALASALATATKKKYEQEIDVRVQIDRKS
GDFDTFRRWLVVDEVTQPTKEITLEAARYEDES LNLGDYVEDQIESVTFDRITT
QTAKQVIVQKVREAERAMVVDQFREHEGEIITGVVKKVNRDNISLDLGNNAE
AVILREDMLPRENFRPGDRVRGVLYSVRPEARGAQLFVTRSKPEMLIELFRIEV
PEIGEEVIEIKAAARDPGSRKIAVKTNDRIDPVGACVGMRGARVQAVSTEL
GGERIDIVLWDDNPAQFVINAMAPADVASIVVDEDKHTMDIAVEAGNLAQAI
GRNGQNVRLASQLSGWELNVM TVDDLQAKHQAEAHAAIDTFTKYLDIDEDF
ATVLVEEGFSTLEELAYVPMKELLEIEGLDEPTVEALRERAKNALATIAQAQEE
SLGDNKPADDLLNLEGVDRDLAFKLAARGVCTLEDLAEQGIDDLADIEGLTDE
KAGALIMAARNICWFGDEATSGSGHHHHHHSAGENLYFQGAMGRCP SVIEFG
KYEIHTWYSSPYPQEYSRLPKLYLCEFCLKYMKSR TILQQHMKKCGWFHPPV
NEIYRKNNISVFEVDGNVSTIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQN
DVKGCHLVGYFSKEKHCQKYNVSCIMILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREG
QAGSPEKPLSDLGRLSY MAYWKS VILECLYHQNDKQISIKKLSKLTGICPDIT
STLHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPVDVDPECLR WTP

Biểu hiện protein: Để tạo ra protein KAT6A tái tổ hợp, plasmit biểu hiện được biến nạp vào chủng *E. coli* BL21 DE3 và được nuôi kèm theo lắc ở 37°C trong các thể tích 1 L của canh thang Terrific (TB) được bổ sung Ampicillin 100 µg/mL đến khi đạt được OD600 bằng 0,8. Các môi trường nuôi cấy được chuyển sang 18°C và sự biểu hiện protein được cảm ứng bằng cách bổ sung Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside đến nồng độ cuối cùng là 0,5 mM và môi trường nuôi cấy này được lắc qua đêm thêm

16 giờ nữa. Sau khi biểu hiện, các môi trường nuôi cấy tế bào được ly tâm ở 5000 x g trong 20 phút và các pelet tế bào được bảo quản đông lạnh ở -20°C.

Tinh chế protein: Quy trình tinh chế protein được bắt đầu bằng cách rửa đông pelet tế bào (khối lượng ướt 40 g) trong đệm dung giải (Tris-HCl 25 mM độ pH=7,8, NaCl 500 mM, DTT 5 mM, Triton-X 100 0,01% [v/v], glycerol 5% [v/v], MgCl₂ 2 mM, Imidazol 10 mM, lysozym 0,5 mg/mL, benzonaza endonucleaza [EMD Millipore], PMSF 1 mM, viên nén chứa chất ức chế proteaza hoàn chỉnh không có EDTA [Roche]) sử dụng tỷ lệ là 5 mL đệm cho mỗi 1 g tế bào. Các tế bào được dung giải thêm bằng 3 lần đi qua (ở 15000 psi) máy nghiền tế bào Avestin C5 được làm lạnh bằng băng và sau đó được ly tâm ở 48.000 x g ở 4°C. Dịch nổi (dịch dung giải tế bào) được lọc qua bộ lọc 5 µm và được đưa lên cột 5 mL HiTrap IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) được cân bằng trước với đệm rửa IMAC (Tris-HCl 25 mM độ pH=7,8, NaCl 500 mM, DTT 5 mM, Triton-X 100 0,01% [v/v], glycerol 5% [v/v], Imidazol 20 mM) sử dụng hệ thống tinh chế sắc ký ái lực Profinia (Bio-Rad). Sau đó cột IMAC được rửa bằng đệm rửa IMAC và protein KAT6A đã liên kết được rửa giải bằng đệm rửa giải IMAC (Tris-HCl 25 mM độ pH=7,8, NaCl 500 mM, glycerol 5% [v/v], DTT 5 mM, Imidazol 250 mM). Protein đã rửa giải bằng IMAC được tinh chế thêm bằng cách cho qua cột HiLoad 26/60 Superdex 200 đã cân bằng trước trong đệm bảo quản Storage (Tris-HCl 25 mM độ pH=7,8, NaCl 500 mM, DTT 5 mM, glycerol 5% [v/v]). Cuối cùng, protein KAT6A được cô đặc đến ≤1 mg/mL sử dụng thiết bị lọc ly tâm Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản trong tủ lạnh -70°C.

KAT6B thu được từ SignalChem, ID danh mục: K315-381BG

KAT7

Sinh học phân tử: Trình tự ADN được tối ưu hóa codon mã hóa các gốc axit amin 325 đến 611 (Uniprot O95251-1) của KAT7 người được tổng hợp bởi GenScript USA Inc (Piscataway, New Jersey, USA). Trình tự này được nối vào vector biểu hiện pET43a *E. coli* được cải biến, được thiết kế để mã hóa nhãn hexahistidin đầu cùng N, tiếp theo là vị trí cắt proteaza của virus khảm thuốc lá (TEV) và trình tự KAT7. Trình tự protein tạo thành được liệt kê dưới đây.

MGHHHHHHGTENLYFQGSRLQGQITEGSNMKTIAFGRYELDTWYHSPYPEE
 YARLGRLYMCEFCCLKYMKSQITILRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVD
 GKKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKE
 KNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLI
 SYRSYWKEVLLRYLHNFQGKEISIKEISQETA VNPVDIVSTLQALQMLKYWKG
 KHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCCLKWTPPKG TAS

Biểu hiện protein: Để tạo ra protein KAT7 tái tổ hợp, plasmid biểu hiện được biến nạp vào chủng *E. coli* BL21 DE3 RIL và được nuôi kèm theo lắc ở 37°C trong các thể tích 1 L của canh thang Terrific (TB) được bổ sung Ampicillin 100 µg/mL và kẽm 50 µM đến khi đạt được OD600 bằng 0,8. Các môi trường nuôi cấy được chuyển sang 18°C và sự biểu hiện protein được cảm ứng bằng cách bổ sung Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranosid đến nồng độ cuối cùng là 0,5 mM và môi trường nuôi cấy này được lắc qua đêm thêm 16 giờ nữa. Sau khi biểu hiện, các môi trường nuôi cấy tế bào được ly tâm ở 5000 x g trong 20 phút và các pelet tế bào được bảo quản đông lạnh ở -20°C.

Tinh chế protein: Quy trình tinh chế protein được bắt đầu bằng bước làm rã đông pelet tế bào (khối lượng ướt 10 g) trong đệm dung giải (Hepes 50 mM độ pH=7,5, NaCl 300 mM, DTT 5 mM, Imidazol 5 mM, Brij 35 0,05% [v/v], glyxerol 10% [v/v], MgCl₂ 3 mM, lysozym 0,5 mg/mL, benzonaza endonucleaza [EMD Millipore], PMSF 1 mM, viên nén chứa chất ức chế proteaza hoàn chỉnh không có EDTA [Roche]) sử dụng tỷ lệ là 10 mL đệm cho mỗi 1 g tế bào. Các tế bào được dung giải thêm bằng cách nghiền bằng sóng âm sử dụng thiết bị xử lý chất lỏng Misonix (6 x 30 giây xung, biên độ 60 [70 watt]) và sau đó được ly tâm ở 48.000 x g ở 4°C. Dịch nổi (dịch dung giải tế bào) được ủ với 1 mL nhựa tinh chế nhãn His hoàn chỉnh (Roche), được cân bằng trước với đệm rửa IMAC 1 (Hepes 25 mM độ pH=7,5, NaCl 800 mM, imidazol 5 mM, glyxerol 10% [v/v], DTT 5 mM, Brij 35 0,01% [v/v], arginin 50 mM, axit glutamic 50 mM). Nhựa này được rửa lần lượt bằng đệm rửa IMAC 1 và đệm rửa IMAC 2 (Hepes 25 mM độ pH=7,5, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, glyxerol 10% [v/v], DTT 5 mM, Brij 35 0,01% [v/v], arginin 50 mM, axit glutamic 50 mM). Protein KAT7 đã liên kết được rửa giải với đệm rửa giải IMAC (hepes 25 mM độ pH=7,5, NaCl 200 mM, imidazol 500 mM, glyxerol 10% [v/v], DTT 5 mM, Brij 35 0,01% [v/v], arginin 50 mM, axit glutamic 50 mM). Protein đã rửa giải được thu gom trực tiếp vào 4 thể tích

đệm khử muối (Na xitrat 50 mM độ pH=6,5, NaCl 200 mM, Brij 35 0,01% [v/v], glyxerol 10% [v/v], DTT 5 mM) để tạo ra nồng độ imidazol cuối cùng là 100 mM. Protein đã rửa giải bằng IMAC được khử muối ngay vào đệm khử muối bằng cách sử dụng cột khử muối 2 x HiPrep 26/10 (GE Healthcare) theo dãy. Protein đã khử muối được tinh chế thêm bằng cách cho qua cột HiLoad 26/60 Superdex 75 đã cân bằng trước trong đệm bảo quản (Na xitrat 50 mM độ pH=6,5, NaCl 200 mM, glyxerol 10% [v/v], DTT 5 mM). Cuối cùng, protein KAT7 được cô đặc đến 3,5 mg/mL sử dụng thiết bị lọc ly tâm Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản trong tủ lạnh -70°C.

KAT8

Sinh học phân tử: Trình tự ADN được tối ưu hóa codon (để biểu hiện trong *E. coli*) mã hóa các gốc axit amin 177 đến 447 (Uniprot Q9H7Z6-1) của KAT8 người được tổng hợp bởi Thermo Fisher Scientific GENEART GmbH (Regensburg, Germany). Trình tự này được nối vào vector biểu hiện pPROEX Hta *E. coli*, được thiết kế để mã hóa nhãn hexahistidin đầu cùng N, tiếp theo là vị trí cắt proteaza của virus gây bệnh Etching ở cây thuốc lá (TEV) và trình tự KAT8. Trình tự protein tạo thành được liệt kê dưới đây.

MSYYHHHHHHHDYDIPTTENLYFQGAKYVDKIHIGNYEIDAWYFSPFPEDYGK
QPKLWLCEYCLKYMKYEKSYRFHLGQCQWRQPPGKEIYRKSNISVYEVDGKD
HKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYFDVEPFVIFYILTEVDRQGAHIVGYFSKEKESP
DGNNVACILTPPYQRRGYGKFLIAFSYELSKLESTVGSPEKPLSDLGKLSYRS
YWSWVLLLEILRDFRGTLSEIKDLSQMTSITQNDIISTLQSLNMVKYWKQGQHVICV
TPKLVEEHLKSAQYKKPPITVDSVCLKWAP*

Biểu hiện protein: Để tạo ra protein KAT8 tái tổ hợp, plasmit biểu hiện được biến nạp vào chủng *E. coli* BL21 DE3 và được nuôi kèm theo lắc ở 37°C trong các thể tích 1 L của canh thang Terrific (TB) được bổ sung Ampicillin 100 µg/mL đến khi đạt được OD600 bằng 0,8. Các môi trường nuôi cấy được chuyển sang 18°C và sự biểu hiện protein được cảm ứng bằng cách bổ sung Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranosit đến nồng độ cuối cùng là 0,5 mM và môi trường nuôi cấy này được lắc qua đêm thêm 16 giờ nữa. Sau khi biểu hiện, các môi trường nuôi cấy tế bào được ly tâm ở 5000 x g trong 20 phút và các pelet tế bào được bảo quản đông lạnh ở -20°C.

Tinh chế protein: Quy trình tinh chế protein được bắt đầu bằng bước làm rã đông pelet tế bào (34 g khối lượng ướt) trong đệm dung giải (Hepes 20 mM độ pH=7,5, NaCl 500 mM, Imidazol 5 mM, glyxerol 5% [v/v], Triton-X 100 0,01% [v/v], 2-mercaptoetanol 5 mM, MgCl₂ 2 mM, lysozym 0,5 mg/mL, benzonaza endonucleaza [EMD Millipore], PMSF 1 mM, viên nén chứa chất ức chế proteaza hoàn chỉnh không có EDTA [Roche]) sử dụng tỷ lệ là 3 mL đệm cho mỗi 1 g tế bào. Các tế bào được dung giải thêm bằng 3 lần đi qua (ở 15000 psi) máy nghiền tế bào Avestin C5 được làm lạnh bằng băng và sau đó được ly tâm ở 48.000 x g ở 4°C. Dịch nổi (dịch dung giải tế bào) được lọc qua bộ lọc 0,2 µm và được đưa lên cột 5 mL HiTrap IMAC Sepharose FF (GE Healthcare) được cân bằng trước với đệm rửa IMAC 1 (Hepes 20 mM độ pH=7,5, NaCl 500 mM, TCEP 0,5 mM, Imidazol 5 mM) sử dụng hệ thống tinh chế sắc ký ái lực Profinia (Bio-Rad). Sau đó cột IMAC được rửa lần lượt bằng đệm rửa IMAC 1 và đệm rửa IMAC 2 (Hepes 20 mM độ pH=7,5, NaCl 500 mM, TCEP 0,5 mM, Imidazol 10 mM) và protein KAT8 đã liên kết được rửa giải với đệm rửa giải IMAC (Hepes 20 mM độ pH=7,5, NaCl 500 mM, TCEP 0,5 mM, Imidazol 500 mM). Protein đã rửa giải bằng IMAC được tinh chế thêm bằng cách cho qua cột HiLoad 26/60 Superdex 200 đã cân bằng trước trong đệm bảo quản (Hepes 20 mM độ pH=7,5, NaCl 500 mM, TCEP 1 mM). Cuối cùng, protein KAT8 được cô đặc đến $\leq 0,2$ mg/mL sử dụng thiết bị lọc ly tâm Amicon Ultra (Ultra-15 MWCO 10 kDa), làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản trong tủ lạnh -70°C.

Thử nghiệm sinh hóa axetyltransferaza

Để xác định tác dụng ức chế hoạt tính enzym KAT của hợp chất thử nghiệm, các phản ứng thử nghiệm được thực hiện trong thể tích 8 µL trong các đĩa thử nghiệm thể tích thấp 384 giếng. Các phản ứng được thực hiện trong đệm thử nghiệm (Tris-HCl 100 mM, độ pH=7,8, NaCl 15 mM, EDTA 1 mM, Tween-20 0,01%, Dithiothreitol 1 mM, và albumin lòng trắng trứng gà 0,01% m/v).

Các phản ứng được thiết lập với 1 µM axetyl coenzym A, 100 nM histon tái tổ hợp có độ dài đầy đủ được đánh dấu bằng cách biotinyl hóa giới hạn (KAT6A, KAT6B, KAT7: H3.1, KAT5, KAT8: H4), 10/ 5/ 8/ 40/ 20 nM lần lượt của enzym KAT5/KAT6A/KAT6B/KAT7/KAT8, và kháng thể đặc hiệu axetyl-lysine (H3.1: Cell Signaling Technology, H4: Abcam). Dây pha loãng 11 điểm của hợp chất thử nghiệm được điều chế trong DMSO; thể tích 100 nL được chuyển bằng cách sử

dụng cụ kẹp vào các đĩa thử nghiệm chứa cơ chất, trước khi bổ sung enzym để khởi động phản ứng. Các phản ứng đối chứng dương (không có hợp chất, chỉ có DMSO) và âm (bỏ qua AcCoA) được đưa vào cùng đĩa và nhận được cùng một lượng DMSO như các giếng được xử lý bằng hợp chất. Sau khi bổ sung tất cả thuốc thử, các đĩa được bịt kín bằng keo dính và ủ trong 90 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó 4 µL đệm thử nghiệm bổ sung có chứa các hạt nhận Protein A AlphaScreen® và các hạt cho Streptavidin (PerkinElmer, Waltham, MA) đến nồng độ cuối cùng là 8 µg/mL được bổ sung vào. Sau khi ủ trong 2 giờ, các đĩa được đọc bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa đa nhãn EnVision 2103 (PerkinElmer) ở chế độ HTS AlphaScreen®. Các giá trị IC50 thu được từ dữ liệu đọc thô bằng cách tính toán tỷ lệ phần trăm ức chế (%I) cho mỗi phản ứng so với đối chứng trên cùng một đĩa ($%I = (I - CN) / (CP - CN)$) trong đó CN/CP là giá trị trung bình của các phản ứng âm/dương, tương ứng), sau đó khớp dữ liệu %I theo nồng độ hợp chất [I] vào $%I = (A + ((B - A) / (1 + ((C / [I])^D))))$ trong đó A là tiệm cận dưới, B là tiệm cận trên, C là giá trị IC50, và D là độ dốc.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 1 đến 5 dưới đây:

Bảng 1 (TIP60-KAT5)

Ví dụ	IC50 (μM)
1	> 125,000
2	> 125,000
3	= 65,106
4	= 35,221
5	= 114,325
6	= 94,934
7	> 125,000
8	> 125,000
9	= 40,976
10	= 93,664
11	> 125,000
12	> 125,000
13	= 119,896
14	> 125,000
15	= 7,294
16	= 30,179
17	= 27,659
18	= 118,055
19	= 64,983
20	= 81,458
21	> 125,000
22	= 38,877
23	= 72,865
24	> 125,000
25	= 120,445
26	> 125,000
27	> 125,000
28	> 125,000
29	> 125,000
30	> 125,000
31	> 125,000

Ví dụ	IC50 (μM)
32	= 56,003
33	= 90,452
34	> 125,000
35	= 33,836
36	= 38,979
37	> 125,000
38	= 80,086
39	> 125,000
40	= 121,024
41	= 65,079
42	= 11,568
43	= 23,002
44	= 60,208
45	= 34,341
46	> 125,000
47	= 123,081
48	= 92,895
49	= 74,577
50	> 125,000
51	= 87,660
52	> 125,000
53	> 125,000
54	> 125,000
55	> 125,000
56	> 125,000
57	> 125,000
58	> 125,000
59	> 125,000
60	> 125,000
61	= 85,401
62	> 125,000

Ví dụ	IC50 (μM)
63	> 125,000
64	> 125,000
65	> 125,000
66	= 123,371
67	= 114,876
68	> 125,000
69	= 124,236
70	= 36,766
71	= 28,431
72	> 125,000
73	= 2,161
74	= 8,132
75	= 33,535
76	= 2,578
77	= 51,770
78	> 125,000
79	= 17,451
80	= 10,913
81	= 31,488
82	= 8,247
83	= 17,898
84	= 50,464
85	= 28,466
86	= 97,635
88	> 125,000
89	= 5,785
90	= 90,684
91	= 2,183
92	= 1,387
93	= 53,063
94	= 124,242

Ví dụ	IC50 (μM)
95	= 13,967
96	= 28,640
97	= 6,181
98	= 31,286
99	= 9,699
100	= 51,711
101	= 98,204
102	= 9,330
103	= 69,326
104	= 28,112
105	> 125,000
106	= 14,254
107	= 74,084
108	= 41,946
109	= 69,262
110	> 125,000
111	= 26,608
112	= 16,494
113	= 4,836
114	= 59,355
115	= 23,660
116	= 10,463
117	> 125,000
118	= 37,082
119	= 8,726
120	= 5,781
121	= 29,010
122	= 58,591
123	= 59,355
124	= 27,879
125	> 125,000
126	= 51,346

Ví dụ	IC50 (μM)
127	= 49,699
128	= 6,301
129	= 18,536
130	> 125,000
131	= 69,740
132	= 53,030
133	= 45,717
134	= 51,523
135	= 4,788
136	> 125,000
137	= 14,209
138	= 5,115
139	= 34,292
140	= 47,841
141	> 125,000
142	= 32,183
143	> 125,000
144	= 11,487
145	= 20,967
146	= 21,951
147	> 125,000
148	> 125,000
149	> 125,000
150	= 50,012
151	> 125,000
152	= 38,945
153	= 4,055
154	= 25,313
155	= 0,672
156	> 125,000
157	> 125,000
158	> 125,000

Ví dụ	IC50 (μM)
159	> 125,000
160	= 46,217
161	> 125,000
162	= 13,954
163	> 125,000
164	> 125,000
165	> 125,000
166	= 3,093
167	= 32,157
168	= 3,415
169	= 63,197
170	= 4,826
171	= 4,374
172	= 9,070
173	= 4,050
174	= 1,833
175	= 43,215
176	= 5,670
177	= 7,082
178	= 7,535
179	= 32,129
180	= 25,476
181	= 23,827
182	= 65,635
183	= 33,231
184	> 125,000
185	> 125,000
186	= 84,702
187	= 65,279
188	= 69,912
189	= 31,983
190	= 19,884

Ví dụ	IC50 (μM)
191	= 68,651
192	= 29,888
193	= 53,125
194	= 37,844
195	= 16,708
196	= 95,399
197	> 125,000
198	= 73,654
199	= 14,892
200	= 4,733
201	= 21,848
202	= 110,730
203	= 74,251
204	= 4,565
205	= 3,729
206	= 6,361
207	= 4,605
208	= 28,461
209	= 28,674
210	> 125,000
211	= 7,931

Ví dụ	IC50 (μM)
212	= 9,302
213	> 125,000
214	> 125,000
215	> 125,000
216	= 123,671
217	> 125,000
218	> 125,000
219	> 125,000
220	> 125,000
221	> 125,000
222	= 26,758
223	> 125,000
224	> 125,000
225	> 125,000
226	= 80,348
227	> 125,000
228	= 124,363
229	> 125,000
230	> 125,000
231	> 125,000
232	> 125,000

Ví dụ	IC50 (μM)
233	> 125,000
234	= 10,877
235	= 9,044
236	= 10,055
237	> 125,000
238	> 125,000
239	= 17,373
240	= 122,168
241	= 26,350
242	= 27,314
243	= 18,076
244	= 30,172
245	= 57,554
246	= 27,066
247	= 96,592
248	= 9,331
249	= 69,187
250	= 12,220
251	= 46,983
252	= 101,708

Bảng 2 (MOZ-KAT6A)

Ví dụ	IC50 (μM)
1	= 91,387
2	= 94,607
3	= 23,759
4	= 6,223
5	= 31,283
6	= 30,156
7	= 62,687
8	= 113,061

Ví dụ	IC50 (μM)
9	= 26,816
10	= 17,503
11	> 125,000
12	> 125,000
13	= 63,854
14	= 45,004
15	= 1,907
16	= 15,105

Ví dụ	IC50 (μM)
17	= 11,820
18	= 74,876
19	= 32,241
20	= 29,373
21	= 24,799
22	= 5,206
23	= 21,776
24	> 125,000

Ví dụ	IC50 (μM)
25	= 33,179
26	= 60,096
27	= 71,527
28	= 117,346
29	> 125,000
30	= 89,484
31	= 36,075
32	= 31,124
33	= 6,847
34	> 125,000
35	= 4,632
36	= 17,653
37	= 24,848
38	= 27,525
39	= 38,220
40	= 2,128
41	= 4,274
42	= 5,947
43	= 5,971
44	= 10,569
45	= 2,085
46	= 36,202
47	= 12,863
48	= 7,410
49	= 8,133
50	= 123,076
51	= 15,032
52	= 85,314
53	= 90,683
54	= 63,015
55	= 103,246
56	= 72,793

Ví dụ	IC50 (μM)
57	= 56,212
58	= 28,364
59	= 49,410
60	= 116,146
61	= 51,918
62	= 43,709
63	= 2,558
64	= 26,746
65	= 27,934
66	= 14,554
67	= 22,711
68	= 85,089
69	= 42,890
70	= 31,339
71	= 11,578
72	= 46,210
73	= 4,547
74	= 3,914
75	= 23,533
76	= 0,688
77	= 10,814
78	= 93,778
79	= 13,890
80	= 3,473
81	= 43,616
82	= 6,128
83	= 13,571
84	= 18,678
85	= 3,866
86	= 5,890
88	= 41,205
89	= 0,285

Ví dụ	IC50 (μM)
90	= 4,779
91	= 0,009
92	= 0,006
93	= 0,181
94	= 6,105
95	= 0,430
96	= 1,203
97	= 0,061
98	= 5,602
99	= 2,099
100	= 0,972
101	= 3,798
102	= 0,143
103	= 0,810
104	= 0,786
105	= 2,903
106	= 0,782
107	= 14,870
108	= 3,089
109	= 1,207
110	= 7,890
111	= 0,842
112	= 1,463
113	= 0,775
114	= 29,278
115	= 28,986
116	= 0,560
117	= 85,409
118	= 10,003
119	= 0,570
120	= 0,310
121	= 1,236

Ví dụ	IC50 (μM)
122	= 24,400
123	= 26,864
124	= 11,011
125	= 24,458
126	= 10,472
127	= 9,165
128	= 0,250
129	= 0,772
130	= 2,956
131	= 3,106
132	= 7,454
133	= 4,449
134	= 6,449
135	= 0,563
136	= 34,274
137	= 8,579
138	= 2,892
139	= 2,144
140	= 2,256
141	= 39,557
142	= 3,296
143	= 32,391
144	= 0,261
145	= 0,127
146	= 0,153
147	= 93,597
148	= 23,965
149	= 5,272
150	= 4,966
151	= 27,867
152	= 6,276
153	= 0,437

Ví dụ	IC50 (μM)
154	= 0,516
155	= 2,116
156	= 1,535
157	= 23,036
158	= 62,560
159	= 66,556
160	= 1,048
161	= 1,871
162	= 0,147
163	= 0,884
164	= 27,173
165	= 99,899
166	= 0,123
167	= 8,666
168	= 10,006
169	= 24,793
170	= 1,504
171	= 1,876
172	= 0,037
173	= 0,015
174	= 0,013
175	= 0,441
176	= 0,030
177	= 0,127
178	= 1,440
179	= 2,864
180	= 9,437
181	= 1,058
182	= 15,217
183	= 5,601
184	> 125,000
185	= 104,789

Ví dụ	IC50 (μM)
186	= 25,161
187	= 5,664
188	= 9,228
189	= 4,347
190	= 9,733
191	= 12,582
192	= 9,394
193	= 1,950
194	= 1,507
195	= 1,322
196	= 13,919
197	= 20,970
198	= 2,818
199	= 0,709
200	= 0,364
201	= 1,482
202	= 18,907
203	= 22,648
204	= 0,400
205	= 0,115
206	= 0,302
207	= 0,104
208	= 1,629
209	= 2,029
210	= 8,532
211	= 2,128
212	= 2,117
213	= 8,280
214	= 36,431
215	= 4,469
216	= 0,625
217	= 10,237

Ví dụ	IC50 (μM)
218	= 6,594
219	= 33,313
220	= 3,497
221	= 37,464
222	= 0,655
223	= 25,496
224	= 50,368
225	= 3,625
226	= 10,774
227	= 41,520
228	= 75,246
229	= 85,020

Ví dụ	IC50 (μM)
230	= 48,075
231	= 58,983
232	= 46,464
233	= 9,950
234	= 0,381
235	= 0,395
236	= 0,318
237	= 4,950
238	= 12,039
239	= 2,132
240	= 1,828
241	= 0,157

Ví dụ	IC50 (μM)
242	= 3,232
243	= 0,654
244	= 2,126
245	= 3,901
246	= 0,676
247	= 3,476
248	= 0,139
249	= 1,271
250	= 0,423
251	= 1,156
252	= 4,160

Bảng 3 (HBO-KAT7)

Ví dụ	IC50 (μM)
1	= 53,948
2	= 15,521
3	= 23,243
4	= 5,168
5	= 6,011
6	= 6,277
7	= 14,175
8	> 125,000
9	= 8,418
10	= 54,053
11	= 60,488
12	= 49,922
13	= 63,834
14	= 15,174
15	= 1,456
16	= 9,635

Ví dụ	IC50 (μM)
17	= 14,575
18	= 34,064
19	= 36,094
20	= 41,258
21	= 25,506
22	= 6,300
23	= 23,893
24	= 33,854
25	= 41,948
26	= 34,465
27	= 32,121
28	= 54,786
29	= 94,098
30	= 11,481
31	= 53,590
32	= 14,923

Ví dụ	IC50 (μM)
33	= 11,409
34	= 31,493
35	= 8,748
36	= 26,267
37	= 114,461
38	= 6,698
39	= 10,116
40	= 19,929
41	= 11,845
42	= 8,384
43	= 12,914
44	= 10,794
45	= 6,833
46	= 74,439
47	= 29,419
48	= 54,767

Ví dụ	IC50 (μM)
49	= 77,831
50	> 125,000
51	= 28,277
52	> 125,000
53	> 125,000
54	> 125,000
55	> 125,000
56	> 125,000
57	> 125,000
58	= 16,607
59	> 125,000
60	> 125,000
61	> 125,000
62	= 70,618
63	= 60,060
64	= 105,707
65	= 59,720
66	= 113,991
67	> 125,000
68	> 125,000
69	= 94,149
70	= 32,029
71	= 21,593
72	= 11,413
73	= 0,508
74	= 1,665
75	= 5,748
76	= 0,937
77	= 12,022
78	> 125,000
79	= 4,059

Ví dụ	IC50 (μM)
80	= 1,129
81	= 6,726
82	= 1,496
83	= 3,792
84	= 20,038
85	= 1,769
86	= 1,981
88	= 7,509
89	= 0,168
90	= 18,889
91	= 0,079
92	= 0,060
93	= 2,799
94	= 16,059
95	= 0,754
96	= 4,265
97	= 0,444
98	= 3,411
99	= 5,739
100	= 2,240
101	= 32,782
102	= 0,568
103	= 5,928
104	= 3,132
105	= 63,160
106	= 3,977
107	= 11,732
108	= 2,038
109	= 4,067
110	= 17,497
111	= 4,536

Ví dụ	IC50 (μM)
112	= 3,014
113	= 0,914
114	= 41,609
115	= 95,520
116	= 1,435
117	> 125,000
118	= 0,852
119	= 1,146
120	= 0,503
121	= 5,211
122	= 4,122
123	= 4,198
124	= 13,017
125	= 85,834
126	= 28,884
127	= 9,487
128	= 0,618
129	= 1,318
130	= 21,712
131	= 23,780
132	= 11,785
133	= 5,342
134	= 27,644
135	= 1,426
136	= 28,316
137	= 6,558
138	= 3,683
139	= 10,043
140	= 9,895
141	= 24,336
142	= 1,165

Ví dụ	IC50 (μM)
143	= 7,883
144	= 0,286
145	= 0,259
146	= 0,511
147	> 125,000
148	= 36,783
149	= 9,432
150	= 8,039
151	= 25,571
152	= 9,866
153	= 0,507
154	= 3,128
155	= 0,248
156	= 1,975
157	= 15,514
158	= 44,862
159	= 37,620
160	= 1,577
161	= 2,506
162	= 0,969
163	= 13,103
164	= 61,638
165	= 30,654
166	= 0,328
167	= 6,854
168	= 36,401
169	= 8,646
170	= 0,982
171	= 0,292
172	= 0,426
173	= 0,169

Ví dụ	IC50 (μM)
174	= 0,031
175	= 5,949
176	= 0,138
177	= 0,021
178	= 0,482
179	= 13,481
180	= 1,759
181	= 5,137
182	= 15,608
183	= 4,480
184	= 30,983
185	= 60,714
186	= 47,092
187	= 21,961
188	= 40,080
189	= 8,016
190	= 18,459
191	= 1,576
192	= 24,230
193	= 15,518
194	= 6,872
195	= 4,963
196	= 23,280
197	= 45,687
198	= 6,951
199	= 0,632
200	= 0,678
201	= 0,773
202	= 54,375
203	= 23,360
204	= 3,045

Ví dụ	IC50 (μM)
205	= 0,936
206	= 0,626
207	= 0,257
208	= 4,654
209	= 1,054
210	= 6,539
211	= 0,917
212	= 1,048
213	= 20,519
214	> 125,000
215	= 16,630
216	= 3,106
217	= 18,406
218	= 6,444
219	= 60,688
220	= 11,008
221	= 63,721
222	= 1,422
223	= 43,526
224	> 125,000
225	= 31,135
226	= 37,985
227	= 63,139
228	> 125,000
229	= 115,218
230	= 109,417
231	> 125,000
232	> 125,000
233	= 17,872
234	= 3,739
235	= 0,820

Ví dụ	IC50 (μM)
236	= 1,070
237	= 18,016
238	= 94,180
239	= 3,003
240	= 10,198
241	= 2,510

Ví dụ	IC50 (μM)
242	= 1,785
243	= 0,720
244	= 1,113
245	= 2,761
246	= 0,478
247	= 5,897

Ví dụ	IC50 (μM)
248	= 0,375
249	= 0,889
250	= 0,050
251	= 0,473
252	= 1,303

Bảng 4 (MOF-KAT8)

Ví dụ	IC50 (μM)
11	= 35,565
18	= 63,474
19	= 40,985
20	= 61,440
21	= 39,655
26	= 29,480
73	= 3,459
81	= 9,425
93	= 96,545
94	= 60,943
95	= 6,447
96	= 53,767
100	= 62,604
102	= 11,485

Ví dụ	IC50 (μM)
107	= 42,081
109	= 9,122
111	= 3,221
132	= 15,285
151	= 34,717
154	= 2,570
161	= 117,753
162	= 10,649
163	> 125,000
164	> 125,000
165	> 125,000
166	= 2,920
168	= 6,458
170	= 9,666

Ví dụ	IC50 (μM)
173	= 3,522
178	= 0,770
204	= 3,063
205	= 3,441
211	= 29,532
214	> 125,000
216	= 11,172
219	= 69,922
221	= 27,895
223	= 42,389
224	= 112,662
236	= 3,682

Bảng 5 (QKF-KAT6B)

Ví dụ	IC50 (μM)
73	= 4,047
91	= 0,037
92	= 0,053

Ví dụ	IC50 (μM)
95	= 1,640
96	= 3,395
97	= 0,049

Ví dụ	IC50 (μM)
102	= 0,282
116	= 1,616
143	= 50,697

Ví dụ	IC50 (μ M)
144	= 0,057
146	= 0,291
147	> 125,000
162	= 0,180
166	= 0,227

Ví dụ	IC50 (μ M)
172	= 0,042
173	= 0,040
174	= 0,018
175	= 0,821
176	= 0,121

Ví dụ	IC50 (μ M)
177	= 0,092
178	= 2,455
207	= 1,454

Thử nghiệm chất đánh dấu sinh học axetyl hóa Histon H3 Lysin 23

Các hợp chất được thử nghiệm về khả năng ức chế của chúng đối với sự axetyl hóa của chất đánh dấu histon H3K23 trong thử nghiệm sau đây:

Dòng tế bào U2OS được gieo ở mật độ là 9.000 tế bào mỗi giếng trong các đĩa nuôi cấy mô chất lượng quang học 96 giếng trong môi trường RPMI và 10% huyết thanh thai bò, và được để kết dính trong 24 giờ dưới các điều kiện nuôi cấy chuẩn (37 độ Celsius, CO₂ 5%). Kết thúc giai đoạn này, môi trường được hút ra. Các dung dịch pha loãng hợp chất được điều chế trong DMSO được bổ sung vào các môi trường, với các giếng đối chứng âm được giữ để chỉ xử lý bằng DMSO và các đối chứng dương có tác dụng ức chế 100% nhận được hợp chất ức chế hiệu lực (ví dụ, cas 2055397-28-7, axit benzoic, 3-flo-5-(2-pyridinyl)-, 2-[(2-flophenyl)sulfonyl]hydrazit) (Baell, J., Nguyen, H.N., Leaver, D.J., Cleary, B.L., Lagiakos, H.R., Sheikh, B.N., Thomas. T.J., Aryl sulfonohydrazides, WO2016198507A1, 2016) ở nồng độ 10 μ M và 200 μ L được chuyển vào các tế bào. Sau khi ủ trong 24 giờ, các tế bào được cố định bằng formaldehyt 3,7% trong PBS trong 20 phút ở nhiệt độ phòng, được rửa (5 $\times$ 5 phút) bằng nước muối đệm phosphat chứa Tween 20 0,1% và được phong bế bằng đệm phong bế Odyssey (LI-COR, Lincoln, NE) chứa TritonX100 0,1%. Kháng thể đặc hiệu kháng H3K23ac (Abcam ab177275) trong đệm phong bế Odyssey chứa Tween 20 0,1% được thêm vào và được ủ trong 16 giờ ở 4 độ Celsius. Sau khi rửa (như trên), kháng thể thứ cấp được đánh dấu bằng thuốc nhuộm Alexa647 (LifeTechnologies) và Hoechst 33342 (1 μ g/mL, SigmaAldrich) được thêm vào để ủ trong 1 giờ. Các đĩa được rửa sạch như trước đó và đọc trên nền tảng phân tích hình ảnh nội hàm cao PerkinElmer Phenix. Bằng cách sử dụng kỹ thuật ống dẫn để phân tích hình ảnh Columbus, từng nhân được định vị bằng thuốc nhuộm Hoechst 33342 và mức độ axetyl hóa được tính toán từ cường độ liên quan đến Alexa647 trong cùng một vùng.

Cường độ trung bình thu được trên mỗi tế bào được chuyển đổi trực tiếp thành tỷ lệ phần trăm ức chế so với các đối chứng trên cùng một đĩa và dữ liệu được khớp dựa trên mô hình logistic bốn tham số để xác định nồng độ ức chế 50% (IC₅₀).

Kết quả được thể hiện trong bảng 6 dưới đây:

Bảng 6

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)	Ví dụ	IC ₅₀ (μM)	Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
73	> 10,000	144	= 0,128	173	= 0,020
86	= 1,579	145	= 0,098	174	= 0,017
91	= 0,182	146	= 0,045	176	= 0,685
92	= 0,013	147	> 10,000	177	= 1,486
95	> 10,000	155	> 10,000	178	> 10,000
96	> 10,000	162	= 0,144	191	> 10,000
97	= 0,045	166	= 0,398	242	= 0,672
116	= 3,455	172	= 0,014	250	= 3,713

Thử nghiệm chất đánh dấu sinh học axetyl hóa Histon H3 Lysin 14

Các hợp chất được thử nghiệm về khả năng ức chế của chúng đối với sự axetyl hóa của chất đánh dấu histon H3 Lysin 14 trong thử nghiệm sau đây:

Dòng tế bào U2OS được gieo ở mật độ là 3.000 tế bào mỗi giếng trong các đĩa nuôi cấy mô chất lượng quang học 384 giếng trong môi trường RPMI được bổ sung huyết thanh thai bò 10% và Hepes 10 mM. Các tế bào được để kết dính trong 24 giờ trong các điều kiện nuôi cấy chuẩn (37 độ Celsius, CO₂ 5%). Kết thúc giai đoạn này, các tế bào được rửa bằng môi trường không có huyết thanh. Các dung dịch pha loãng hợp chất được điều chế trong DMSO được bổ sung vào môi trường không có huyết thanh, với các giếng đối chứng âm được giữ để chỉ xử lý bằng DMSO và các đối chứng dương có tác dụng ức chế 100% nhận được hợp chất ức chế hiệu lực (ví dụ, axit (Z)-4-flo-*N*-((3-hydroxyphenyl)sulfonyl)-5-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carbohydrazonic) ở nồng độ 10 μM. Sau khi ủ trong 24 giờ, các tế bào được cố định bằng formaldehyt 4% trong PBS trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, được rửa bằng nước muối đệm phosphat và được phong bế bằng đệm phong bế chứa TritonX100 0,2% và BSA 2%. Kháng thể đặc hiệu kháng H3K14ac (Cell Signalling Technologies) trong đệm phong bế được thêm vào và được ủ qua đêm ở 4 độ Celsius. Sau khi rửa, kháng thể thứ cấp được đánh dấu bằng thuốc nhuộm

AlexaFluor 488 (ThermoFisher) và Hoechst 33342 (1 $\mu\text{g/mL}$, Life Technologies) được bổ sung vào để ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các đĩa được rửa và đọc trên nền tảng phân tích hình ảnh nội hàm cao PerkinElmer Opera HCS. Bằng cách sử dụng kỹ thuật ống dẫn để phân tích hình ảnh Columbus, từng nhân được định vị bằng thuốc nhuộm Hoechst 33342 và mức độ axetyl hóa được tính toán từ cường độ liên quan đến AlexaFluor 488 trong cùng một vùng. Cường độ trung bình thu được trên mỗi tế bào được chuyển đổi thành tỷ lệ phần trăm ức chế so với các đối chứng trên cùng một đĩa và dữ liệu được khớp dựa trên mô hình logistic bốn tham số để xác định nồng độ ức chế 50% (IC50).

Kết quả được thể hiện trong bảng 7 dưới đây:

Bảng 7

Ví dụ	IC50 (μM)	Ví dụ	IC50 (μM)	Ví dụ	IC50 (μM)
73	= 12,451	144	= 2,954	174	= 0,068
74	= 31,675	145	= 3,383	176	= 1,071
75	> 40,000	146	= 2,304	177	= 0,135
80	= 11,511	147	> 40,000	178	= 3,068
82	= 12,600	155	= 26,130	191	= 17,835
89	= 3,957	162	= 1,527	211	> 40,000
91	= 0,874	163	= 20,356	212	= 10,347
92	= 0,703	166	= 3,686	218	> 40,000
95	= 9,089	171	= 2,574	236	> 40,000
97	= 1,093	172	= 1,453	250	= 3,482
102	= 3,686	173	= 0,533	252	= 24,719

Thử nghiệm chất đánh dấu sinh học sự axetyl hóa H2A.Z Lysin 7

Các hợp chất được thử nghiệm về khả năng ức chế của chúng đối với chất đánh dấu sự axetyl hóa histon H2A.Z Lysin 7 trong thử nghiệm sau đây:

Dòng tế bào U2OS được gieo ở mật độ là 3.000 tế bào mỗi giếng trong các đĩa nuôi cấy mô chất lượng quang học 384 giếng trong môi trường RPMI được bổ sung huyết thanh thai bò 10% và Hepes 10 mM. Các tế bào được để kết dính trong 24 giờ

trong các điều kiện nuôi cấy chuẩn (37 độ Celsius, CO₂ 5%). Kết thúc giai đoạn này, các tế bào được rửa bằng môi trường không có huyết thanh. Các dung dịch pha loãng hợp chất được điều chế trong DMSO được bổ sung vào môi trường không có huyết thanh, với các giếng đối chứng âm được giữ để chỉ xử lý bằng DMSO và các đối chứng dương có tác dụng ức chế 100% nhận được hợp chất ức chế hiệu lực là chất đồng phân đối quang 1 của 7-*iot-N*-(2-(oxazol-2-yl)-2-phenylethyl)-2*H*-benzo[*e*][1,2,4]thiadiazin-3-carboxamit 1,1-dioxit, là hợp chất 146 của đơn đăng xét nghiệm GB1713962.7, nộp ngày 31 tháng 8, 2018, ở nồng độ 30 μ M. Sau khi ủ trong 24 giờ, các tế bào được cố định bằng formaldehyt 4% trong PBS trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, được rửa bằng nước muối đệm phosphat và được phong bế bằng đệm phong bế chứa TritonX100 0,2% và BSA 2%. Kháng thể đặc hiệu kháng H2A.ZK7ac (Abcam) trong đệm phong bế được thêm vào và được ủ qua đêm ở 4 độ Celsius. Sau khi rửa, kháng thể thứ cấp được đánh dấu bằng thuốc nhuộm AlexaFluor 488 (ThermoFisher) và Hoechst 33342 (1 μ g/mL, Life Technologies) được bổ sung vào để ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các đĩa được rửa và đọc trên nền tảng phân tích hình ảnh nội hàm cao PerkinElmer Opera HCS. Bằng cách sử dụng kỹ thuật ống dẫn để phân tích hình ảnh Columbus, từng nhân được định vị bằng thuốc nhuộm Hoechst 33342 và mức độ axetyl hóa được tính toán từ cường độ liên quan đến AlexaFluor 488 trong cùng một vùng. Cường độ trung bình thu được trên mỗi tế bào được chuyển đổi thành tỷ lệ phần trăm ức chế so với các đối chứng trên cùng một đĩa và dữ liệu được khớp dựa trên mô hình logistic bốn tham số để xác định nồng độ ức chế 50% (IC₅₀).

Kết quả được thể hiện trong bảng 8 dưới đây:

Bảng 8

Ví dụ	IC ₅₀ (μ M)
73	= 36,725
89	= 19,816
91	= 8,022
92	= 4,619
95	> 40,000
97	= 27,988
102	> 40,000

Ví dụ	IC ₅₀ (μ M)
144	= 18,752
145	> 40,000
146	= 15,065
147	> 40,000
155	> 40,000
162	= 29,540
166	= 33,304

Ví dụ	IC ₅₀ (μ M)
168	> 40,000
172	= 29,159
173	= 26,225
174	= 1,544
176	= 7,612
177	= 1,088
178	= 5,589

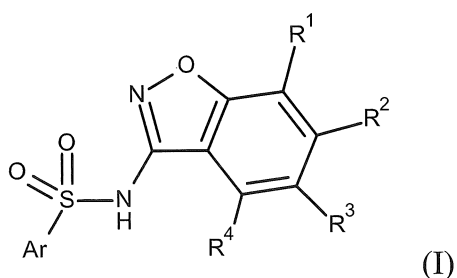
Ví dụ	IC50 (μM)
191	> 40,000
234	> 40,000

Ví dụ	IC50 (μM)
236	> 40,000
250	= 13,197

Ví dụ	IC50 (μM)
252	> 40,000

Nội dung của sáng chế

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị:



trong đó R¹, R², R³ và R⁴ được chọn độc lập từ:

(i) H;

(ii) C₁₋₃ alkyl, tùy ý được thế bằng:

hydroxy,

C₁₋₂ alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo,

NH₂,

phenyl,

C₅₋₆ heteroaryl,

C₁₋₄ alkyl carbamoyl,

axylamido, hoặc

một hoặc nhiều nhóm flo;

(iii) C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;

(iv) C₃₋₆ xycloalkyl;

(v) halo;

(vi) COR^C, trong đó R^C được chọn từ NR^{N1}R^{N2}, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và metyl;

(vii) xyano, NH₂, hoặc NO₂; và

(viii) phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl, tùy ý được thế bằng metyl, xyano, hydroxy hoặc metoxy;

Ar là phenyl, naptyl hoặc nhóm C₅₋₁₀ heteroaryl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ:

- (i) C₁₋₄ alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₂ alkoxy, NH₂, C₁₋₄ alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (ii) C₃₋₆ xycloalkyl;
- (iii) hydroxy; xyano; NR^{N3}R^{N4}, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido;
- (iv) halo;
- (v) C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, C(O)NH₂, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, C₅₋₆ heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (vi) phenoxy, tùy ý được thế bằng flo;
- (vii) phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl;
- (viii) SF₅ hoặc SO₂CH₃;
- (ix) -(CH₂)_n-Y-, trong đó Y là O hoặc CH₂, và n là 2 hoặc 3; hoặc
- (x) C₁₋₄ alkyl este.

2. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ là H.

3. Hợp chất để sử dụng theo mục 1 hoặc mục 2, trong đó một trong số R¹, R², R³ và R⁴ là H.

4. Hợp chất để sử dụng theo mục 1 hoặc mục 2, trong đó hai trong số R¹, R², R³ và R⁴ là H.

5. Hợp chất để sử dụng theo mục 1 hoặc mục 2, trong đó ba trong số R¹, R², R³ và R⁴ là H.

6. Hợp chất để sử dụng theo mục 1 hoặc mục 2, trong đó ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ không phải là H.

7. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng:
- hydroxy,
 - C_{1-2} alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm flo,
 - NH_2 ,
 - phenyl,
 - C_{5-6} heteroaryl,
 - C_{1-4} alkyl carbamoyl,
 - axylamido, hoặc
 - một hoặc nhiều nhóm flo.
8. Hợp chất để sử dụng theo mục 7, trong đó nhóm C_{1-3} alkyl không được thế.
9. Hợp chất để sử dụng theo mục 7, trong đó nhóm C_{1-3} alkyl được perflo hóa.
10. Hợp chất để sử dụng theo mục 7, trong đó nhóm C_{1-3} alkyl được thế bằng nhóm được chọn từ:
- (i) hydroxy;
 - (ii) C_{1-2} alkoxy;
 - (iii) NH_2 ;
 - (iv) phenyl;
 - (v) C_{5-6} heteroaryl;
 - (vi) C_{1-4} alkyl carbamoyl; và
 - (vii) axylamido.
11. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.
12. Hợp chất để sử dụng theo mục 11, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy không được thế.

13. Hợp chất để sử dụng theo mục 11, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được perflo hóa.
14. Hợp chất để sử dụng theo mục 11, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl.
15. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là C_{3-6} xycloalkyl.
16. Hợp chất để sử dụng theo mục 15, trong đó nhóm C_{3-6} xycloalkyl là xyclopropyl.
17. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là halo.
18. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là COR^C , trong đó R^C được chọn từ $NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và metyl.
19. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 18, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 được chọn từ xyano, NH_2 và NO_2 .
20. Hợp chất để sử dụng theo mục 19, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là xyano.
21. Hợp chất để sử dụng theo mục 19, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là NH_2 .
22. Hợp chất để sử dụng theo mục 19, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là NO_2 .
23. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 22, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng metyl, xyano, hydroxy hoặc metoxy.

24. Hợp chất để sử dụng theo mục 23, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là phenyl, tùy ý được thế bằng methyl hoặc metoxy.
25. Hợp chất để sử dụng theo mục 23, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm methyl.
26. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là metoxy, R^2 là CH_2OCH_3 hoặc $CH_2OCH_2CH_3$ và R^1 và R^3 là H.
27. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là metoxy, R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng methyl hoặc metoxy, và R^1 và R^3 là H.
28. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là metoxy, R^2 là C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl.
29. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là metoxy, R^2 là C_6 heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl.
30. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là metoxy và R^1 , R^2 và R^3 là H.
31. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là clo, R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc brom, và R^1 và R^3 là H.
32. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^4 là clo và R^1 , R^2 và R^4 là H.
33. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó R^3 là C_{1-3} alkyl và R^1 , R^2 và R^4 là H.
34. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là phenyl, có thể không được thế hoặc được thế.

35. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là naphyl, có thể không được thế hoặc được thế.

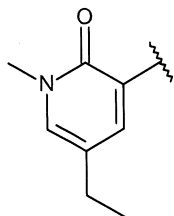
36. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là phenyl được thế.

37. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là nhóm C₅₋₁₀ heteroaryl, có thể không được thế hoặc được thế.

38. Hợp chất để sử dụng theo mục 37, trong đó nhóm C₅₋₁₀ heteroaryl được chọn từ: quinolinyl, benzothiazolyl, quinoxalinyl, benzooxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuran và benzotriazolyl.

39. Hợp chất để sử dụng theo mục 37, trong đó nhóm C₅₋₁₀ heteroaryl là quinolinyl hoặc benzothiazolyl.

40. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là nhóm:



41. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng C₁₋₄ alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₂ alkoxy, NH₂, C₁₋₄ alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.

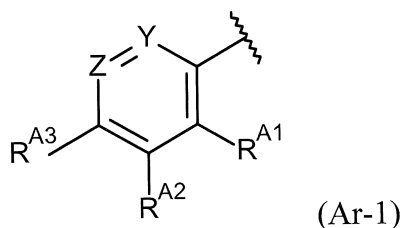
42. Hợp chất để sử dụng theo mục 41, trong đó nhóm C₁₋₄ alkyl không được thế.

43. Hợp chất để sử dụng theo mục 41, trong đó nhóm C₁₋₄ alkyl được perflo hóa.

44. Hợp chất để sử dụng theo mục 41, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng nhóm được chọn từ:
- (i) hydroxy;
 - (ii) C_{1-2} alkoxy;
 - (iii) NH_2 ; và
 - (iv) C_{1-4} alkyl carbamoyl.
45. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl.
46. Hợp chất để sử dụng theo mục 45, trong đó nhóm C_{3-6} xycloalkyl là xyclohexyl.
47. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng hydroxy; xyano; $NR^{N3}R^{N4}$, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido.
48. Hợp chất để sử dụng theo mục 47, trong đó nhóm thế là hydroxy.
49. Hợp chất để sử dụng theo mục 47, trong đó nhóm thế là xyano.
50. Hợp chất để sử dụng theo mục 47, trong đó nhóm thế là $NR^{N3}R^{N4}$, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl.
51. Hợp chất để sử dụng theo mục 47, trong đó nhóm thế là axylamido.
52. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng halo.
53. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, $C(O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.

54. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy không được thế.
55. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được perflo hóa.
56. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được thế bằng hydroxy.
57. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được thế bằng $C(O)NH_2$.
58. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl.
59. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được thế bằng phenyl.
60. Hợp chất để sử dụng theo mục 53, trong đó nhóm C_{1-3} alkoxy được thế bằng C_{5-6} heteroaryl.
61. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng phenoxy, tùy ý được thế bằng flo.
62. Hợp chất để sử dụng theo mục 61, trong đó Ar được thế bằng phenoxy.
63. Hợp chất để sử dụng theo mục 61, trong đó Ar được thế bằng OC_6H_4F .
64. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl.
65. Hợp chất để sử dụng theo mục 64, trong đó Ar được thế bằng phenyl.
66. Hợp chất để sử dụng theo mục 64, trong đó Ar được thế bằng C_{5-6} heteroaryl.

67. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng SF_5 hoặc SO_2CH_3 .
68. Hợp chất để sử dụng theo mục 67, trong đó Ar được thế bằng SF_5 .
69. Hợp chất để sử dụng theo mục 67, trong đó Ar được thế bằng SO_2CH_3 .
70. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$, trong đó Y là O hoặc CH_2 , và n là 2 hoặc 3.
71. Hợp chất để sử dụng theo mục 70, trong đó Ar là phenyl.
72. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 33 đến 39, trong đó Ar được thế bằng C_{1-4} alkyl este.
73. Hợp chất để sử dụng theo mục 72, trong đó Ar được thế bằng $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$.
74. Hợp chất để sử dụng theo mục 72, trong đó Ar được thế bằng $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.
75. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33 và 41 đến 74, trong đó Ar được thể hiện bằng công thức (Ar-1):



trong đó Y là N hoặc $\text{C}-\text{R}^{\text{A}4}$, và Z là N hoặc $\text{C}-\text{R}^{\text{A}5}$; và $\text{R}^{\text{A}1}$, $\text{R}^{\text{A}2}$, $\text{R}^{\text{A}3}$, $\text{R}^{\text{A}4}$ (nếu có) và $\text{R}^{\text{A}5}$ (nếu có) được chọn độc lập từ H và các nhóm thế tùy ý cho Ar.

76. Hợp chất để sử dụng theo mục 75, trong đó $\text{R}^{\text{A}2}$ là etyl.

77. Hợp chất để sử dụng theo mục 75, trong đó R^{A3} được chọn từ xycloalkyl; phenoxy; phenyl; C_{5-6} heteroaryl; SF_5 ; và SO_2CH_3 .
78. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là 5-ethyl-2-metoxyphenyl.
79. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là 5- CF_3 -2-metoxyphenyl.
80. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, trong đó Ar là 2,6-dimetoxyphenyl.
81. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, với điều kiện là khi:
 R^1, R^2, R^3 và R^4 là H,
Ar không phải là 4-aminophenyl.
82. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 81 và tá dược được dùng.
83. Phương pháp điều trị bệnh ung thư, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị hợp chất như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 81 hoặc được phẩm theo mục 82.
84. Phương pháp theo mục 83, trong đó hợp chất được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt với liệu pháp phóng xạ và/hoặc liệu pháp hóa trị.
85. Sử dụng hợp chất như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 81 để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.
86. Hợp chất như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 81 hoặc được phẩm theo mục 82 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

87. Hợp chất hoặc dược phẩm theo mục 86, trong đó việc điều trị này là sử dụng đồng thời hoặc lần lượt với liệu pháp phóng xạ và/hoặc liệu pháp hóa trị.
88. Hợp chất như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 81 hoặc muối dược dụng của nó.
89. Hợp chất theo mục 88, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 không phải là H.
90. Hợp chất theo mục 89, trong đó R^3 không phải là CF_3 .
91. Hợp chất theo mục 89, trong đó R^3 không phải là C_{1-3} alkyl được thế.
92. Hợp chất theo mục 89, trong đó R^3 là etyl hoặc propyl.
93. Hợp chất theo mục 89, trong đó R^3 không phải là C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , phenyl, C_{5-6} heteroaryl, C_{1-4} alkyl carbamoyl, axylamido hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.
94. Hợp chất theo mục 88, trong đó R^4 là metoxy.
95. Hợp chất theo mục 88, trong đó R^4 là Cl, và R^1 , R^2 và R^3 là H.
96. Hợp chất theo mục 88, trong đó R^4 là Cl, và R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc brom, và R^1 và R^3 là H.
97. Hợp chất theo mục 88, trong đó R^3 là C_{1-3} alkyl và R^1 , R^2 và R^4 là H.
98. Hợp chất theo mục 88, với điều kiện là khi:
 R^1 , R^2 và R^3 là H, và R^4 là metoxy,
Ar không phải là naptyl không được thế.

99. Hợp chất theo mục 88, với điều kiện là khi:
 R^1, R^2, R^3 và R^4 là H,
Ar không phải là 2,4,6-trimethylphenyl.
100. Hợp chất theo mục 88, với điều kiện là khi:
 R^1, R^2 và R^4 là H, và R^3 là CF_3 ,
Ar không phải là 2-(difluoromethoxy)phenyl.
101. Hợp chất theo mục 88, với điều kiện là khi:
 R^1, R^2, R^3 và R^4 là H,
Ar không phải là 4-fluoro-3-methylphenyl.
102. Hợp chất để sử dụng theo mục 88, với điều kiện là khi:
 R^1, R^2, R^3 và R^4 là H,
Ar không phải là 4-aminophenyl.
103. Phương pháp tổng hợp hợp chất như được xác định theo mục bất kỳ trong số các mục từ 88 đến 102.
104. Hợp chất để sử dụng theo mục 1, trong đó:
 R^1, R^2, R^3 và R^4 được chọn độc lập từ:
- (i) H;
 - (ii) C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng: hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , phenyl, C_{5-6} heteroaryl, C_{1-4} alkyl carbamoyl, axylamido, hoặc một hoặc nhiều nhóm flo;
 - (iii) C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
 - (iv) C_{3-6} xycloalkyl;
 - (v) halo;
 - (vi) COR^C , trong đó R^C được chọn từ $NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và methyl;
 - (vii) xyano, NH_2 , NO_2 ;

(viii) phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl, hydroxy hoặc metoxy;

Ar là phenyl, naptyl, hoặc nhóm C₅₋₁₀ heteroaryl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ:

(i) C₁₋₄ alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₂ alkoxy, NH₂, C₁₋₄ alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;

(ii) C₃₋₆ xycloalkyl;

(iii) hydroxy; xyano; NR^{N3}R^{N4}, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và methyl; axylamido;

(iv) halo;

(v) C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, C(O)NH₂, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, C₅₋₆ heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;

(vi) phenoxy, tùy ý được thế bằng flo;

(vii) phenyl, C₅₋₆ heteroaryl

(viii) SF₅, SO₂CH₃;

(ix) -(CH₂)_n-Y-, trong đó Y là O hoặc CH₂, và n là 2 hoặc 3;

105. Hợp chất để sử dụng theo mục 104, trong đó ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ không phải là H.

106. Hợp chất để sử dụng theo mục 104 hoặc 105, trong đó ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ là C₁₋₃ alkyl, tùy ý được thế bằng: hydroxy, C₁₋₂ alkoxy, NH₂, phenyl, C₅₋₆ heteroaryl, C₁₋₄ alkyl carbamoyl, axylamido, hoặc một hoặc nhiều nhóm flo.

107. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 106, trong đó ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ là C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.

108. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 107, trong đó ít nhất một trong số R¹, R², R³ và R⁴ là C₃₋₆ xycloalkyl.

109. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 108, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là halo.

110. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 109, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là COR^C , trong đó R^C được chọn từ $NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và methyl.

111. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 110, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 được chọn từ xyano, NH_2 và NO_2 .

112. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 111, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl, hydroxy hoặc metoxy.

113. Hợp chất để sử dụng theo mục 104, trong đó:

(a) R^4 là metoxy, R^2 là CH_2OCH_3 hoặc $CH_2OCH_2CH_3$ và R^1 và R^3 là H;

(b) R^4 là metoxy, R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng methyl hoặc metoxy, và R^1 và R^3 là H;

(c) R^4 là metoxy, R^2 là C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl;

(d) R^4 là metoxy và R^1 , R^2 và R^3 là H;

(e) R^4 là clo, R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc brom, và R^1 và R^3 là H;

(f) R^4 là clo và R^1 , R^2 và R^4 là H; hoặc

(g) R^3 là C_{1-3} alkyl và R^1 , R^2 và R^4 là H.

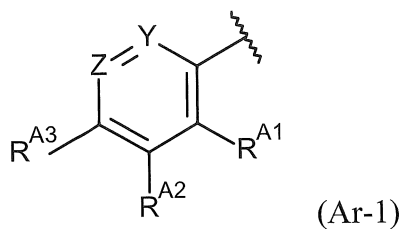
114. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 113, trong đó Ar là:

(a) phenyl, có thể không được thế hoặc được thế;

(b) naptyl, có thể không được thế hoặc được thế; hoặc

(c) nhóm C_{5-10} heteroaryl, có thể không được thế hoặc được thế.

115. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng C₁₋₄ alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C₁₋₂ alkoxy, NH₂, C₁₋₄ alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.
116. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng C₃₋₆ xycloalkyl.
117. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng hydroxy; xyano; NR^{N3}R^{N4}, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido.
118. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng halo.
119. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng C₁₋₃ alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, C(O)NH₂, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl, C₅₋₆ heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo.
120. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng phenoxy, tùy ý được thế bằng flo.
121. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng phenyl hoặc C₅₋₆ heteroaryl.
122. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng SF₅ hoặc SO₂CH₃.
123. Hợp chất để sử dụng theo mục 114, trong đó Ar được thế bằng -(CH₂)_n-Y-, trong đó Y là O hoặc CH₂, và n là 2 hoặc 3.
124. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 113, trong đó Ar được thể hiện bằng công thức (Ar-1):



trong đó Y là N hoặc C- R^{A4} , và Z là N hoặc C- R^{A5} ; và

R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} (nếu có) và R^{A5} (nếu có) được chọn độc lập từ H và các nhóm thế tùy ý cho Ar.

125. Hợp chất để sử dụng theo mục 124, trong đó:

(a) R^{A2} là etyl; hoặc

(b) R^{A3} được chọn từ xycloalkyl; phenoxy; phenyl; C_{5-6} heteroaryl; SF_5 ; và SO_2CH_3 .

126. Hợp chất để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 113, trong đó Ar là:

(a) 5-etyl-2-metoxyphephenyl;

(b) 5- CF_3 -2-metoxyphephenyl; hoặc

(c) 2,6-dimetoxyphephenyl.

127. Hợp chất như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 104 đến 126 hoặc muối được dụng của nó.

128. Hợp chất theo mục 127, trong đó:

(a) ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 không phải là H;

(b) R^3 không phải là CF_3 ;

(c) R^3 không phải là C_{1-3} alkyl được thế;

(d) R^3 là etyl hoặc propyl;

(e) R^3 không phải là C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , phenyl, C_{5-6} heteroaryl, C_{1-4} alkyl carbamoyl, axylamido hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;

(f) R^4 là metoxy;

(g) R^4 là Cl, và R^1 , R^2 và R^3 là H;

(h) R^4 là Cl, và R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc brom, và R^1 và R^3 là H; hoặc

(i) R^3 là C_{1-3} alkyl và R^1 , R^2 và R^4 là H.

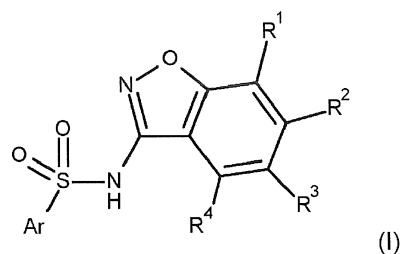
Tài liệu tham khảo

- Aggarwal và Calvi, *Nature*, 2004, 430, 372-376 doi:10,1038/nature02694
- Avvakumov và đồng tác giả, *Oncogene*, 2007, 26, 5395-5407
doi:10,1038/sj.onc.1210608
- Berge và đồng tác giả, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 doi:10,1002/jps.2600660104
- Borrow và đồng tác giả, *Nat. Genet.*, 1996, 14, 33-41 doi:10,1038/ng0996-33
- Dekker và đồng tác giả, *Drug Discov. Today*, 2014, 19, 654-660
doi:10,1016/j.drudis.2013,11,012
- Doyon và đồng tác giả, *Mol. Cell.*, 2006, 21, 51-64 doi :10,1016/j.molcel.2005,12,007
- Dhuban và đồng tác giả, *Sci. Immunol.*, 2017, 2, 9297 doi:10,1126/sciimmunol.aai9297
- Duong và đồng tác giả, *Cancer Res.*, 2013, 73, 5556-5568 doi:10,1158/0008-5472.CAN-13-0013
- Ghizzoni và đồng tác giả, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 47, 337-344 doi:10,1016/j.ejmech.2011,11,001
- Gil và đồng tác giả, *J. Proteomics*, 2017, 150, 297-309
doi :10,1016/j.jprot.2016.10,003
- Gobert, M. và đồng tác giả, *Cancer Research*, 2009, 69, 2000-2009 doi:10,1158/0008-5472.CAN-08-2360
- Holbert và đồng tác giả, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 36603-36613
doi:10,1074/jbc.M705812200
- Iizuka và đồng tác giả, *Mol. Cell. Biol.*, 2006, 26, 1098-1108
doi :10,1128/MCB.26.3,1098-1108.2006
- Iizuka và đồng tác giả, *Cancer Sci.*, 2013, 104, 1647-1655 doi:10,1111/cas.12303
- Jeong, và đồng tác giả, *Blood Res* 2016 51(3), 152-154 doi:10,5045/br.2016.51,3,152
- Joshi, và đồng tác giả, *Immunity* 2015, 43, 579-590 doi:10,1016/j.immuni.2015,08.006
- Li, B. và đồng tác giả, *PNAS*, 2007, 104, 4571-4576 doi:10,1073/pnas.0700298104
- Melero, và đồng tác giả *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15, 457-472
doi:10,1038/nrc3973
- Merson và đồng tác giả, *J. Neurosci.*, 2006, 26, 11359-11370
doi :10,1523/JNEUROSCI.2247-06,2006
- Miller, A.M. và đồng tác giả *J. Immunol.*, 2006, 177, 7398-7405
doi:10,4049/jimmunol.177.10,7398

- Persa, E. và đồng tác giả *Cancer Letters*, 2015 368(2), 252-261
doi:10,1016/j.canlet.2015,03.003
- Sheikh và đồng tác giả, *Blood*, 2015, 125(12), 1910-21 doi:10,1182/blood-2014-08-594655
- Shi et al, *Nature Biotech*, 2015, 33, 661-667 doi:10,1038/nbt.3235
- Su và đồng tác giả, *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, 17, 1-18 doi:10,3390/ijms17101594
- Stern và đồng tác giả, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2005, 54, 11-29
doi:10,1016/j.critrevonc.2004,10,011
- Thomas và đồng tác giả, *Development*, 2000, 127, 2537-2548 PMID:10821753
- Tao, H. và đồng tác giả, *Lung Cancer*, 2012, 75, 95-101
doi:10,1016/j.lungcan.2011,06,002
- Turner-Ivey và đồng tác giả, *Neoplasia*, 2014, 16(8): 644-655
doi:10,1016/j.neo.2014.07.007
- Valerio và đồng tác giả, *Cancer Research*, 2017, 77(7), 1753–62 doi:10,1158/0008-5472.CAN-16-2374
- Vizmanos và đồng tác giả, *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 36(4), 402-405
doi:10,1002/gcc.10174
- Voss và đồng tác giả, *BioEssays*, 2009, 31(10), 1050-1061
doi:10,1002/bies.200900051
- Wang, L., và đồng tác giả *EBioMedicine*, 2016, 13, 99-112
doi:10,1016/j.ebiom.2016.10,018
- Wang, X. và đồng tác giả, *Oncogene*, 2017, 36, 3048–3058 doi:10,1038/onc.2016,458
- Xiao, Y. và đồng tác giả, *Cell reports*, 2014, 7, 1471-1480
doi :10,1016/j.celrep.2014.04.021
- Yan, M. và đồng tác giả, *Breast Cancer Research*, 2011, 13, R47 doi:10,1186/bcr2869
- Zack và đồng tác giả, *Nature Genetics* 2013 45, 1134-1140 doi:10,1038/ng.2760
- Zhang và đồng tác giả, *Mini. Rev. Med. Chem.*, 2017, 17, 1-8
doi:10,2174/138955751666616 0923125031

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 được chọn độc lập từ:

(i) H;

(ii) C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng:

hydroxy,

C_{1-2} alkoxy,

NH_2 ,

phenyl,

C_{5-6} heteroaryl,

C_{1-4} alkyl carbamoyl, hoặc

axylamido;

(iii) C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;

(iv) C_{3-6} xycloalkyl;

(v) halo;

(vi) COR^C , trong đó R^C được chọn từ $NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và metyl;

(vii) xyano, NH_2 , hoặc NO_2 ; và

(viii) phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng metyl, hydroxy hoặc metoxy;

Ar là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ:

- (i) C_{1-4} alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , C_{1-4} alkyl carbamoyl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (ii) C_{3-6} xycloalkyl;
- (iii) hydroxy; xyano; $NR^{N3}R^{N4}$, trong đó R^{N3} và R^{N4} được chọn độc lập từ H và metyl; hoặc axylamido;
- (iv) halo;
- (v) C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, $C(O)NH_2$, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, hoặc bằng một hoặc nhiều nhóm flo;
- (vi) phenoxy, tùy ý được thế bằng flo;
- (vii) phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl; hoặc
- (viii) SF_5 hoặc SO_2CH_3 ;

và trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 không phải là H.

2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là C_{1-3} alkyl, tùy ý được thế bằng:

- hydroxy,
- C_{1-2} alkoxy,
- NH_2 ,
- phenyl,
- C_{5-6} heteroaryl,
- C_{1-4} alkyl carbamoyl, hoặc
- axylamido.

3. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl hoặc một hoặc nhiều nhóm flo.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó ít nhất một trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là

- (a) C_{3-6} xycloalkyl;
- (b) COR^C , trong đó R^C được chọn từ $NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} được chọn độc lập từ H và metyl;

- (c) xyano, NH_2 hoặc NO_2 ; hoặc
- (d) phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl, hydroxy hoặc metoxy.

5. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

- (a) R^4 là metoxy, R^2 là CH_2OCH_3 hoặc $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, và R^1 và R^3 là H;
- (b) R^4 là metoxy, R^2 là phenyl, tùy ý được thế bằng methyl hoặc metoxy, và R^1 và R^3 là H;
- (c) R^4 là metoxy, R^2 là C_{5-6} heteroaryl, tùy ý được thế bằng methyl;
- (d) R^4 là metoxy và R^1 , R^2 và R^3 là H;
- (e) R^4 là clo, R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc brom, và R^1 và R^3 là H; hoặc
- (f) R^3 là C_{1-3} alkyl và R^1 , R^2 và R^4 là H.

6. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Ar được thế bằng C_{1-4} alkyl, tùy ý được thế bằng hydroxy, C_{1-2} alkoxy, NH_2 , C_{1-4} alkyl carbamoyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm flo.

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Ar được thế bằng C_{1-3} alkoxy, tùy ý được thế bằng hydroxy, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, hoặc một hoặc nhiều nhóm flo.

8. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Ar được thế bằng

- (a) C_{3-6} xycloalkyl;
- (b) hydroxy;
- (c) xyano;
- (d) $\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, trong đó $\text{R}^{\text{N}3}$ và $\text{R}^{\text{N}4}$ được chọn độc lập từ H và methyl; hoặc axylamido;
- (e) phenoxy, tùy ý được thế bằng flo;
- (f) phenyl hoặc C_{5-6} heteroaryl; hoặc
- (g) SF_5 hoặc SO_2CH_3 .

9. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Ar là:

- (a) 5-etyl-2-metoxypheⁿyl;
- (b) 5-CF₃-2-metoxypheⁿyl; hoặc
- (c) 2,6-dimetoxypheⁿyl.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.